

AS: 04.496

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOL

PA 01 1317

INVENCION



SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAMIENTO

Radicación: 01001317 00000000

Folios: 03

Fecha (ADU): 2020-01-10 16:44:40

Trámite: C02 PATENTES B 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AstraZeneca AB

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Suecia

Departamento o Estado

Ciudad

Södertälje

Dirección

75151 85, södertälje

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

John Raymond Evans, Rosalind Ursula Grundy

Dirección y Domicilio

Macclesfield, Cheshire, Gran Bretaña (Respectivamente)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención FORMULACION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA ADAPTADA

PARA ADMINISTRACION POR INYECCION

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒NO ☐(33) País UK
UK(32) Fecha 00-01-10
00-04-12(31) No. Solicitud 0000313.7
0008837.7

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/565

2

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar una formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7 -(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil-sulfinil)nonil)oestra-1,3,5 (10)-trieno-3,17 diol.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C

☐

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No.77,742)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios Informales

☒

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**



FIRMA DEL APODERADO

Enero 09, 2001
CPB/hsr.

CC. 170.322 de Btá TP. No. 1003 del C.S.J.

NIT : 302276097 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,742

FECHA : DICIEMBRE 17 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 01001317 02000000

Fecha (A/D): 2001-11-18 16:24:40

Folios: 30

Tramite : 002 PATENTES D 1 ASESORIA 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****						
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	VAL. PAGO
BANCO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110 1	2073447	2,752,000.00

***** CONCEPTO *****		
CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH RELACIONADO AL ENTREGANTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 350 5220

e-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

La invención se relaciona con una novedosa formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, más particularmente con una formulación adaptada para administración mediante inyección que contiene el compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol en solución en un vehículo ricinoleato el cual adicionalmente comprende por lo menos un alcohol y un solvente éster no acuoso el cual es miscible en el vehículo ricinoleato.

La carencia de estrógeno es fundamental para el tratamiento de varias enfermedades benignas y malignas del seno y el tracto reproductor. En las mujeres premenopáusicas, ésto se logra mediante la ablación de la función ovárica a través de medios quirúrgicos, radioterapéuticos, o médicos, y, en las mujeres postmenopáusicas, mediante el uso de inhibidores de aromatasa.

Una aproximación alternativa al retiro de estrógeno es antagonizar los estrógenos con antiestrógenos. Éstas son drogas que se enlazan y compiten por receptores del estrógeno (ER) presente in los núcleos del tejido que responde al estrógeno. Los antiestrógenos no esteroides convencionales, tales como tamoxifen, compiten eficientemente por enlace ER pero su efectividad está limitada a menudo por el agonismo parcial que muestran, lo cual da como resultado en un bloqueo de la actividad mediada de estrógeno (Furr y Jordan 1984, May y Westley 1987).

El potencial para que los antiestrógenos no esteroides muestran propiedades agonísticas agudizan la búsqueda de novedosos compuestos que pueden enlazar ER con alta afinidad sin activar cualquiera de las

normales respuestas de hormona transcripcional y las consecuentes manifestaciones de estrógenos. Dichas moléculas pueden ser antiestrógenos "puros", claramente distinguidos de ligandos similares a tamoxifen y capaces de elicitar la ablación completa de los efectos tróficos de los estrógenos. Dichos compuestos son referidos como Reguladores Inferiores Receptores de Estrógeno (E.R.D.). La racionalización para el diseño y prueba de antiestrógenos puros novedosos se ha descrito en Bowler y otros 1989, Wakeling 1990a, 1990b, 1990c. Wakeling y Bowler 1987, 1988.

Los análogos esteroides de oestradiol, con una cadena lateral alquilsulfinil en la posición 7α , teniendo en cuenta que los primeros ejemplos de compuestos no tienen actividad estrogénica (Bowler y otros 1989). Uno de éstos, 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil sulfinil)nonil] oestra-1,3,5-(10)trieno-3,17 β -diol se seleccionó para estudio intensivo sobre la base de su actividad antagonista de estrógeno puro y su significativamente incrementada potencia antiestrogénica sobre otros antiestrógenos disponibles. Hallazgos *in vitro* y la experiencia clínica previa 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3-5(10)-trieno-3,17 β -diol han promovido interés en el desarrollo de la droga como un agente terapéutico para indicaciones dependientes de estrógeno tales como cáncer de seno y algunas condiciones ginecológicas benignas.

Se ha colocado a 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil] oestra-1,3-5(10)-trieno-3,17 β -diol, o ICI 182,780, el nombre internacional sin propiedad de fulvestrant, el cual se utiliza posteriormente aquí. Cuando se hace referencia a fulvestrant se incluye sus sales farmacéuticamente aceptables y cualesquiera de sus posibles solvatos.

X 6

El fulvestrant enlaza a ER con una afinidad similar a la del oestradiol y bloquea completamente la acción estimulante del crecimiento del oestradiol en las células de cáncer del seno humano *in vitro*; es más potente y más efectivo que el tamoxifen a este respecto. El fulvestrant bloquea completamente la acción uterotrófica de oestradiol en ratas, ratones y micos, y también bloquea la actividad uterotrófica de tamoxifen.

Debido a que el fulvestrant no tiene ninguna actividad estimulante similar al estrógeno que sea característica de la antiestrógenos clínicamente disponibles tales como tamoxifen o toremifene, puede ofrecer mejorada actividad terapéutica caracterizada por regresión de tumores más rápida, completa, o de mayor duración; una inferior incidencia o rata de desarrollo de resistencia al tratamiento; y una reducción de invasión de tumores.

En ratas adultas intactas, el fulvestrant logra la máxima regresión del útero a una dosis que no afecta adversamente la densidad de los huesos o lleva a incrementada secreción de gonadotrofina. Si también verdad en humanos, estos hallazgos pueden ser de extrema importancia clínica. La reducida densidad de huesos limita la duración del tratamiento ablativo de estrógeno para endometriosis. El fulvestrant no bloquea ER hipotalámico. La ablación de estrógeno también causa o exacerba los destellos calientes y otros síntomas menopáusicos; el fulvestrant no causará dichos efectos debido a que no cruza la barrera de cerebro en la sangre.

La Solicitud de Patente Europea No. 0 138 504 divulga que algunos derivados de esteroides son efectivos agentes antiestrogénicos. La divulgación incluye información que se relaciona con la preparación de los

27

derivados de esteroides. En particular hay divulgación dentro del Ejemplo 35 del compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, cuyo compuesto se menciona específicamente en la Reivindicación 4. También se divulga que los compuestos de esa invención pueden proporcionarse en forma de una composición farmacéutica que comprende un derivado de esteroide de la invención conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Se establece allí que la composición puede estar en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

El fulvestrant muestra, conjuntamente con otros compuestos basados en esteroides, algunas propiedades físicas que hacen difícil la formulación de estos compuestos. El fulvestrant es una molécula particularmente lipofílica, aún cuando se compara con otros compuestos esteroides, y su solubilidad acuosa es extremadamente baja a alrededor de 10 ngml^{-1} (éste es un estimado a partir de un soluto de mezcla de agua/solvente puesto que mediciones tan bajas no pueden lograrse en un soluto de agua únicamente).

Corrientemente hay un número de formulaciones esteroides inyectables de liberación sostenida que se han comercializado. Comúnmente estas formulaciones utilizan aceite como solvente y donde adicionales excipientes pueden estar presentes. Abajo en la Tabla I se describen unas pocas formulaciones inyectables de liberación sostenida comercializadas.

En las formulaciones en la Tabla I un número de diferentes aceites se utilizan para solubilizar el compuesto y adicionales excipientes tales como bencil benzoato, bencil alcohol y etanol se han utilizado. Los

volúmenes de aceite necesarios para solubilizar el ingrediente activo esteroide son bajos. La liberación extendida se logra durante periodos de desde 1 a 8 semanas.

Tabla 1--INYECCIONES INTRAMUSCULARES DE LARGA ACCIÓN BASADAS EN ACEITE

NOMBRE PRODUCTO	ESTEROIDE	DOSIS	TIPO	COMP.	FUENTE	ACEITE	BzBz	BzOH	EtoH	DOSIS	DOSIFICACIÓN
SUSTANO N 100	Testosterona propionato	30 mg	Androgeno	Organon	Hoja datos ABPI Comp. 1999	Arracacha		0,1 ml		1 ml	3 semanas
	Testosterona Fenil Propionato	60 mg									
	Testosterona isocaproato	60 mg									
	Testosterona decanoato	100 mg									
PROLUTIO N DEPOT	Hidroxi progesterona Hexanoato	250 mgml ⁻¹	Progestogeno	Schering HC	Hoja datos ABPI Comp. 1999	Ricino	hasta 46%			1 o 2 ml	1 semana
TOCOGESTAN	Hidroxi progesterona enantato	200 mg	Mezclado	Theramax	Dict. Vidal 1997	Etil oleato	* 40%			2 ml	< 1 semana
	Progesterona α-Tocophenol	50 mg 250 mg									
TROPHOB OLENE	Estrapronicato	1,3 mg	Contraceptivo	Theramax	Dict. Vidal 1997	Oliu	45%			1 ml	15 a 20 días
	Nandrolona undecanoato	50 mg									
	Hidroxi progesterona heptanoato	80 mg									
NORISTERAT	Noretisterona Ocanoato	200 mg	Estradiol	Schering HC	Hoja datos ABPI Comp. 1999	Ricino	SI			1 ml	8 semanas
BENXO-GYNOEST RYL	Estradiol hezahidrobenczoato	5 mg	Progestogeno	Roussel	Dict. Vidal 1998	Arracacha				1 ml	1 semana
PROGESTERONE-RETARD	Hidroxi progesterona caproato	250 mgml ⁻¹		Pharlon	Dict. Vidal 1999	Ricino	SI			1 o 2 ml	1 semana
GRAVIBIN AN	Estradiol 17-β-vaerato	5mgml ⁻¹	Mezclado	Schering HC	Dict. Vidal 1995	Ricino	SI			1 o 2 ml	1 a 2 semanas
	Hidroxi progesterona caproato	250 mgml ⁻¹									
PARABOLAN	Trebolone	76 mg	Androgeno	Negma	Dict. Vidal 1997	Arracacha		75 mg	45 mg	1,5 ml	2 semanas
DELESTROGEN	Estradiol valerate	20 mgml ⁻¹	Estradiol	BMS	J.Pharm. Sci (1964)	Ricino	78%	20 %	2 %		
DELALUTIN	17-hidroxi progesterona	250 mgml ⁻¹	Progestogeno	DMS	J.Pharm. Sci.(1964) 53(8) 891	Ricino	SI	SI	hasta 2%		

BzBz = bencil benzoato BzOH = bencil alcohol

EtoH etanol Dict. Vidal = diccionario Vidal

% son en p/v y. * aproximado como se mide directamente de una única muestra

En la Patente de los Estados Unidos 5,183,814 Ejemplo 3 una formulación en inyección basada en aceite de fulvestrant se describe la cual comprende 50 mg de fulvestrant, 400 mg de bencil alcohol y suficiente aceite de ricino para llevar la solución a un volumen de 1 ml. La inyección dio 2 semanas de liberación de droga. La Tabla 2 muestra la solubilidad de fulvestrant en un número de solventes diferentes.

Tabla 2 – SOLUBILIDAD DE FULVESTRANT

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mgml⁻¹ a 25°C)
Agua	0,001
Aceite de arracacha	0,45
Aceite de sésamo	0,58
Aceite de ricino	-20*
Miglyol 810	3,06
Miglyol 812	2,72
Etil oleato	1,25
Bencil benzoato	6,15
Isopropil miristato	0,80
Span 85 (tensioactivo)	3,79
Etanol	>200
Bencil Alcohol	>200

* varía de acuerdo con el supplier y además puede variar entre lotes

Como puede observarse el fulvestrant es significativamente más soluble en aceite de ricino que en cualquiera de los otros aceites probados. La mayor habilidad de solvatación de aceite de ricino para compuestos esteroides se conoce y se atribuye al alto número de grupos hidroxí de

✓ R 11

ácido ricinoleico, el cual es el mayor constituyente de los ácidos grasos dentro de los triglicéridos presentes en aceite de ricino -- ver (Riffkin y otros. J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891).

Sin embargo, aún cuando se utiliza en mejor solvente basado en aceite, aceite de ricino, se ha encontrado que no es posible disolver el fulvestrant en un solvente basado en aceite en forma tal de lograr una concentración suficientemente alta para dosificar a un paciente en una única inyección y lograr una rata de liberación terapéuticamente significativa. Para lograr una rata de liberación terapéuticamente significativa la cantidad de fulvestrant necesaria puede requerir que el volumen de formulación sea grande, por lo menos 10 ml. Esto requiere que el doctor inyecte un volumen excesivamente grande de formulación para administrar una dosis significativamente grande para terapia humana.

Corrientemente las guías recomiendan que no más de 5 ml de líquido se inyecte en forma intramuscular en una sola inyección. Las dosis farmacológicamente activas requeridas para una formulación de depósito de larga acción de 1 mes de fulvestrant es de alrededor de 250 mg. Consecuentemente, cuando se disuelve en solo aceite de ricino el fulvestrant necesita ser administrado en por lo menos 10 ml de aceite de ricino, excediendo de lejos las guías de arriba, y deben administrarse como dos inyecciones separadas.

La adición de solventes orgánicos donde el fulvestrant es soluble en forma libre, y que son miscibles con aceite de ricino, pueden utilizarse, tal como un alcohol. Con la adición de altas concentraciones de un alcohol concentraciones de $>50\text{mgml}^{-1}$ de fulvestrant en una formulación de aceite

de ricino es obtenible, dando consecuentemente volúmenes de inyección de <5ml – ver Tabla 3 de abajo.

Se ha encontrado sorpresivamente que la introducción de un solvente éster no acuoso que es miscible en el aceite de ricino y un alcohol sorpresivamente facilita la solubilización de fulvestrant a una concentración de por lo menos 50 mgm⁻¹ – ver Tabla 3 abajo. El hallazgo es sorprendente puesto que la solubilidad de fulvestrant en solventes de éster no acuosos – ver Tabla 2 de arriba - es significativamente inferior que la solubilidad de fulvestrant en un alcohol. La solubilidad de fulvestrant es también inferior en solventes de éster no acuosos que la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino.

Consecuentemente, se presenta como una característica de la invención una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant; 30% (preferiblemente 25%) o menos peso de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 1% (preferiblemente por lo menos 5% o idealmente 10%) en peso de un solvente de éster no acuoso miscible dentro de vehículo de ricino oleato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, tomando en cuenta la adición de cualquier excipiente opcional farmacéuticamente aceptable, en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 45 mgml⁻¹ de fulvestrant.

Preferidas formulaciones farmacéuticas de la invención son como se describen arriba donde.

~~10~~ 13

1. El volumen total de la formulación es 6 ml, o menos, y la concentración de fulvestrant es de por lo menos 45 mgml^{-1} .
2. La cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg, o más, y el volumen total de la formulación es 6 ml, o menos.
3. La cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg y el volumen total de la formulación es 5 a 5,25 ml.

Se aprecia que en la formulación un exceso de la formulación puede incluirse para permitir a físico de atención o a quien presta el cuidado ser capaz de suministrar la dosis requerida. Consecuentemente cuando se requiere una dosis de 5 ml debe apreciarse que un exceso de hasta 0,25 ml, preferiblemente de hasta 0,15 ml estará también presente en la formulación. Típicamente, la formulación se presentará en un frasco o jeringa llenado previamente, preferiblemente una jeringa llenada previamente que contiene una dosificación unitaria de la formulación como se describe aquí, siendo éstas adicionales careacterísticas de la invención.

Preferidas concentraciones de un alcohol farmacéuticamente aceptable presente en cualquiera de las formulaciones de arriba son; por lo menos 10% p/v, por lo menos 11 % p/v, por lo menos 12 % p/v, por lo menos 13 % p/v, por lo menos 14% p/v, por lo menos 15% p/v y, preferiblemente, por lo menos 16% p/v. Máximas concentraciones de alcohol farmacéuticamente aceptables presentes en la formulación son de 28% p/v o menos, 22 % p/v o menos, 20% p/v o menos y 18% p/v o menos.

El alcohol farmacéuticamente aceptable puede consistir de un alcohol o una mezcla de dos o más alcoholes, preferiblemente una mezcla

de dos alcoholes. Preferidos alcoholes farmacéuticamente aceptables para administración parenteral son etanol, bencil alcohol o una mezcla de tanto etanol como bencil alcohol, preferiblemente el etanol y bencil alcohol está presente en la formulación en las mismas cantidades p/v. Preferiblemente la formulación de alcohol contiene 10 % p/v etanol y 10 % p/v bencil alcohol.

El solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable puede consistir de uno o una mezcla de dos o más solventes de éster no acuoso farmacéuticamente aceptable, preferiblemente solo uno. Un solvente éster no acuoso preferido farmacéuticamente aceptable para administración parenteral se selecciona a partir de bencil benzoato, etil oleato, isopropil miristato e isopropil palmitato.

Aquellas personas expertas en el arte entenderán que el alcohol farmacéuticamente aceptable será de una calidad tal que cumplirá con los estándares de la farmacopea (tal como se describe en las farmacopeas de los Estados Unidos, Británica, Europea y Japonesa) y como tales contendrán algo de agua y posiblemente otros solventes orgánicos, por ejemplo alcohol en la Farmacopea de los Estados Unidos contiene no menos de 94,9 % en volumen y no más de 96,0 % en volumen de etanol cuando se mide a 15,56 °C. El alcohol deshidratado en la Farmacopea de los Estados Unidos contiene no menos de 99,5% de etanol en volumen cuando se mide a 15,56 °C.

Concentraciones preferidas del solvente de éster no acuoso farmacéuticamente aceptable presente en cualquiera de las anteriores formulaciones son; por lo menos 5 % p/v, por lo menos 8% p/v, por lo menos 10 % p/v, por lo menos 11 % p/v, por lo menos 12 % p/v, por lo

menos 13 % p/v, por lo menos 15 % p/v, por lo menos 16 % p/v, por lo menos 17 % p/v, por lo menos 18 % p/v, por lo menos 19 % p/v y por lo menos 20% p/v. Máximas concentraciones del solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable son; 60% p/v o menos, 50 % p/v o menos, 45% p/v o menos, 40% p/v o menos, 35% p/v o menos, 30% p/v o menos y 525 % p/v o menos. Una concentración preferida es 15 % p/v.

Aquellos expertos en el arte entenderán que el solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable será de una calidad que cumplirá con los estándares de farmacopea (tal como se describe en las farmacopeas de los Estados Unidos, Británica, Europea y Japonesa).

Mediante el uso del término vehículo de ricino oleato se significa un aceite que tiene una proporción mayoritaria (por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% p/v) de su composición como triglicéridos de ácido ricino oleico. Convenientemente el vehículo de ricino oleato es aceite de ricino, idealmente de estándares de farmacopea, como se describió arriba.

Se ha encontrado sorpresivamente que las anteriores formulaciones de la invención proporcionan, después de inyección intramuscular, satisfactoria liberación de fulvestrant durante un periodo extendido de tiempo. Este hallazgo es de hecho sorprendente por las siguientes razones.

1. Previamente probadas por los solicitantes han sido las inyecciones intramusculares de fulvestrant en la forma de una suspensión acuosa. Se ha encontrado extensiva irritación de tejido local en el sitio de inyección así como un pobre perfil de liberación. Se considera que la irritación/

inflamación de tejido fue debido a la presencia de fulvestrant en forma de partículas sólidas.

El perfil de liberación parece estar determinado por la extensión de inflamación/irritación presente en el sitio de inyección y esto fue variable y difícil de controlar. Además la rata de liberación de fulvestrant no fue suficientemente alta para ser clínicamente significativa.

2. Los hallazgos de los estudios utilizando alcohol bencil etiquetado ^{14}C muestran que se disipa rápidamente del sitio de inyección y es retirado del cuerpo dentro de las 24 horas de administración.

Se puede esperar que el etanol se disipará por lo menos tan rápidamente, si no más rápidamente, del sitio de la inyección.

Se conoce que el bencil benzoato es metabolizado mediante conjugación a glicina para formar ácido hipúrico por el hígado humano y excretado dentro de la orina - Martindale: La Extra Farmacopea 32 edición página 1103, y, consecuentemente, es difícil que el bencil benzoato, cuando se utiliza, no está presente en el sitio de inyección durante todo el periodo extendido de liberación.

Se ha encontrado que la rápida eliminación de los excipientes adicionales de solubilización, es decir, el alcohol y el solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable a partir del vehículo de la formulación y el sitio de inyección después de la inyección de la formulación, la liberación extendida a niveles terapéuticamente significativos de fulvestrant durante un periodo extendido puede aún lograrse mediante la formulación de la invención.

Por el uso del término "niveles terapéuticamente significativos" se significa que las concentraciones de plasma de sangre de por lo menos 2,5 mgml⁻¹, idealmente por lo menos 3 mgml⁻¹, por lo menos 8,5 mgml⁻¹, y hasta 12 mgml⁻¹ de fulvestrant se logran en el paciente. Preferiblemente en niveles de plasma en sangre deben ser menores de 15 mgml⁻¹.

El uso del término "liberación extendida" significa por lo menos dos semanas, por lo menos tres semanas, y, preferiblemente por lo menos cuatro semanas de liberación continua de fulvestrant se logra. En una característica preferida la liberación extendida se logra en 32 días + 4 días.

Simplemente solubilizando el fulvestrant en una formulación líquida a base de aceite no se predice un buen perfil de liberación o falta de precipitación de droga después de inyección en el sitio de inyección.

La Tabla 3 muestra la solubilidad de fulvestrant en un vehículo de aceite de ricino que contiene adicionalmente alcoholes etanol y bencil alcohol con o sin bencil benzoato. Los resultados muestran claramente el efecto positivo del bencil benzoato en la solubilidad del fulvestrant en el aceite de ricino, a pesar de que el fulvestrant tiene una menor solubilidad en bencil benzoato que en cualquier alcohol o aceite de ricino.

Tabla 3

**Tabla 3 – EFECTO DEL BENCIL BENZOATO EN LA SOLUBILIDAD
DEL FULVESTRANT EN ACEITE DE RICINO A 25°C**

% p/v								
Etanol (96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
Alcohol bencil	5	5	5	5	10	10	15	15
Bencil benzoato		15		15		15		15
Aceite de ricino	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100
Solubilidad Fulvestrant (mgml ⁻¹)	27	36	46	54	45	65	76	102

La siguiente Tabla 4 muestra la solubilidad del fulvestrant en un rango de formulaciones a base de aceite que contienen las mismas cantidades de alcohol y bencil benzoato pero donde se cambia el aceite. Los datos también muestran la solubilidad del fulvestrant después del retiro de los alcoholes.

Tabla 4

Comparaciones de Solubilidad de fulvestrant en formulaciones a base de aceite con y sin alcoholes

Formulación ^(a)	Solubilidad de fulvestrant mgml ⁻¹ a 25°C	
	Vehículo completo	Vehículo menos alcoholes
A base de aceite de ricino	81,2	12,6
A base de Miglyol 812-N	86,8	1,7
A base de semilla de sésamo/aceite de ricino (1:1)	70,1	4,4
A base de aceite de semilla de sésamo	45,7	0,7
A base de aceite de arracacha	40,2	< 0,2

^(a) Las Formulaciones comprendían etanol [96%] (10%), bencil alcohol (10%) y bencil benzoato (15%) elaborado a volumen con el aceite establecido. Exceso de fulvestrant se agregó a cada mezcla de solvente y se determinó la solubilidad.

Efecto de la formulación bajo precipitación de fulvestrant en el sitio de inyección

Formulación ^(a)	Días						
	2	3	4	7	10	30	51
Formulación F6521 a base de aceite de ricino	0	0	0	0	0	0	0
Formulación F12640 a base de Miglyol 812-N	++ ^b	+++	+++	+++	+++	++	0
Formulación F12645 a base de aceite de semilla de sésamo/ aceite de ricino	+ ^c	++	++	+++	++	+	+

0, +, ++, +++ = Grado de precipitación (No detectado, Medio, Moderado, Severo)

a Formulaciones compuestas de fulvestrant (5%), etanol [96%] (10%), bencil alcohol (10%) y bencil benzoato (15%) elaboradas a volumen con el aceite establecido.

b Principalmente cristales de forma de aguja larga

c pequeñas agujas y/o cartuchos de cristales

La precipitación del fulvestrant y el perfil de liberación se determinó con las anteriores formulaciones en un estudio de conejos *in vitro*. La Figura I muestra el efecto del componente de aceite fijo en el perfil de plasma de fulvestrant durante cuatro días después de la administración intramuscular en conejos (datos normalizados a 50 mg por 3 kg; media $\pm$ desviación estándar; número de animales por tiempo = 8, muestras de plasma ensayadas en contenido de fulvestrant utilizando detección lc-ms/ms después de extracción de solventes). Como puede observarse la formulación de aceite de ricino formulación mostró un perfil de liberación particularmente continuo sin evidencia de precipitación de fulvestrant en el sitio de inyección.

Consecuentemente se presenta como una adicional característica de la invención una formulación farmacéutica de liberación extendida adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant; 30% (preferiblemente 25%) o menos peso de un alcohol farmacéuticamente

aceptable por volumen de la formulación, por lo menos 1 % (preferiblemente por lo menos 5 % o idealmente 10 %) en peso de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable miscible en un vehículo de ricino oleato por volumen de la formulación y suficiente cantidad de un vehículo ricino oleato, tomando en cuenta la adición de cualesquiera excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables, en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 50 mgml⁻¹ de fulvestrant.

Por el uso del término "excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables" se hace referencia a posibles excipientes adicionales utilizados comúnmente utilizados en el campo de la formulación, por ejemplo, un preservativo antioxidante, un colorante o un tensioactivo. Un excipiente opcional preferido es un tensioactivo.

Tal como se describe arriba el fulvestrant es útil en el tratamiento de indicaciones dependientes de estrógeno tales como cáncer de seno y condiciones ginecológicas, tales como endometriosis.

Adicionalmente al fulvestrant otro tipo similar de molécula está corrientemente bajo investigación clínica. SH-646 (11 β -fluoro-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol) es además putativamente un compuesto con el mismo modo de acción como fulvestrant y tiene una estructura química muy similar. Se considera que el compuesto también compartirá con el fulvestrant similares propiedades físicas y consecuentemente la presente invención tendrá también aplicación con este compuesto.

Ejemplo de Formulación

El Fulvestrant se mezcla con alcohol y bencil alcohol, agitando hasta completa disolución. Bencil benzoato se agrega y la solución se elabora a un peso final con aceite de ricino y se agita, (por conveniencia el peso se utiliza más que el volumen utilizando la proporción de peso con respecto a volumen). La solución de volumen se cubre con nitrógeno. La solución se esteriliza mediante filtración utilizando uno o dos filtros de 0,2 µm de porosidad. El filtrado estéril se mantiene bajo una cubierta de nitrógeno puesto que se llena bajo condiciones asépticas en recipientes primarios estériles lavados y despirogenizados, por ejemplo frascos o jeringas llenados previamente. Una sobremaduración se incluye en el empaque primario para facilitar el retiro del volumen de dosis. Los empaques primarios se cubren con nitrógeno estéril, antes del sellado aséptico.

Ver también el diagrama de flujo del proceso más abajo.

Las cantidades de cada componente de la formulación se escogen de acuerdo con la especificación de la formulación requerida, los ejemplos se describen arriba. Por ejemplo cantidades se agregan de cada componente para preparar una formulación que contiene

10 % en peso por volumen de bencil alcohol

10% en peso por volumen de etanol

15% en peso por volumen de bencil benzoato

250 mg de fulvestrant por cada 5 ml de formulación terminada

y la cantidad remanente como aceite de ricino

✓✓✓
19/

DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN

Ingredientes/Componentes	Proceso
Fulvestrant	ETAPA 1: DISOLUCIÓN DE AGENTE ACTIVO
Alcohol	
Bencil alcohol	
Bencil Benzoato	ETAPA 2: MEZCLA
Aceite de ricino	ETAPA 3: HACER AL PESO
	ETAPA 4: FILTRACIÓN ESTÉRIL (0.2 µm) EN RECIPIENTE QUE RECIBE VOLUMEN
	ETAPA 5: ESTÉRIL (0,2 µm) FILTRACIÓN EN LÍNEA
	ETAPA 6: LLENADO ASÉPTICO, y OBTURADO
	ETAPA 7: INSPECCIÓN VISUAL

Referencias

1. Bowler J, Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE. Novedosos antiestrógenos puros esteroides. *Esteroides* 1989; 54:71-99.
2. Wakeling AE. Novedosos antiestrógenos puros: modo de acción y prospectos terapéuticos. *American New York Academy Science* 1990a; 595: 348-56.
3. Wakeling AE. Antiestrógenos puros esteroides. En Lippman M, Dickson R, editores. *Mecanismos Reguladores en cáncer de seno*. Boston: Kluwer Academic, 1990b: 239-57.
4. Wakeling AE. Potencial terapéutico de antiestrógenos puros en el tratamiento de cáncer de seno. *Diario de Bioquímica Esteroides* 1990c; 37: 771-5.
5. Wakeling AE, Bowler J. Antiestrógenos puros esteroides. *Diario de Endocrinología* 1987; 112: 15 R7-10.
6. Wakeling AE, Bowler J. Biología y modo de acción de antiestrógenos puros. *Diario de Bioquímica de Esteroides* 1988; 3: 141-7.

2/8 24
A1

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende fulvestrant en un vehículo de ricino oleato un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable, y un alcohol farmacéuticamente aceptable donde la formulación está adaptada para administración intramuscular y la obtención de una concentración de fulvestrant de plasma de sangre terapéuticamente significativa durante por lo menos 2 semanas.

2. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 30% o menos peso de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 1 % en peso de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable miscible en un vehículo de ricino oleato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato en forma tal de preparar una formulación que es capaz después de inyección de lograr una concentración de fulvestrant de plasma de sangre terapéuticamente significativa durante por lo menos 2 semanas.

3. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2 donde la concentración de fulvestrant de plasma de sangre obtenida es de por lo menos $2,5 \text{ mgml}^{-1}$ durante por lo menos 2 semanas.

4. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 30% o menos peso de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 1 % en peso de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable miscible en un vehículo de ricino oleato por volumen de

2625

formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato en forma tal de preparar una formulación de por lo menos $4,5 \text{ mgml}^{-1}$ de fulvestrant.

5. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en las reivindicaciones 1 a 4 la cual contiene 25% p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

6. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 5 la cual contiene 20 % p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

7. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 6 la cual contiene 60% p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable.

8. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 la cual contiene 50 % p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable.

9. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 la cual contiene 45% p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable.

10. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 la cual contiene 40% p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable. ?

27-26

11. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 la cual contiene 35% p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable.

12. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 la cual contiene 30% p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable.

13. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 7 la cual contiene 25% p/v o menos de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable.

14. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 13 donde el alcohol farmacéuticamente aceptable es una mezcla de etanol y alcohol bencil.[?]

15. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 14 donde el solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de bencil benzoato, etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato o una mezcla de cualquiera de ellos.

16. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 15 donde el solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable es bencil benzoato.

17. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 16 donde el volumen total de la

28 27

formulación es 6 ml, o menos, y la concentración de fulvestrant es por lo menos de 45 mgml⁻¹.

18. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 13 donde la cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg, o más, y el volumen total de la formulación es 6 ml, o menos.

19. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 18 donde la cantidad total de fulvestrant en la formulación es de 250 mg y el volumen total de la formulación es 5 a 5,25 ml.

27 28

EXTRACTO

La invención se relaciona con una novedosa formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, más particularmente a una formulación adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol en solución en un vehículo de ricino oleato el cual comprende adicionalmente por lo menos un alcohol y un solvente éster no acuoso el cual es miscible en el vehículo de ricino oleato.

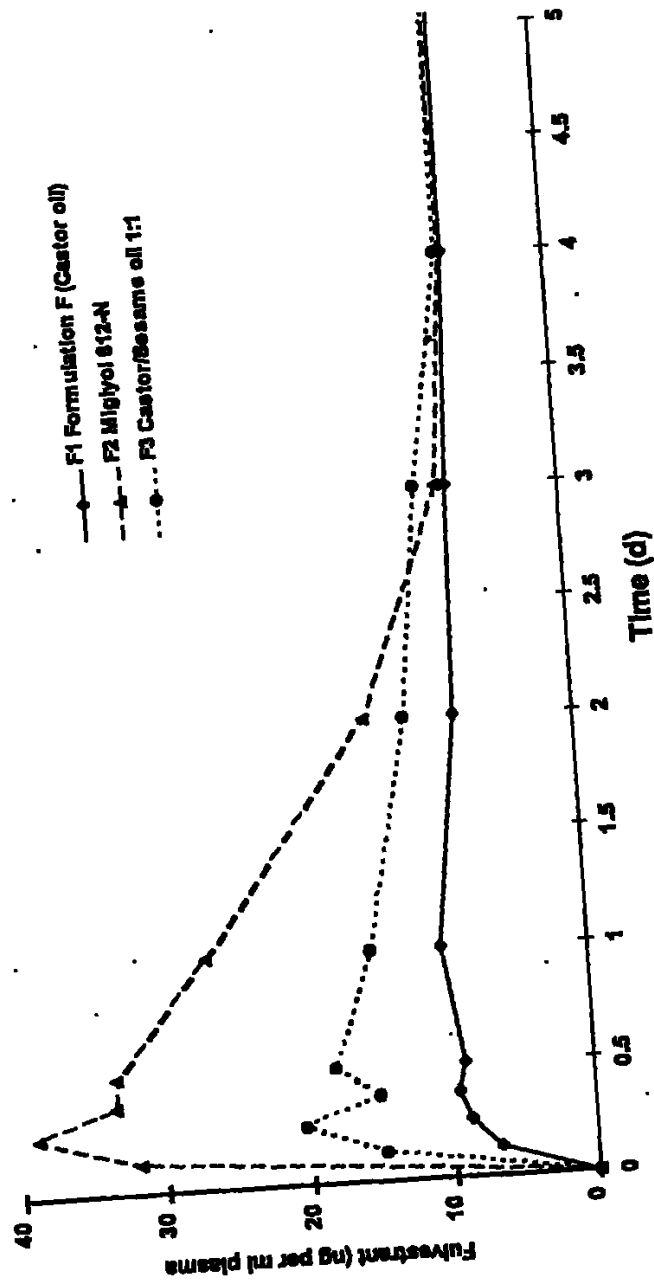


Figure 1

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01000317 00003330 Folios: 30
Fec Fecha (AÑO): 2001-01-10 16:24:40
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 201 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



31

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE

REFERENCIA:	Radicación No.	01-1317
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1034
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe anexar la figura característica en tamaño 12 x 12, por duplicado.
- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

05 ABR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia