

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 2860777
Tel./Fax: (57.1) 2827876
(57.1) 2846297

E.Mail: bricas@brigardycastro.com.co

32
57

GOBIERNO DE COLOMBIA
Ministerio de Industria y Comercio
Dirección de Patentes y Marcas
Fecha (P.M.): 2001-05-31 16:42:25
Tramite: 001 001.317 D. 1 REGISTRAR 444 REGISTRAR
Procedencia: 001 001.317 D. 1 REGISTRAR 444 REGISTRAR

AS: 04.496

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No.01 001.317 - Solicitud de Patente
a favor de AstraZeneca AB

Titulada: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
SOSTENIDA ADAPTADA PARA ADMINISTRACIÓN POR
INYECCIÓN

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad *AstraZeneca AB*, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 05 de Abril de 2001, y de acuerdo con los artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Documento de poder con cesión conferido por el solicitante, debidamente legalizado y autenticado ante Cónsul Colombiano, y autenticado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores junto con su correspondiente traducción oficial al español, debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
2. Artes finales (2 de 12 cm X 12 cm y 1 de 6 cm X 6 cm).
3. Dibujo formal.
4. La dirección del solicitante es: S-151 85, Sodentalje, Suecia. El lugar de Constitución del solicitantes es SUECIA.

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

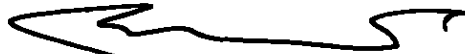
Tel. Conn. 2860777
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 2846297

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

23
33

5. Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático.
6. Copias certificadas por la Oficina Británica de Patentes de las dos primeras solicitudes presentadas para la misma invención, de las cuales REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con sus correspondientes traducciones del inglés al castellano.

Del señor Jefe,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7ª. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Mayo 30, 2001
CPB/har.

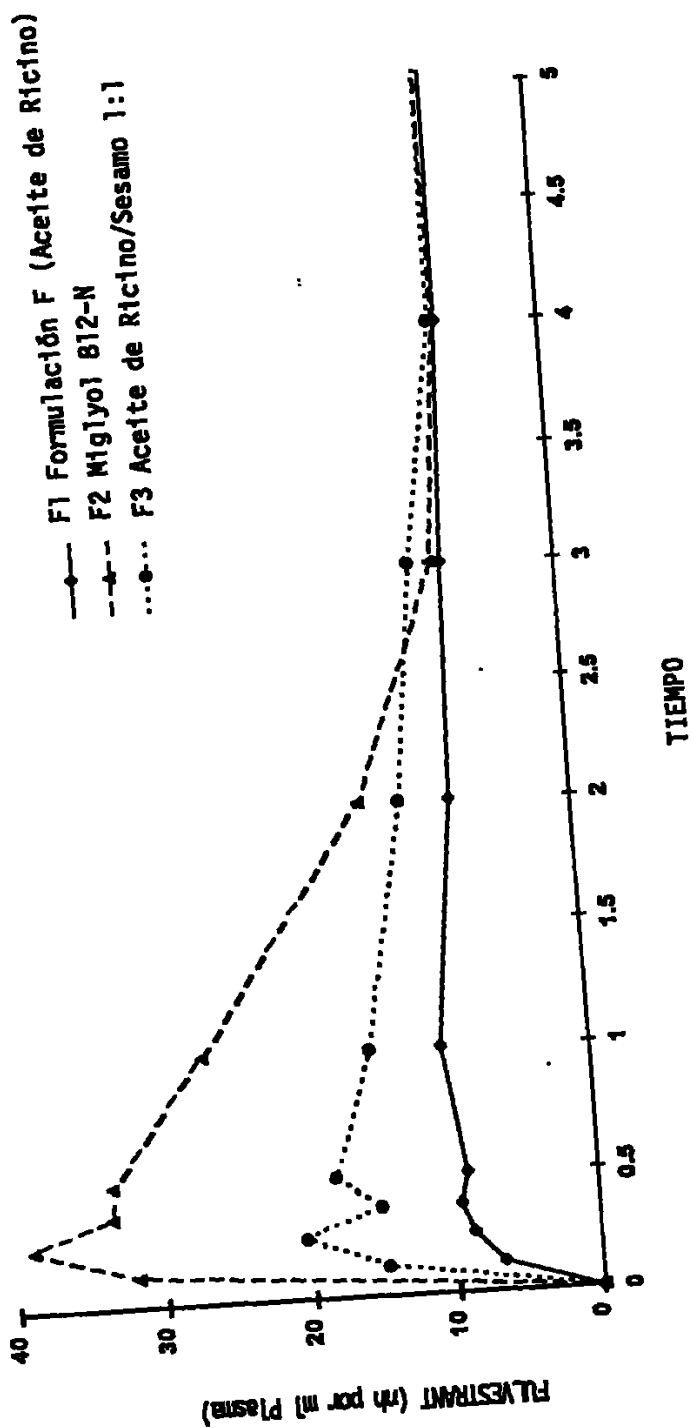


FIGURA 1



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB

TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604

E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

70635

4491739
35

El Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **JOHN BICKMORE HODGSON**, Notario Público de Maclesfield, Cheshire, Inglaterra, autenticó las firmas del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J.M.A. MASON**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **ASTRAZENECA AB**, es una Sociedad, constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **JOANNE MARGARET MARSHALL**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el documento precedente como Cesionaria. Que **JOHN RAYMOND EVANS** y **ROSALIND URSULA GRUNDY**, firman el documento precedente en sus calidades de Cedentes y sus firmas se encuentran legalizadas por **ANDREW NICHOLAS ROBINSON**, Notario Público de Londres, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los siete (07) día del mes de Diciembre de dos mil (2000).

Certificación No. 12/1853

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS

JAIRO H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Reg. 2076 Ministerio 1999

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

203483

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Nº 95 AG-443
RESPONSABLE DEL TEXTO

1991 MAY 10 A 11:25

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NUÑO NAVARRO ALVAREZ
REDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
No. 2078 Matrícula 1289

**POWER WITH ASSIGNMENT
COLOMBIA**

The undersigned

**JOHN RAYMOND EVANS
ROSALIND URSULA GRUNDY**

residing at

**Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, UK
Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, UK**

hereby appoint

**RAMIRO CASTRO and HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aereo 3692
Bogota, COLOMBIA**

as attorney/s with special and sufficient powers to apply for and obtain from the competent national offices and authorities of COLOMBIA a Letters Patent for

FORMULATION

to be issued in the name of

AstraZeneca AB

of

S-151 85, Sodertalje, Sweden

to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA foresaid, without any restriction whatever. The assignee/s also sign these presents in token of acceptance of the said assignment and hereby authorise the said attorney/s to take all necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and instalments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities giving proper receipts therefor; to desist and to fulfill all other requisites and, finally, to use, all means which said attorney/s shall deem proper for the safeguard of the interests of the constituents, who hereby ratify and confirm all and whatsoever the said attorney/s shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation.

**HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIA
Poe. 1278 Minutaria 1988**

Assignee/s

Joanne MarshallJOANNE MARGARET MARSHALL
AUTHORISED OFFICER - ASTRAZENECA AB

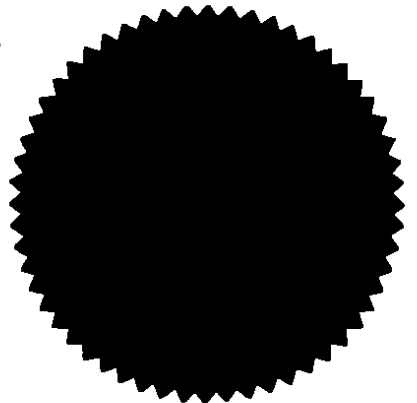
Assignor/s

John Raymond Evans

JOHN RAYMOND EVANS

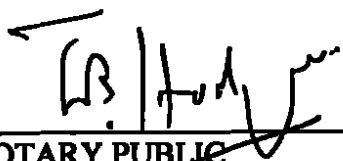
Rosalind Ursula Grundy

ROSALIND URSULA GRUNDY

LB Holly
NOTARY PUBLICHUGO NAVARRO ALVAREZ
TRANSLATOR & INTERPRETE OFFICIAL
Reg. 1276 Not. Justice 1983Q

NOTARIAL CERTIFICATION

- (1) I, a Notary Public, certify that
(2) on the 24th day of November 2000
before me personally appeared
(3) JOHN RAYMOND EVANS and
ROSALIND URSULA GRUNDY
to me known and known to me to
be of legal capacity and
acknowledged their signatures
appearing on the foregoing
instrument and ratified the same.
I attest.
(4) Signed in: Macclesfield, Cheshire, England.
(5) Dated on: 24th November 2000



NOTARY PUBLIC

NO. 10 NAVY GATE ALLIANCE
TRADE: 9 E. R. TYPETE OFFICE
Rev. 12/01/2000

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**No. D648811****Date 6 December, 2000**

**This document bears
the signature / seal of J B Hodgson**

Acting in the capacity of Notary Public

HUGO YAVARRA ALVAREZ
Notary Public
R-17, MEXICO



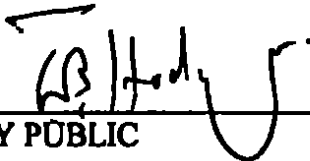
Signed by: J. M. A. Mason

***For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs***

40
X 15

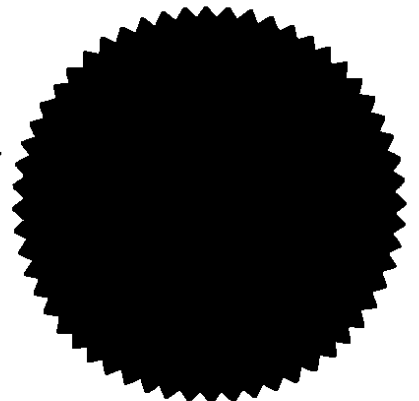
NOTARIAL CERTIFICATION

- I certify that Mr.(Messrs.)
- (1) JOANNE MARGARET MARSHALL
who signed the foregoing
instrument on behalf of
 - (2) ASTRAZENECA AB
a corporation duly organized and
legally existing under the laws
 - (3) of the State of Sweden
 - (4) domiciled at Sweden
is(are) its legitimate
 - (5) Attorney
in accordance with the appointment
issued in the City of
 - (6) Sodertalje, Sweden
 - (7) On 3rd January 2000
by the Board of Directors of
said corporation, which appointment
I have seen.
- I further certify that said
individual(s) is(are) duly
authorized to sign the foregoing
instrument in the name of said
Corporation in accordance with
his(their) above-mentioned
position(s)
- I finally certify that the
purposes for which said
instrument is granted are within
the scope of the object or
activities of said corporation,
in accordance with the Act of
Incorporation
- (8) issued in the City of Sodertalje
 - (9) and dated 31st October 1913
which both I have seen.
- I attest.
- (10) Signed in: Macclesfield, Cheshire
 - (11) Dated on: 24 November 2000



NOTARY PUBLIC

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRANSLATOR & INTERPRETE OFFICE
P.O. Box 1878 Montreal, Quebec H3G 1R8



41
✓

The enclosed Certificate of Registration has been issued for

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

which is registered as "PUBLIKT", generally written (publ), in the Companies Register kept by this office, the Companies Department of the Patent and Registration Office, Sweden.

A Swedish company classed as "PUBLIKT" is entitled to invite the general public to subscribe for or acquire shares and other securities which the company issues.

The share capital for a company classed as "PUBLIKT" must amount to a minimum of SEK 500 000.

Sundsvall, 13th January, 2000

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRANSLATOR & INTERPRETE OFFICE
SINCE 1976 Stockholm 1999

True copy certified by

[Signature] *[Signature]*

Bolagsavdelningen

851 81 Sundsvall

Besöksadress
Sedusparken

Faxigiro 93 06 06 - 0
Bankgiro 5050 - 0255

Telefon 060 - 18 40 00
Telefax 060 - 12 64 77

[Signature]

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVEKET
Bolagsavdelningen

Page 1

CERTIFICATE OF REGISTRATION

SWEDEN

Registration number: 556011-7482
Date of registration: 1913-10-31
Company name: AstraZeneca AB
Address:
Registered office: 151 85 SÖDERTÄLJE
Södertälje
Share capital: SEK 2.054.029.452,50



BOARD OF DIRECTORS:

440802-3556 Björnsson, Björn Einar, (A), Bäckahästvägen 3,
240 13 GENARP
500523-4330 Lerenius, Per Göran, (E), Pettersbergsvägen 66,
129 40 HÄGERSTEN
430319 McKillop, Thomas Fulton Wilson, (E), (O), Flat 3,
15 Stanhope Gate, LONDON W1Y 6LN, STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND
450127-8057 Stavling, Åke Bo Tage, (E), Högbergsgatan 11,
116 20 STOCKHOLM
590228 Symonds, Jonathan, (E), 16 Moor Lane, Rickmansworth,
Hertfordshire, WD3 1LG, STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND
591026-0024 Sörensen, Pia Carina, (A), Skämbylötsvägen 6,
640 60 ÅKERS STYCKEBRUK
560902-0093 Wallenberg, Marcus, Vidbyns Gård 33, 148 91 ÖSMO
390324-5714 Wilhelmsson, Claes-Erik, Strandvägen 63,
115 23 STOCKHOLM

DEPUTY MEMBERS OF THE BOARD:

690810-6690 Johansson, Stig-Ove Michael, Ekhöjden Taxinge-Näsby,
155 93 NYKVARN
580928-3335 Lundblad, Karl Alf Lennart, Envigsgränden 1,
224 75 LUND

MANAGING DIRECTOR:

420527-5938 From, Per Anders Gideon, Drottningholmsvägen 1 6tr.,
112 42 STOCKHOLM

OTHER PERSONS AUTHORIZED TO SIGN ON BEHALF OF THE COMPANY:

520121-1751 Johansson, John Roland, Pilvägen 8, 610 60 TYSTBERGA
561115-2710 Johansson, Per Olof Kjell, Bränningstrandsvägen 72,
151 39 SÖDERTÄLJE
580712-5116 Linde, Carl Fredrik Johannes, Auravägen 24,
182 68 DJURSHOLM
580111-2086 Ljungqvist, Margit Inga Susanne, Solhemsvägen 13A,
141 31 HUDDINGE

CONTD.

MUGO NAVARRO ALYRNEZ
TRANSLATOR & INTERPRETE OFFICIAL
Dec. 2076 Madrid 1000

SWEDEN

Registration number: 556011-7482
Date of registration: 1913-10-31
Company name: AstraZeneca AB
Address:
Registered office: 151 85 SÖDERTÄLJE
Södertälje
Share capital: SEK 2.054.029.452,50

470520-1939 Sveréus, Björn Gustaf, Hedåvägen 9, 152 51 SÖDERTÄLJE

COMPANY AUDITORS:

430319-0658 Magnusson, Bo Vilhelm, Karpvägen 36, 181 30 LIDINGÖ

COMPANY AUDITOR:

556479-9103 Deloitte & Touche Stockholm Aktiebolag

Box 101 52, 121 26 STOCKHOLM-GLOBEN

Principally responsible auditor: 430319-0658 Magnusson, Bo Vilhelm
Karpvägen 36, 181 30 LIDINGÖ

SIGNATORY POWER:

In addition to the Board of the Directors,

Lerenius, Per Göran

McKillop, Thomas Fulton Wilson

From, Per Anders Gideon

Linde, Carl Fredrik Johannes

individually,

or any two jointly of

Wilhelmsson, Claes-Erik

Johansson, John Roland

Johansson, Per Olof Kjell

Ljungqvist, Margit Inga Susanne

Sveréus, Björn Gustaf

are entitled to sign on behalf of the company.

SECONDARY NAMES:

Astra

FINANCIAL YEAR:

Registered financial year: 0101-1231

Latest annual report submitted covers financial
period 980101-981231

CONTD.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
DIRECTOR C. INTERPRETE OF THE
THE 1998 REGULATORY LAW

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Bolagsavdelningen

Page

3

CERTIFICATE OF REGISTRATION

44

SWEDEN

Registration number: 556011-7482

Date of registration: 1913-10-31

Company name: AstraZeneca AB

Address:

Registered office: 151 85 SÖDERTÄLJE
Södertälje

Share capital: SEK 2.054.029.452,50

DATE OF REGISTRATION OF CURRENT AND PREVIOUS COMPANY NAMES:

2000-01-03 AstraZeneca AB

1994-06-20 Astra Aktiebolag

1966-05-12 Aktiebolaget Astra

1913-10-31 Aktiebolaget Astra, Apotekarnas Kemiska Fabriker

SUNDSVALL 2000-01-13

Ex officio

Malin Sellén
MALIN SELLEN



- (A) = employee representative
- (U) = person resident outside EEA
- (E) = person resident outside Sweden but within EEA
- (O) = chairman of the board

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
BOL. 1978

[Handwritten signature]

4548
10

TRADUCCION OFICIAL No. 018/2001 de un Poder con Cesión otorgado por JOHN RAYMOND EVANS Y ROSALIND URSULA GRUNDLY, residentes, respectivamente Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido; y Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido al doctor RAMIR CASTRO y HECTOR GOMEZ, de Carrera 7 No. 16-56 Pisos 9 & 10, Apartado Aéreo 3692, Bogotá, Colombia, con Cesión a AstraZeneca AB de 15 S-151 85 Soderstälje, Suecia de la invención titulada FORMULACION, del Inglés al español, el cual para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-.

+++++

ANEXOS: El Poder con Cesión arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificado de Registro, Poder, Certificaciones por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificaciones del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticaciones por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

+++++

PHM 70635/CO

**PODER CON CESION
COLOMBIA**

Los suscritos

JOHN RAYMOND EVANS

ROSALIND URSULA GRUNDLY

residentes en

Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, RU

Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, RU

por medio del presente nombran a

RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ

Carrera 7 No. 16-56 Pisos 9 & 10

Apartado Aéreo 3692


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Edu. 2078 Bogotá D.C. 1999

46
T/A

Bogotá, COLOMBIA

como abogado/s con poderes especiales y suficientes para solicitar para y obtener de las oficinas y autoridades nacionales competentes de COLOMBIA unos Títulos de Patente para

FORMULACION

para ser expedidos en el nombre de:

AstraZeneca AB

de:

S-151 85 Sodertalje, Suecia

a quien esta cesión ha sido hecha de todo derecho y título a la dicha invención para el territorio de COLOMBIA anteriormente mencionado, sin ninguna restricción cualquiera que sea. La cesionaria/s también firma estas presentes en prueba de aceptación de la dicha cesión y por medio del presente autoriza al dicho abogado/s para tomar todos los pasos necesarios ante las dichas oficinas y autoridades para los propósitos arriba declarados; para hacer peticiones, declaraciones y reclamos; para hacer y firmar especificaciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los honorarios e instalaciones y hacer todos los pagos requeridos por la ley y retirar los mismos si es necesario; recibir todos los documentos y valores dando recibos apropiados por éstos; deslister y llenar todos los otros requietos y, finalmente, usar, todos los medios los cuales dicho abogado/s consideren apropiados para la salvaguarda de los intereses de los constituyentes, quienes por medio del presente ratifican y confirman toda y cualquier cosa que dicho abogado/s legalmente hiciere por virtud de estas presentes, con plenos poderes de sustitución y revocación.

Cesionaria/s

Firma ilegible (Firmado)

JOANNE MARGARET MARSHALL

FUNCIONARIO AUTORIZADO - ASTRAZENECA AB


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Dec. 2076 Minjusticia 1997

4730
12

Cedente/s

Firma ilegible (Firmado)

JOHN RAYMOND EVANS

Firma ilegible (Firmado)

ROSALIND URSULA GRUNDY

Firma ilegible (Firmado)

NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

+++++

CERTIFICACION NOTARIAL

- (1) Yo, un Notario Público, certifico que
- (2) En el día 24 de Noviembre del año 2000
ante mí personalmente comparecieron
- (3) JOHN RAYMOND EVANS y ROSALIND
URSULA GRUNDLY a quienes conozco y
me son conocidos como de capacidad
legal y reconocieron sus firmas que
aparecen en el instrumento anterior y
ratificaron las mismas.
Atesto.
- (4) Firmado en: Macclesfield, Cheshire,
Inglaterra.
- (5) Fechado en: 24 de Noviembre del año
2000.

Firma ilegible (Firmado)

NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Reg. 2076 Matricula 1989

48 ST
K

+++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**No. D648811****Fecha...6 de Diciembre del año 2000.....****Este documento porta****la firma/sello de J. B. Hodgeson****actuando en la capacidad****Notario Público****Firmado por: J. M. A. Mason****Firma ilegible (firmado)****Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.****SELLO EN RELIEVE.****HAY SELLO DE LA COMUNIDAD****Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,****INGLATERRA.**

+++++

CERTIFICACION NOTARIAL**Certifico que el Sr.(Sra)****(1) JOANNE MARGARET MARSHALL****quien firmó el instrumento anterior a
nombre de****(2) ASTRAZENCA AB una compañía
debidamente organizada y legalmente
existente bajo las leyes****(3) del Estado de Suecia**
HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Reg. 2076 Madrid 1989

49/32
R

- (4) domicillada en Suecia
es(son) su legítimo
- (5) Abogado
de acuerdo con el nombramiento
expedido en la Ciudad de
- (6) Södertälje, Suecia
- (7) En Enero 3 del año 2000 por la Junta
Directiva de dicha Compañía, cuyo
nombramiento he visto. Además certifico
que dicho Individuo(s) está(están)
debidamente autorizado para firmar el
instrumento anterior en el nombre de
dicha Compañía de acuerdo con su(sus)
posición(es) arriba mencionada.
Finalmente certifico que el propósito
para el cual dicho instrumento está
otorgado está dentro del alcance del
objeto o actividades de dicha compañía,
de acuerdo con la Ley de Incorporación.
- (8) expedido en la ciudad de Södertälje
- (9) y fechada el 31 de Octubre de 1913, las
cuales ambas he visto.

Atesto

- (10) Firmado en: Macclesfield, Cheshire
- (11) fechado en: Noviembre 24 del año 2000

Firma ilegible (Firmado)
NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

+++++

El Certificado de Registro incluido ha sido expedido por
AstraZeneca AB
registro número: 556011-7482


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Dec. 1076 del 1993

50
33
X

el cual está registrado como "PUBLIKT", generalmente escrito (publ), en el Registro de Compañías guardado por esta oficina, el Departamento de Compañías de la Oficina de Registro y Patentes de Suecia.

Una compañía de Suecia clasificada como "PUBLIKT" está autorizada para invitar al público en general a suscribir para o adquirir acciones y otros valores los cuales la compañía expide.

El capital de acciones para una compañía clasificada como "PUBLIKT" debe tener un monto a un mínimo de SEK 500 000.

Sundevall, el 13 de Enero del año 2000.

Copia verdadera certificada por
Firma ilegible (Firmado)

+++++

PVR

CERTIFICADO DE REGISTRO

SUECIA

Registro número: 556011-7482
Fecha de registro: 1913-10-31
Nombre de la compañía: AstraZeneca AB
Dirección:
Oficina registrada: 151 85 SÖDELTÄLJE
Södeltälje
Capital de acciones: SEK 2.064.029.452,50

JUNTA DIRECTIVA:

440802-3556 Björnsson, Björn Einar, (A), Bäckahästvågen 3, 240 13
GENARP
600623 - 4330 Lerenius, Per Göran, (E), Pettersbergsvägen 66,
129 40 HÄGERSTEN

51
234

430319 McKillop, Thomas Fulton Wilson, (E), (O), Flat 3, 15 Stanhope Gate, LONDRESW1Y 6LN, STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND

450127 - 8075 Stavling, Åke Bo Tage, (E), Högbergsgatan 11, 116 20 ESTOCOLMO

590228 Symonds, Jonathan, (E), 16 Moor Lane, Richmansworth, Herfordshire, WD3 1LG. STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND

591026 - 0024 Sörensen, Pia Carina, (A), Skämbylötsvägen 6, 640 60 ÅKERS STYCKEBRUK

560902 - 0093 Wallenberg, Marcus, Vidbynäs Gärd 33, 148 91 ÖSMO

390324 - 5714 Wilhelmsen, Claes - Erik, Strandvägen 63, 115 23 ESTOCOLMO

MIEMBROS DELEGADOS DE LA JUNTA:

690810 - 6690 Johansson, Stig-Ove Michael, Ekhöjden Taxinge - Näsby,

155 93 NYKVARN

580928 - 3335 Lundblad, Karl Alf Lennart, Envigsgränden 1, 224 75 LUND

DIRECTOR GERENTE:

420527 - 5938 From, Per Anders Gideon, Drottningholmsvägen 1 6tr.,

112 42 ESTOCOLMO

OTRAS PERSONAS AUTORIZADAS PARA FIRMAR A NOMBRE DE LA COMPAÑIA:

520121 - 1751 Johansson, John Roland, Pilvägen 8, 610 60 TYSTBERGA

56115 - 2710 Johansson, Per Olof Kjell, Bränningstrandsvägen 72, 151 39 SÖDERTÄLJE

580712 - 5116 Linde, Carl Frederick Johannes, Auravägen 24, 182 68 DJURSHOLM

58011 - 2086 Ljungqvist, Margit Inga Susanne, Solhemsvägen 13A,

141 31 HUDDINGE

**470520 - 1939 Sveréus, Björn Gustaf, Hedävägen 9, 152 51
SÖDERTÄLJE**

AUDITORES DE LA COMPAÑIA:

**430319 - 0658 Magnússon, Bo Vilhelm, Karpvägen 36, 181 30
LIDINGÖ**

AUDITOR DE LA COMPAÑIA

**556479-9103 Deloitte & Touche Estocolmo Aktiebolag
Box 101 52, 121 26 ESTOCOLMO-GLOBEN**

**Auditor principalmente responsable: 430319 - 0658 Magnússon, Bo
Vilhelm Karpvägen 36, 181 30 LIDINGÖ**

SIGNATARIOS DEL PODER:

En adición a la Junta Directiva,

Lorenus, Per Göran

McKillop, Thomas Fulton Wilson

From, Per Anders Gideon

Linde, Carl Frederick Johannes

Individualmente,

o cualesquiera dos conjuntamente de

Wilhelmsen, Claes-Erik

Johansson, John Roland

Johansson, Per Olof Kjell

Ljungqvist, Margit Inga Susanne

Sveréus, Björn Gustaf

están autorizados para firmar a nombre de la compañía.

NOMBRES SECUNDARIOS:

Astra

AÑO FINANCIERO:

Año financiero registrado: 0101-1231

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Dec. 1276 Notariado 1997

53 ~~46~~
A

Ultimo Informe anual sometido cubre el periodo financiero 980101-981231

FECHA DE REGISTRO DE LOS NOMBRES PREVIO Y CORRIENTE DE LA COMPAÑIA:

2000-01-03 AstraZeneca AB

1994-06-20 Astra Aktiebolag

1966-05-12 Aktiebolag Astra

1913-10-31 Aktiebolag Astra, Apotekarnas Kemiska Fabriker

SUNDSVALL 2000-01-13

Ex oficio

Firma ilegible (Firmado)

MALIN SELLÉN

HAY SELLO IMPRESO

(A) = empleado representante

(U) = persona residente fuera de EEA

(E) = persona residente fuera de Suecia pero dentro de EEA

(O) = presidente de la junta.

+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 12/1853 de fecha 7 de Diciembre del año 2000; Autenticación Hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número 203483 de fecha 10 de Enero del año 2001.

(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

+++++
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Dec. 2078 Ministerio 1989

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia

Fecha: 12 de Enero del año 2001.

Ultimo informe anual sometido cubre el periodo financiero 980101-981231

FECHA DE REGISTRO DE LOS NOMBRES PREVIO Y CORRIENTE DE LA COMPAÑIA:

2000-01-03 AstraZeneca AB
1994-06-20 Astra Aktiebolag
1988-05-12 Astra Aktiebolag
1913-10-31 Astra Aktiebolag

Handwritten signature and stamp: **COMISIONES**

SUNDSVAL 2000-01-13

Ex officio

Firma ilegible (Firmado)

MALIN SELÉN

HAY SELLO IMPRESO

(A) = empleado representante

(U) = persona residente fuera de EEA

(E) = persona residente fuera de Suecia pero dentro de EEA

(O) = presidente de la junta

Handwritten signature and stamp: **COMISIONES**

203483 de fecha 10 de Enero del año 2001. Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 121853 de EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia

(Pagados Dólares por valor de 2106.00 Dólares)

ADJUNTOS. ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 12 de Enero del año 2001.



4496

Columbic..



INVESTOR IN PEOPLE

15A
152

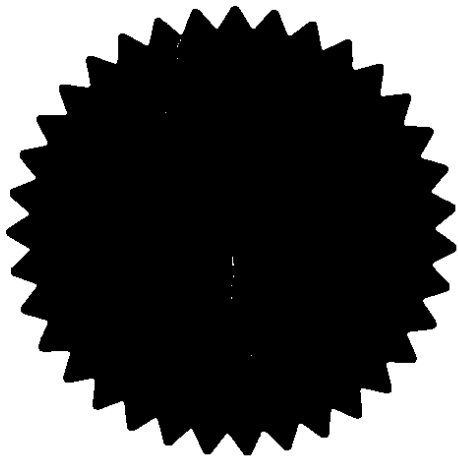
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *Andrew Grey*

Dated 21 NOV 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

The
Patent
Office

THE PATENT OFFICE
12 APR 2000
E528710-1-0008837.7

12 APR 2000

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

12 APR 2000

1. Your reference 100018

2. Patent application number 0008837.7
(The Patent Office will fill in this part)

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property, Patents
S-151 85
Sodertalje, Sweden

Patents ADP number (if you know it)

7822448001

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation

SWEDEN

4. Title of the invention FORMULATION

5. Name of your agent (if you have one) Brown, Andrew Stephen

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

AstraZeneca UK Limited
Global Intellectual Property, Patents
PO BOX 272, Mereside
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire, SK10 4GR, GB

Patents ADP number (if you know it)

7822471002

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if:
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.
See note (4))

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description	15
Claim(s)	2
Abstract	
Drawing(s)	

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 2/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application.
- Signature Lynda M Slack Date 11th April 2000
Lynda M Slack, Authorised Signatory
12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom 01625 516173

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered 'Yes' Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

FORMULATION

The invention relates to a novel sustained release pharmaceutical formulation adapted for administration by injection containing the compound

- 5 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphanyl)nonyl]oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol, more particularly to a formulation adapted for administration by injection containing the compound 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphanyl)nonyl]oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol in solution in a ricinoleate vehicle which additionally comprises at least one alcohol and benzyl benzoate.

10

Oestrogen deprivation is fundamental to the treatment of many benign and malignant diseases of the breast and reproductive tract. In premenopausal women, this is achieved by the ablation of ovarian function through surgical, radiotherapeutic, or medical means, and, in postmenopausal women, by the use of aromatase inhibitors.

15

- An alternative approach to oestrogen withdrawal is to antagonise oestrogens with antioestrogens. These are drugs that bind to and compete for oestrogen receptors (ER) present in the nuclei of oestrogen-responsive tissue. Conventional nonsteroidal antioestrogens, such as tamoxifen, compete efficiently for ER binding but their effectiveness is often limited by the
- 20 partial agonism they display, which results in an incomplete blockade of oestrogen-mediated activity (Furr and Jordan 1984, May and Westley 1987).

- The potential for nonsteroidal antioestrogens to display agonistic properties prompted the search for novel compounds that would bind ER with high affinity without activating any of
- 25 the normal transcriptional hormone responses and consequent manifestations of oestrogens. Such molecules would be "pure" antioestrogens, clearly distinguished from tamoxifen-like ligands and capable of eliciting complete ablation of the trophic effects of oestrogens. Such compounds are referred to as Estrogen Receptor-Downregulators (E.R.D.). The rationale for the design and testing of novel, pure antioestrogens has been described in: Bowler et al 1989,
- 30 Wakeling 1990a, 1990b, 1990c. Wakeling and Bowler 1987, 1988.

Steroidal analogues of oestradiol, with an alkylsulphinyll side chain in the 7 α position, provided the first examples of compounds devoid of oestrogenic activity (Bowler et al 1989).

One of these, 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl sulphinyll)nonyll]oestra-1,3,5-(10)triene-3,17 β -diol was selected for intensive study on the basis of its pure oestrogen antagonist

5 activity and significantly increased antioestrogenic potency over other available antioestrogens. *In vitro* findings and early clinical experience with

7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphinyll)nonyll]oestra-1,3-5(10)-triene-3,17 β -diol have promoted interest in the development of the drug as a therapeutic agent for oestrogen-dependent indications such as breast cancer and certain benign gynaecological conditions.

10

7 α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphinyll)nonyll]oestra-1,3-5(10)-triene-3,17 β -diol, or ICI 182,780, has been allocated the international non-proprietary name fulvestrant, which is used hereinafter. When referring to fulvestrant we include pharmaceutically-acceptable salts thereof and any possible solvates of either thereof.

15

Fulvestrant binds to ER with an affinity similar to that of oestradiol and completely blocks the growth stimulatory action of oestradiol on human breast cancer cells *in vitro*; it is more potent and more effective than tamoxifen in this respect. Fulvestrant blocks completely the uterotrophic action of oestradiol in rats, mice and monkeys, and also blocks the uterotrophic

20 activity of tamoxifen.

Because fulvestrant has none of the oestrogen-like stimulatory activity that is characteristic of clinically available antioestrogens such as tamoxifen or toremifene, it may offer improved therapeutic activity characterised by more rapid, complete, or longer-lasting tumour

25 regression; a lower incidence or rate of development of resistance to treatment; and a reduction of tumour invasiveness.

In intact adult rats, fulvestrant achieves maximum regression of the uterus at a dose which does not adversely affect bone density or lead to increased gonadotrophin secretion. If also

30 true in humans, these findings could be of extreme importance clinically. Reduced bone density limits the duration of oestrogen-ablative treatment for endometriosis. Fulvestrant does

57
2/6/00

- 3 -

not block hypothalamic ER. Oestrogen ablation also causes or exacerbates hot flushes and other menopausal symptoms; fulvestrant will not cause such effects because it does not cross the blood-brain barrier.

- 5 European Patent Application No. 0 138 504 discloses that certain steroid derivatives are effective antioestrogenic agents. The disclosure includes information relating to the preparation of the steroid derivatives. In particular there is the disclosure within Example 35 of the compound 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphonyl)nonyl]oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol, which compound is specifically named in Claim 4. It is also
- 10 disclosed that the compounds of that invention may be provided for use in the form of a pharmaceutical composition comprising a steroid derivative of the invention together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. It is stated therein that the composition can be in a form suitable for oral or parenteral administration.
- 15 Fulvestrant shows, along with other steroidal based compounds, certain physical properties which make formulation of these compounds difficult. Fulvestrant is a particularly lipophilic molecule, even when compared with other steroidal compounds, and its aqueous solubility is extremely low at around 10 ngml⁻¹ (this is an estimate from a water/solvent mixture solute since measurements this low could not be achieved in a water only solute).
- 20
- Currently there are a number of sustained release injectable steroidal formulations which have been commercialised. Commonly these are formulations which use oil as a solvent and wherein also additional excipients may be present. Below in Table 1 are described a few commercialised sustained release injectable formulations.

Table 1 - OIL BASED LONG-ACTING INTRAMUSCULAR INJECTIONS

<u>PRODUCT NAME</u>	<u>STEROID</u>	<u>DOSE</u>	<u>TYPE</u>	<u>COMP</u>	<u>SOURCE</u>	<u>OIL</u>	<u>BzBz</u>	<u>BzO</u> <u>H</u>	<u>EtOH</u>	<u>DOSE</u>	<u>DOSING</u>
SUSTANON 100	Testosterone propionate	30mg	Androgen	Organon	ABPI Data Sheet Comp 1999	Arachis oil		0 1ml		1ml	3 weeks
	Testosterone phenylpropionate	60mg									
	Testosterone isocaproate	60mg									
	Testosterone decanoate	100mg									
PROLUTON DEPOT	Hydroxy progesterone hexanoate	250mgml ⁻¹	Progestogen	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp 1999	Castor oil	up to 46%			1 or 2ml	1 week
TOCOGESTAN	Hydroxy progesterone enantate	200mg	Progestogen	Theramax	Dict. Vidal 1999	Ethyl oleate	*40%			2ml	< 1 week
	Progesterone α Tocopherol	50mg 250mg									
TROPHOBOLENE	Estrapronicate	1 3mg	Mixed	Theramax	Dict. Vidal 1997	Olive oil	45%			1ml	15 to 30 days
	Nandrolone undecanoate	50mg									
	Hydroxyprogesterone heptanoate	80mg									
NORISTERAT	Norethisterone oenanthoate	200mg	Contraceptive	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp 1999	Castor Oil	YES			1ml	8 weeks
BENZO- GYNOESTRYL	Estradiol hexahydrobenzoate	5mg	Estradiol	Roussel	Dict. Vidal 1998	Arachis Oil				1ml	1 week
PROGESTERONE RETARD	Hydroxy progesterone caproate	250mgml ⁻¹	Progestogen	Pharion	Dict Vidal 1999	Castor Oil	YES			1 or 2ml	1 week
GRAVIBINAN	Estradiol 17 β-valerate	5mg	Mixed	Schering HC	Dict. Vidal 1995	Castor Oil	YES			1 or 2ml	1 2 weeks
	Hydroxyprogesterone caproate	ml ⁻¹ 250mg ml ⁻¹									

5 -

PARABOLAN	Trenbolone	76mg	Androgen	Negma	Dict Vidal 1997	Arachis oil	75mg	45mg	1 5ml	2 weeks
DELESTROGEN	Estradiol valerate	20mg/ml 40mg/ml	Estradiol	BMS	J Pharm Sci (1964) 53(8) 891	Castor Oil	78% 58%	20% 40%	2% 2%	
DELALUTIN	17 Hydroxy progesterone	250mg/ml	Progestrogen	DMS	J Pharm Sci (1964) 53(8) 891	Castor Oil	YES	YES	up to 2%	

BzBz = benzylbenzoate BzOH = benzylalcohol EtOH = ethanol Dict Vidal = Dictionnaire Vidal
5 % are w/v and * are approximate as measured directly from a single sample

29

In the formulations within Table 1 a number of different oils are used to solubilise the compound and additional excipients such as benzybenzoate, benzyl alcohol and ethanol have been used, also volumes of oil needed to solubilise the steroid active ingredient are low. Extended release is achievable for periods from 1 to 8 weeks with the above commercial formulations.

Below in Table 2 is a list showing the solubility of fulvestrant in a number of different solvents.

Table 2 - SOLUBILITY OF FULVESTRANT

SOLVENT	SOLUBILITY (mgml ⁻¹ at 25°C)
Water	0.001
Arachis oil	0.45
Sesame oil	0.58
Castor oil	~20*
Miglyol 810	3.06
Miglyol 812	2.72
Ethyl oleate	1.25
Benzyl benzoate	6.15
Isopropyl myristate	0.80
Span 85 (surfactant)	3.79
Ethanol	>200
Benzyl Alcohol	>200

15

* castor oil varies according to supplier and also may vary between batches

59
27/12

As can be seen fulvestrant is significantly more soluble in castor oil than any of the other oils tested. The greater solvating ability of castor oil for steroidal compounds is known and is attributed to the high number of hydroxy groups of ricinoleic acid, which is the major constituent of the fatty acids within the triglycerides present in castor oil - see (Riffkin et.al. J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891).

However, even when using the best oil based solvent, castor oil, we have found that it is not possible to dissolve fulvestrant in an oil based solvent alone so as to achieve a high enough concentration to dose a patient in a single injection and achieve a therapeutically significant release rate. To achieve a therapeutically significant release rate the amount of fulvestrant needed would require the formulation volume to be large, at least 10 ml. This requires the doctor to inject an excessively large volume of formulation to administer a dose significantly high enough for human therapy.

Currently guidelines recommend that no more than 5mls of liquid is injected intramuscularly in a single injection. Pharmacologically active doses required for a 1 month long acting depot formulation of fulvestrant is around 250mg. Therefore, when dissolved in just castor oil fulvestrant would need to be administered in at least 10ml of castor oil, far exceeding the above guidelines, and would have to be administered as two separate injections.

20

The addition of organic solvents in which fulvestrant is freely soluble, and which are miscible with castor oil, may be used, such as an alcohol. With the addition of high concentrations of an alcohol concentrations of $>50\text{mgml}^{-1}$ of fulvestrant in a castor oil formulation is achievable, thereby giving an injection volumes of $<5\text{ml}$ - see Table 3 below.

25

It is desired to maintain only the minimum amount of excipients necessary for the performance of the formulation. In Japan injectable formulations containing high concentrations of ethanol may not be approved for sale since a significant number of Japanese are intolerant to ethanol. In addition within Muslim countries high ethanol containing products may not be culturally acceptable. Therefore, there is a need to minimise the amount of alcohols present within such parenteral formulations.

30

We have surprisingly found that the introduction of benzyl benzoate to the castor oil allows the amount of alcohol needed to solubilise fulvestrant into a concentration of at least 50 mgml⁻¹ to be significantly reduced - see Table 3 below. The finding is surprising since the solubility of fulvestrant in benzylbenzoate - see Table 2 above - is significantly lower than the solubility of fulvestrant in an alcohol. The solubility of fulvestrant is also lower in benzyl benzoate than the solubility of fulvestrant in castor oil.

Therefore, we present as a feature of the invention a pharmaceutical formulation adapted for intra-muscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 45mgml⁻¹ of fulvestrant.

15

Preferred pharmaceutical formulations of the invention are as described above wherein.

1. The total volume of the formulation is 5ml, or less, and the concentration of fulvestrant is at least 45mgml⁻¹.

20

2. The total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg, or more, and the total volume of the formulation is 5ml, or less.

3. The total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg and the total volume of the formulation is 5ml.

25

Preferred concentrations of a pharmaceutically-acceptable alcohol present in any of the above formulations are; at least 10% w/v, at least 11% w/v, at least 12% w/v, at least 13% w/v, at least 14% w/v, at least 15% w/v and, preferably, at least 16% w/v. Maximal concentrations of pharmaceutically-acceptable alcohol present in the formulation are ; 22% w/v or less, 20% w/v or less and 18%w/v or less.

30

60
153
23

The pharmaceutically-acceptable alcohol may consist of one alcohol or a mixture of two or more alcohols, preferably a mixture of two alcohols. Preferred pharmaceutically-acceptable alcohols for parenteral administration are ethanol, benzyl alcohol or a mixture of both ethanol and benzyl alcohol, preferably the ethanol and benzyl alcohol are present in the formulation in the same w/v amounts. Preferably the formulation alcohol contains 10% w/v ethanol and 10% w/v benzyl alcohol.

It will be understood by the skilled person that the pharmaceutically-acceptable alcohol will be of a quality such that it will meet pharmacopoeial standards (such as are described in the US, British, European and Japanese pharmacopoeias) and as such will contain some water and possibly other organic solvents, for example alcohol in the US Pharmacopeia contains not less than 94.9% by volume and not more than 96.0% by volume of ethanol when measured at 15.56°C. Dehydrated alcohol in the US Pharmacopeia contains not less than 99.5% ethanol by volume when measured at 15.56°C.

Preferred concentrations of benzyl benzoate present in any of the above formulations are; at least 10% w/v, at least 11% w/v, at least 12% w/v, at least 13% w/v, at least 15% w/v, at least 16% w/v, at least 17% w/v, at least 18% w/v, at least 19% w/v and at least 20% w/v. Maximal concentrations of benzyl benzoate are; 60% w/v or less, 50% w/v or less, 45% w/v or less, 40% w/v or less, 35% w/v or less, 30% w/v or less and 25% w/v or less. A preferred concentration is 15% w/v.

It will be understood by the skilled person that the benzyl benzoate will be of a quality that it will meet pharmacopoeial standards (such as described in the US, British, European and Japanese pharmacopoeias).

By the use of the term ricinoleate vehicle we mean an oil which has as a majority proportion (at least 50%, 60%, 70%, 80%, 90% or 95% w/v) of its composition as triglycerides of ricinoleic acid. Conveniently the ricinoleate vehicle is castor oil, ideally of pharmacopoeial standards, as described above.

We have surprisingly found that the above formulations of the invention provide, after intramuscular injection, satisfactory release of fulvestrant over an extended period of time.

5 This finding is indeed surprising for the following reasons.

1. Previously tested by the applicants have been intra-muscular injections of fulvestrant in the form of an aqueous suspension. We have found extensive local tissue irritation at the injection site as well as a poor release profile. It is believed that the tissue
10 irritation/inflammation was due to the presence of fulvestrant in the form of solid particles. The release profile appeared to be controlled by the extent of inflammation/irritation present at the injection site and therefore difficult to control. Also the fulvestrant release rate was not sufficiently high to be clinically significant.
- 15 2. Our findings from studies using ^{14}C labelled benzyl alcohol show that it dissipates rapidly from the injection site and is removed from the body within 24 hours of administration.

It would be expected that ethanol will dissipate at least as quickly, if not more rapidly, from
20 the injection site.

It is known that benzyl benzoate is metabolised by conjugation to glycine to form hippuric acid by the human liver and excreted into the urine - Martindale: The Extra Pharmacopoeia 32nd edition page 1103, and, therefore, it is unlikely that the benzyl benzoate is always present
25 at the injection site during the extended release period.

We have found that despite the rapid elimination of the additional solubilising excipients, i.e. the alcohol and benzyl benzoate, from the formulation vehicle and the site of injection after injection of the formulation, extended release at therapeutically significant levels of
30 fulvestrant over an extended period is still achieved.

61
3269

By use of the term "therapeutically significant levels" we mean that blood plasma concentrations of at least 2.5 ngml⁻¹, ideally at least 3 ngml⁻¹ and no more than 8.5 ngml⁻¹ of fulvestrant are achieved in the patient.

- 5 By use of the term "extended release" we mean at least two weeks, at least three weeks, and, preferably at least four weeks of continuous release of fulvestrant is achieved. In a preferred feature extended release is achieved for 32 days $\pm$ 4 days.

Therefore we present as a further feature of the invention an extended release pharmaceutical
10 formulation adapted for intramuscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 50mgml⁻¹ of fulvestrant.

15

By the use of the term "optional pharmaceutically-acceptable excipients" we refer to possible additional excipients commonly used in the formulation field including, for example, an antioxidant preservative, a colorant or a surfactant. A preferred optional excipient is a surfactant.

20

As described above fulvestrant is useful in the treatment of oestrogen-dependent indications such as breast cancer and gynaecological conditions, such as endometriosis.

Table 3. shows the solubility of fulvestrant in a castor oil vehicle additionally containing
25 alcohols ethanol and benzyl alcohol with or without benzyl benzoate. The results clearly show the positive effect of benzyl benzoate on fulvestrant solubility in castor oil, despite fulvestrant having a lower solubility in benzyl benzoate than in either alcohol or castor oil.

Table 3

Table 3 - EFFECT OF BENZYL BENZOATE ON FULVESTRANT SOLUBILITY IN CASTOR OIL AT 25°C

	% w/v							
Ethanol (96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
Benzyl Alcohol	5	5	5	5	10	10	15	15
Benzyl Benzoate		15		15		15		15
Castor Oil	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
Fulvestrant Solubility [mgml ⁻¹]	27	36	46	54	45	65	76	102

62
65
M

In addition to fulvestrant another similar type of molecule is currently under clinical investigation. SH-646 (11 β -fluoro- 7 α -(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-methyl-10-thia-6-azapentadecyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol) is also putatively a compound with the same mode of action as fulvestrant and has a very similar chemical structure. It is believe that the compound will also share with fulvestrant similar physical properties and therefore the current invention will also have application with this compound.

Formulation Example

10 Fulvestrant is mixed with alcohol and benzyl alcohol, stirring until completely dissolved. Benzyl benzoate is added and the solution is made to final weight with castor oil and stirred, (for convenience weight is used rather than volume by using the weight to volume ratio). The bulk solution is overlaid with Nitrogen. The solution is sterilised by filtration using one or two filters of 0.2 μ m porosity. The sterile filtrate is kept under a nitrogen overlay as it is filled
15 under aseptic conditions into washed and depyrogenised, sterile primary containers, for example vials or pre-filled syringes. An overage is included in the primary pack to facilitate removal of the dose volume. The primary packs are overlaid with sterile nitrogen, before aseptically sealing.

20 *See also process flow diagram below*

Quantities of each component of the formulation is chosen according to the required formulation specification, examples are described above. For example quantities are added of each component to prepare a formulation which contains

25

10% weight per volume of benzyl alcohol

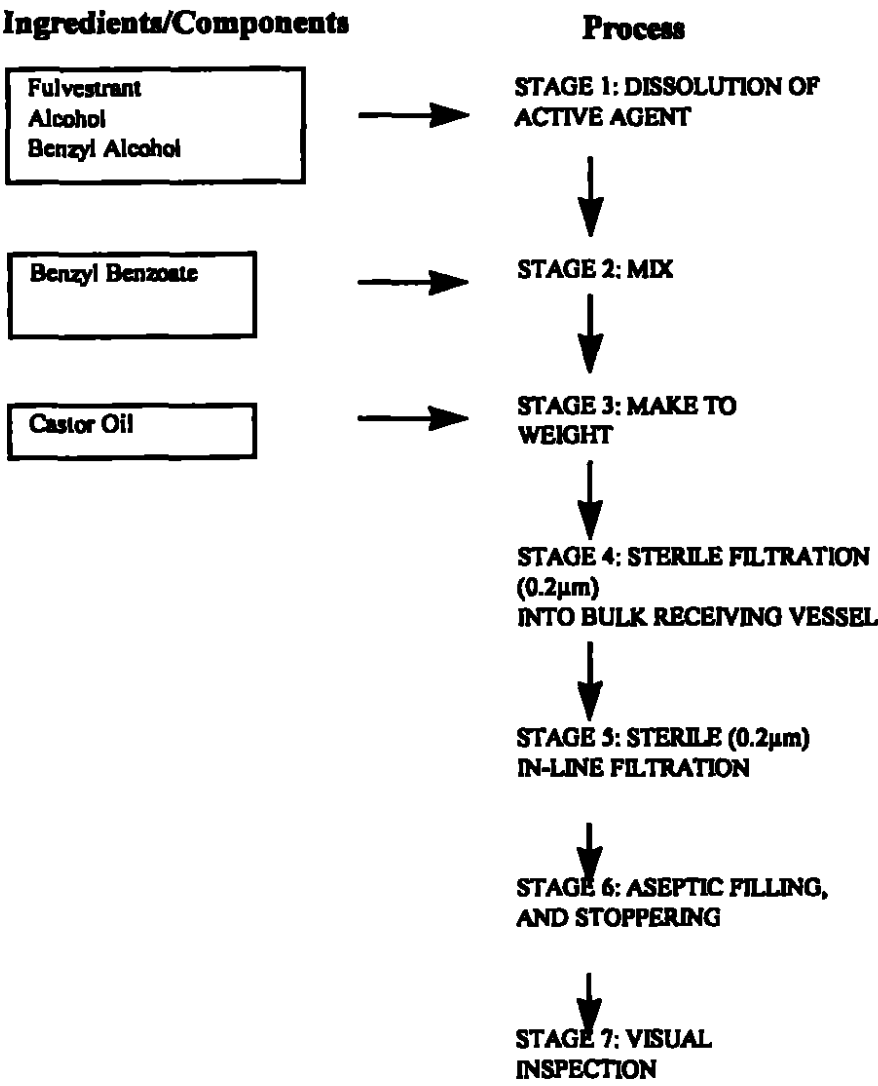
10% weight per volume of ethanol

15% weight per volume of benzyl benzoate

250mg of fulvestrant for each 5ml of finished formulation

30 and the remaining amount as castor oil

FLOW DIAGRAM OF MANUFACTURING



63/68
27**References**

1. Bowler J, Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE. Novel steroidal pure antioestrogens. *Steroids* 1989; 54:71-99.
- 5 2. Wakeling AE. Novel pure antioestrogens: mode of action and therapeutic prospects. *American New York Academy Science* 1990a; 595: 348-56.
3. Wakeling AE. Steroidal pure antioestrogens. In Lippman M, Dickson R, editors.
10 *Regulatory mechanisms in breast cancer*. Boston: Kluwer Academic, 1990b: 239-57.
4. Wakeling AE. Therapeutic potential of pure antioestrogens in the treatment of breast cancer. *Journal Steroid Biochemistry* 1990c; 37: 771-5.
- 15 5. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *Journal Endocrinology* 1987; 112: R7-10.
6. Wakeling AE, Bowler J. Biology and mode of action of pure antioestrogens. *Journal Steroid Biochemistry* 1988; 3: 141-7.

Claims

1. A pharmaceutical formulation adapted for intra-muscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of
5 formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 45mgml⁻¹ of fulvestrant.
- 10 2. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 which contains 22% w/v or less of a pharmaceutically-acceptable alcohol.
3. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 which contains 20% w/v or less of
a pharmaceutically-acceptable alcohol.
- 15 4. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 which contains and 18%w/v or less of a pharmaceutically-acceptable alcohol.
5. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 60%
20 w/v or less of benzyl benzoate.
6. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 50%w/v or less of benzyl benzoate.
- 25 7. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 45% w/v or less of benzyl benzoate.
8. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 40% w/v or less of benzyl benzoate.
- 30 9. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 35% w/v or less of benzyl benzoate.

16X
16X
R

10. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 30% w/v or less of benzyl benzoate.

11. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 25% w/v or less of benzyl benzoate.

12. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 11 wherein the total volume of the formulation is 5ml, or less, and the concentration of fulvestrant is at least 45mgml⁻¹.

10

13. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 11 wherein the total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg, or more, and the total volume of the formulation is 5ml, or less.

14. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 13 wherein the total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg and the total volume of the formulation is 5ml.

15. An extended release pharmaceutical formulation adapted for intramuscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 50mgml⁻¹ of fulvestrant.

55
88
36

**TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL CASTELLANO de la Solicitud de
Patente Británica No.0008837.7 relacionada con:**

FORMULACIÓN

ANEXOS: La solicitud de Patente Británica No. 0008837.7 arriba mencionada, Certificación de la Oficina de Patentes de Londres, Inglaterra.

**LA
OFICINA DE
PATENTES**

**LA OFICINA DE PATENTES
CARDIFF ROAD
Newport
Gwent
NP9 1RH**

Yo, el suscrito, como funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Regulación y Contratación de 1994, para firmar y expedir certificaciones a nombre del Contralor General, por medio de la presente certifico que se encuentra anexa una fiel copia de los documentos tal como fueron originalmente presentados, en conexión con la solicitud de patente identificada en ella.

De acuerdo con las Normas de Patentes de 1982 (Re-registro de Compañías), si una compañía nombrada en esta certificación y cualesquiera documentos que la acompañan ha sido re-registrada bajo la Ley de Compañías de 1980 con el mismo nombre a aquel con el que fue registrada inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución, o la inclusión en la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en esta certificación y cualesquiera documentos que la acompañan serán tratadas como referencias al nombre con el cual ésta así se re-registra.

De acuerdo con las normas, las palabras "compañía pública limitada" pueden reemplazarse por p.l.c., P:L:C: o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Compañías no constituye una nueva entidad legal sino que meramente somete la compañía a algunas normas adicionales de la Ley de Compañías.

Firmado Andrew Grey

Número ADP de Patentes **7822448001**
(si lo conoce)

6270
38

Si el solicitante es un nombre
corporativo, proporcione el
país/estado de incorporación **SUECIA**

4. Título de la Invención: **COMPOSICIÓN**

5. Nombre del agente (si tiene uno) **Brown, Andrew Stephen**

"Dirección para servicio" en el
Reino Unido a la cual se debe
enviar la correspondencia
(incluyendo el código postal)

**AstraZeneca UK Limited
Global Intellectual Property, Patents
PO BOX 272, Mereside
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire, SK10 4GR, GB**

Número ADP de Patentes **7822471002**
(si tiene uno)

6. Si está usted reivindicando
prioridad de una o más solicitudes
previas de patente, proporcione
el país y la fecha de presentación
de las o de cada una de estas
solicitudes previas (si las conoce)
el o los números de solicitud

País	Número de la solicitud de prioridad (si lo conoce)	Fecha de presentación (día/mes/año)
------	---	--

7. Si esta solicitud se divide o se
deriva de alguna otra forma de
una solicitud previa del Reino
Unido proporcione el número y
la fecha de presentación de la
solicitud previa

Número de solicitud previa	Fecha de presentación (día/mes/año)
----------------------------	--

8. Se requiere de una declaración de
inventoría o de derecho a la concesión
de patente como soporte de esta solicitud?
(conteste "SI" si:

- 68
- a) si cualquiera de los solicitantes nombrados en la parte 3 no es inventor, o
b) hay un inventor que no ha sido nombrado como solicitante, o
c) cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo.
Ver nota (d))

9. Coloque el número de hojas para cada uno de los tipos siguientes de documentos contenidos en esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Hojas de continuación para esta forma	-
Descripción	15
Reivindicación(es)	2
Extracto	
Dibujo(s)	

10. Si usted también está presentando algunos de los siguientes documentos establezca cuantos de cada uno

Documentos de prioridad
Traducciones de los documentos de prioridad
Declaración de inventoría y Derecho de concesión
(Forma 7/77 de Patentes)
Solicitud de examen y búsqueda preliminar
(Forma 9/77 de Patentes)
Solicitud de examen sustantivo
(Forma 10/77 de Patentes)
Cualquier otro documento
Por favor especifique

11. Yo/Nosotros Solicito/Solicitamos la concesión de una Patente sobre la base de esta solicitud

Firma Lynda M. Slack (firmado)

Lynda M. Slack

Firmante autorizado

Fecha 11 Agosto 2000

12. Nombre y número de teléfono durante el día de una persona para contactar en el Reino Unido

01625 516173

Advertencia

Después de que se ha presentado una solicitud de Patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si deberá prohibirse o restringirse la publicación o comunicación bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977 e informará al solicitante si es necesaria dicha prohibición. Se

69 22

advierte además a los solicitantes residentes en el Reino Unido que de acuerdo con la Sección 23 no se pueden presentar solicitudes en el extranjero sin previa autorización escrita a menos que una solicitud haya sido presentada no menos de 6 semanas previas en el Reino Unido, para una Patente para la misma invención y no se haya proferido directriz prohibiendo la publicación o comunicación, o cualquier directriz en tal sentido haya sido revocado.

Notas

- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma o tiene algunas preguntas, por favor contacte a la Oficina de Patentes al 06545 500505
- b) Escriba sus respuestas en mayúsculas utilizando tinta negra o puede mecanografiarlas.
- c) Si no tiene suficiente espacio para todos los detalles relevantes en cualesquier parte de esta forma, por favor continúe sobre una hoja separada de papel y escriba "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación debe anexarse a esta forma.
- d) Si usted ha contestado "SI" debe llenar la Forma de Patentes 7/77
- e) Una vez haya llenado la forma debe recordar firmarla y fecharla.
- f) Para detalles de los impuestos y formas de pago por favor contacte a la Oficina de Patentes.

FORMULACIÓN

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

70 75
X

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.

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

71
7274

bloquea completamente la acción uterotrónica de oestradiol en ratas, ratones y micos, y también bloquea la actividad uterotrónica de tamoxifen.

Debido a que el fulvestrant no tiene ninguna actividad estimulante similar al estrógeno que sea característica de la antiestrogénos 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 derivados de esteroides. En particular hay divulgación dentro del Ejemplo 35 del compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfimil)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).

72
X

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.

(ver Tabla I en el original traducido)

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 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 vendedor 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 hidroxilo de 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

73
X

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 una 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 $<5\text{ml}$ – 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 50mgm^{-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%) 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 45mgml^{-1} de fulvestrant.

10



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

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 jeringa llenado previamente, preferiblemente una jeringa llenada previamente que contiene una dosificación unitaria de la formulación como se describe aquí, siendo éstas adicionales características 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 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.

75
73

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

12
70
79

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 $2,5 \text{ mgml}^{-1}$, idealmente por lo menos 3 mgml^{-1} , por lo menos $8,5 \text{ mgml}^{-1}$, 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.

18
223
223

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

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 filtro 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 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

78
5/7/9

250 mg de fulvestrant por cada 5 ml de formulación terminada
y la cantidad remanente como aceite de ricino

DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN

Ingredientes/Componentes	Proceso
Fulvestrant	ETAPA 1: DISOLUCIÓN
Alcohol	DE AGENTE ACTIVO
Bencil alcohol	ETAPA 2: MEZCLA
Bencil Benzoato	ETAPA 3: HACER AL PESO
Aceite de ricino	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; 5471-99.
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. Diari de Bioquímica de Esteroides 1988; 3: 141-7.

10/29

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 25% o menos peso de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 10 % en peso de bencil benzoato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, por lo menos 10% en peso de bencil benzoato por volumen de formulación y cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, teniendo en cuenta la adición de cualesquier excipientes adicionales opcionales farmacéuticamente aceptables, en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 45 mgml⁻¹ de fulvestrant.
2. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual contiene 22% p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.
3. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual contiene 20 % p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.
4. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual contiene 18% p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.
5. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 50% p/v o menos de bencil benzoato.
6. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 45% p/v o menos de bencil benzoato.
7. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 45% p/v o menos de bencil benzoato.
8. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 40% p/v o menos de bencil benzoato.

16
08
05
K

9. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 35% p/v o menos de bencil benzoato.

10. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 30% p/v o menos de bencil benzoato.

11. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 4 que contiene 25% p/v o menos de bencil benzoato.

12. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación de la 1 a la 11 donde el volumen total de fulvestrant en la formulación es 5 ml, o más, y la concentración total de fulvestrant es por lo menos 45 mgml^{-1} .

13. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 11 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.

14. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 13 donde la cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg y el volumen total de la formulación es 5 ml.

15. Una formulación farmacéutica de liberación extendida adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 25% en peso o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 10% en peso de bencil benzoato por volumen de formulación y cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, teniendo en cuenta la adición de cualesquier excipientes adicionales opcionales farmacéuticamente aceptables, en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 50 mgml^{-1} de fulvestrant.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 5 DE MAYO, 2001.



4496

Colombier



INVESTOR IN PEOPLE

81

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

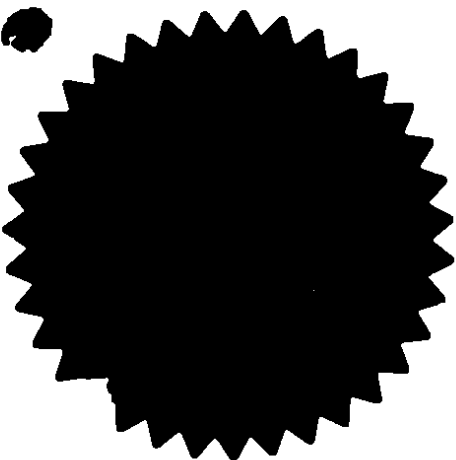
I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

I also certify that by virtue of an assignment registered under the Patents Act 1977, the application is now proceeding in the name as substituted.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed

Dated 22 November 2000

02
\$
M

GB0000313.7

By virtue of a direction given under Section of the Patents Act 1977, the application is proceeding in the name of

ASTRAZENECA AB,
Incorporated in Sweden,
S-151 85 Sodertalje,
Sweden

[ADP No. 07822448003]

12 JAN 2000 11:48

ASTRAZENECA-PATENTS 01625583358

NO. 0724 P. 3

THE PATENT

A

10 JAN 2000

RECEIVED BY FAX

The
Patent
Office

1/77

RECEIVED

Patents Form 1/77

Patents Act 1977

Request for grant of a patent*(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)*

The Patent Office

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

10 JAN 2000

1. Your reference

PHM 98-154

2. Patent application number

(The Patent Office will fill in this part)

0000313.7

10 JAN 2000 E502670-1 002934

P01/7700 0.00-0000313.7

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*AstraZeneca UK Ltd
15 Stanhope Gate
LONDON W1X 6LN
Great BritainPatents ADP number *(if you know it)**If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation*

SECTION 30(1) PATENT ACT 1977

6254007802

7810.294001

4. Title of the invention

FORMULATION

5. Name of your agent *(if you have one)*

BROWN, Andrew Stephen

*"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)*Global Intellectual Property
AstraZeneca PLC
Merseydale, Alderley Park
Macclesfield Cheshire, SK10 4TG
Great BritainPatents ADP number *(if you know it)*

7259252002

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number

Country

Priority application number
*(if you know it)*Date of filing
(day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application

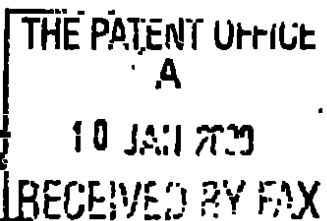
Date of filing
*(day / month / year)*8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? *(Answer 'Yes' if)*

- a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
- b) there is an inventor who is not named as an applicant, or

when made (194)

Patents Form 1/77

Patents Form 1/77



Remember to mark your information on the continuation sheet.
Do not count copies of the same document.

Continuation sheets of this form

Description	13
Claim(s)	2
Abstract	-
Drawings(s)	-

10. If you are also filing any of the following,
state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right
to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination
and search (Patents Form 2/77)

Request for substantive examination
(Patents Form 10/77)

Any other documents
(please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signature

Date

J. Marshall

10-Jan-2000

12. Name and daytime telephone number of
person to contact in the United Kingdom

Mrs Joanne M Marshall - 01625 516485

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered 'Yes' Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.

Patents Form 1/77

84/87

- 1 -

FORMULATION

The invention relates to a novel sustained release pharmaceutical formulation adapted for administration by injection containing the compound

- 5 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphonyl)nonyl]oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol, more particularly to a formulation adapted for administration by injection containing the compound 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphonyl)nonyl]oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol in solution in a ricinoleate vehicle which additionally comprises at least one alcohol and benzyl benzoate.

- 10 Oestrogen deprivation is fundamental to the treatment of many benign and malignant diseases of the breast and reproductive tract. In premenopausal women, this is achieved by the ablation of ovarian function through surgical, radiotherapeutic, or medical means, and, in postmenopausal women, by the use of aromatase inhibitors.

- An alternative approach to oestrogen withdrawal is to antagonise oestrogens with
15 antioestrogens. These are drugs that bind to and compete for oestrogen receptors (ER) present in the nuclei of oestrogen-responsive tissue. Conventional nonsteroidal antioestrogens, such as tamoxifen, compete efficiently for ER binding but their effectiveness is often limited by the partial agonism they display, which results in an incomplete blockade of oestrogen-mediated activity (Furr and Jordan 1984, May and Westley 1987).

- 20 The potential for nonsteroidal antioestrogens to display agonistic properties prompted the search for novel compounds that would bind ER with high affinity without activating any of the normal transcriptional hormone responses and consequent manifestations of oestrogens. Such molecules would be "pure" antioestrogens, clearly distinguished from tamoxifen-like ligands and capable of eliciting complete ablation of the trophic effects of oestrogens. Such
25 compounds are now referred to as Selective Estrogen Receptor-Downregulators (SERDs). The rationale for the design and testing of novel, pure antioestrogens has been described in: Bowler et al 1989, Wakeling 1990a, 1990b, 1990c. Wakeling and Bowler 1987, 1988.

Steroidal analogues of oestradiol, with an alkylsulphonyl side chain in the 7α position, provided the first examples of compounds devoid of oestrogenic activity (Bowler et al 1989).

- 30 One of these, 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl sulphanyl)nonyl]oestra-1,3,5-(10)triene-3,17 β -diol was selected for intensive study on the basis of its pure oestrogen antagonist

activity and significantly increased antioestrogenic potency over other available antioestrogens. *In vitro* findings and early clinical experience with 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphanyl)nonyl]oestra-1,3-5(10)-triene-3,17 β -diol have promoted interest in the development of the drug as a therapeutic agent for oestrogen-

5 dependent indications such as breast cancer and certain benign gynaecological conditions.

7 α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphanyl)nonyl]oestra-1,3-5(10)-triene-3,17 β -diol, or ICI 182,780, has been allocated the international nonproprietary name fulvestrant, which is used hereinafter. When referring to fulvestrant we include pharmaceutically-acceptable salts thereof and any possible solvates of either thereof.

10 Fulvestrant binds to ER with an affinity similar to that of oestradiol and completely blocks the growth stimulatory action of oestradiol on human breast cancer cells *in vitro*; it is more potent and more effective than tamoxifen in this respect. Fulvestrant blocks completely the uterotrophic action of oestradiol in rats, mice and monkeys, and also blocks the uterotrophic activity of tamoxifen.

15 Because fulvestrant has none of the oestrogen-like stimulatory activity that is characteristic of clinically available antioestrogens such as tamoxifen or toremifene, it may offer improved therapeutic activity characterised by more rapid, complete, or longer-lasting tumour regression; a lower incidence or rate of development of resistance to treatment; and a reduction of tumour invasiveness.

20 In intact adult rats, fulvestrant achieves maximum regression of the uterus at a dose which does not adversely affect bone density or lead to increased gonadotrophin secretion. If also true in humans, these findings could be of extreme importance clinically. Reduced bone density limits the duration of oestrogen-ablative treatment for endometriosis. Fulvestrant does not block hypothalamic ER. Oestrogen ablation also causes or exacerbates hot flushes and
25 other menopausal symptoms; fulvestrant will not cause such effects because it does not cross the blood-brain barrier.

European Patent Application No. 0 138 504 discloses that certain steroid derivatives are effective antioestrogenic agents. The disclosure includes information relating to the preparation of the steroid derivatives. In particular there is the disclosure within Example 35
30 of the compound 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphanyl)nonyl]oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol, which compound is specifically named in Claim 4. It is also



disclosed that the compounds of that invention may be provided for use in the form of a pharmaceutical composition comprising a steroid derivative of the invention together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. It is stated therein that the composition can be in a form suitable for oral or parenteral administration.

5 Fulvestrant shows, along with other steroidal based compounds, certain physical properties which make formulation of these compounds difficult. Fulvestrant is a particularly lipophilic molecule, even when compared with other steroidal compounds, and its aqueous solubility is extremely low at around 10 ngml⁻¹ (this is an estimate from a water/solvent mixture solute since measurements this low could not be achieved in a water only solute).

10 Currently there are a number of sustained release injectable steroidal formulations which have been commercialised. Commonly these are formulations use oil as a solvent and wherein also additional excipients may be present. Below in Table 1 are described a few commercialised sustained release injectable formulations.

Table 1 - OIL BASED LONG - ACTING INTRAMUSCULAR INJECTIONS

PR DUCT NAME	STEROID	DOSE	TYPE	COMPANY	SOURCE	OIL	BzBz	BzOH	EtOH	DOSE	FREQUENCY
SUSTANON 100			Androgen	Organon	ABPI Data Sheet Comp	Arachis oil		*10%		1ml	2 weeks
PROLUTON DEPOT	Hydroxy progesterone hexanoate		Progestogen	Shering HC	ABPI Data Sheet Comp	Castor oil	up to 46%			1 2ml	1 week
TOCOGESTAN			Progestogen	Theramax	Dict. Vidal	Ethyl oleate	*40%			2ml	< 1 week
TROPHOBOLENE			Mixed	Theramax	Dict. Vidal	Olive oil	*45%			1ml	2 4 weeks
NORISTERAT			Contraceptive	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp	Castor Oil	YES			1ml	8 weeks
BENZO-GYNOESTRYL			Estradiol	Roussel	Dict. Vidal	Arachis Oil		YES	YES	1ml	1 week
PROGESTERONE RETARD			Progestogen	Pharlon	Dict Vidal	Castor Oil	YES			2ml	1 week
GRAVIBINAN			Mixed	Schering HC	Dict Vidal	Castor Oil	YES			1 2ml	1 2 weeks
PARABOLAN			Androgen	Negma	Dict Vidal	Arachis oil		*5%	*3%	1 5ml	2 weeks
DELESTROGEN	Estradiol valerate	20mg/ml 40mg/ml	Estrodiol	BMS	J Pharm. Sci (1964) 53(8) 891	Castor Oil	78% 58%	20% 40%	2% 2%		
DELALUTIN	17 Hydroxy progesterone	250mg/ml	Progestrogen	DMS	J Pharm Sci (1964) 53(8) 891	Castor Oil	YES	YES	up to 2%		

BzBz = benzylbenzoate BzOH = benzylalcohol EtOH = ethanol Dict Vidal = Dictionnaire Vidal
% are w/v and * are approximate as measured directly from a single sample

In the formulations within Table 1 a number of different oils are used to solubilise the compound and additional excipients such as benzybenzoate, benzyl alcohol and ethanol have been used, also volumes of oil needed to solubilise the steroid active ingredient are low. Extended release is achievable for periods from 1 to 8 weeks with the above commercial
5 formulations.

Below in Table 2 is a list showing the solubility of fulvestrant in a number of different solvents.

Table 2 - SOLUBILITY OF FULVESTRANT

10

SOLVENT	SOLUBILITY (mgml ⁻¹ at 25°C)
Water	0.001
Arachis oil	0.45
Sesame oil	0.58
Castor oil	~20*
Miglyol 810	3.06
Miglyol 812	2.72
Ethyl oleate	1.25
Benzyl benzoate	6.15
Isopropyl myristate	0.80
Span 85 (surfactant)	3.79
Ethanol	>200
Benzyl Alcohol	>200

* castor oil varies according to supplier and also may vary between batches

As can be seen fulvestrant is significantly more soluble in castor oil than any of the other oils tested. The greater solvating ability of castor oil for steoidal compounds is known
15 and is attributed to the high number of hydroxy groups of riconoleic acid, which is the major constituent of the fatty acids within the triglycerides present in castor oil - see (Rifflin et.al. J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891).

However, even when using the best oil based solvent, castor oil, we have found that it is not possible to dissolve fulvestrant in an oil based solvent alone so as to achieve a high enough concentration to dose a patient in a single injection and achieve a therapeutically significant release rate. To achieve a therapeutically significant release rate the amount of fulvestrant needed would require the formulation volume to be large, at least 10 ml. This requires the doctor to inject an excessively large volume of formulation to administer a dose significantly high enough for human therapy.

Currently guidelines recommend that no more than 5mls of liquid is injected intramuscularly in a single injection. Pharmacologically active doses required for a 1 month long acting depot formulation of fulvestrant is around 250mg. Therefore, when dissolved in just castor oil fulvestrant would need to be administered in at least 10ml of castor oil, far exceeding the above guidelines, and would have to be administered as two separate injections.

The addition of organic solvents in which fulvestrant is freely soluble, and which are miscible with castor oil, may be used, such as an alcohol. With the addition of high concentrations of an alcohol concentrations of $>50\text{mgml}^{-1}$ of fulvestrant in a castor oil formulation is achievable, thereby giving an injection volumes of $<5\text{ml}$ - see Table 3 below.

It is desired to maintain only the minimum amount of excipients necessary for the performance of the formulation. In Japan injectable formulations containing high concentrations of ethanol may not be approved for sale since a significant number of Japanese are intolerant to ethanol. In addition within Muslim countries high ethanol containing products may not be culturally acceptable. Therefore, there is a need to minimise the amount of alcohols present within such parenteral formulations.

We have surprisingly found that the introduction of benzyl benzoate to the castor oil allows the amount of alcohol needed to solubilise fulvestrant into a concentration of at least 50mgml^{-1} to be significantly reduced - see Table 3 below. The finding is surprising since the solubility of fulvestrant in benzylbenzoate - see Table 2 above - is significantly lower than the solubility of fulvestrant in an alcohol. The solubility of fulvestrant is also lower in benzyl benzoate than the solubility of fulvestrant in castor oil.

Therefore, we present as a feature of the invention a pharmaceutical formulation adapted for intra-muscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking

into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 45mgml^{-1} of fulvestrant.

Preferred pharmaceutical formulations of the invention are as described above wherein.

5

1. The total volume of the formulation is 5ml, or less, and the concentration of fulvestrant is at least 45mgml^{-1} .

2. The total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg, or more, and the total
10 volume of the formulation is 5ml, or less.

3. The total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg and the total volume of the formulation is 5ml.

15 Preferred concentrations of a pharmaceutically-acceptable alcohol present in any of the above formulations are; at least 10% w/v, 11% w/v, 12% w/v, 13% w/v, 14% w/v, 15% w/v and, preferably, at least 16% w/v. Maximal concentrations of pharmaceutically-acceptable alcohol present in the formulation are ; 22% w/v or less, 20% w/v or less and 18%w/v or less.

The pharmaceutically-acceptable alcohol may consist of one alcohol or a mixture of
20 two or more alcohols, preferably a mixture of two alcohols. Preferred pharmaceutically-acceptable alcohols for parenteral administration are ethanol, benzyl alcohol or a mixture of both ethanol and benzyl alcohol, preferably the ethanol and benzyl alcohol are present in the formulation in the same w/v amounts. Preferably the formulation alcohol contains 10% w/v ethanol and 10% w/v benzyl alcohol.

25 It will be understood by the skilled person that the pharmaceutically-acceptable alcohol will be of a quality such that it will meet pharmacopoeial standards (such as are described in the US, British, European and Japanese pharmacopoeias) and as such will contain some water and possibly other organic solvents, for example alcohol in the US Pharmacopeia contains not less than 94.9% by volume and not more than 96.0% by volume of ethanol when
30 measured at 15.56°C . Dehydrated alcohol in the US Pharmacopeia contains not less than 99.5% ethanol by volume when measured at 15.56°C .

Preferred concentrations of benzyl benzoate present in any of the above formulations are; at least 10% w/v, 11% w/v, 12% w/v, 13% w/v, 15% w/v, 16% w/v, 17% w/v, 18% w/v, 19% w/v and 20% w/v. Maximal concentrations of benzyl benzoate are; 60% w/v or less, 50%w/v or less, 45% w/v or less, 40% w/v or less, 35% w/v or less, 30% w/v or less and 25%
5 w/v or less. A preferred concentration is 15% w/v.

It will be understood by the skilled person that the benzyl benzoate will be of a quality that it will meet pharmacopeial standards (such as described in the US, British, European and Japanese pharmacopoeias).

By the use of the term ricinoleate vehicle we mean an oil which has as a majority
10 proportion (at least 50%, 60%, 70%, 80%, 90% or 95% w/v) of its composition as triglycerides of ricinoleic acid. Conveniently the ricinoleate vehicle is castor oil, ideally of pharmacopoeial standards, as described above.

We have surprisingly found that the above formulations of the invention provide, after
intra-muscular injection, satisfactory release of fulvestrant over an extended period of time.

15

This finding is indeed surprising for the following reasons.

1. Previously tested by the applicants have been intra-muscular injections of fulvestrant in the form of an aqueous suspension. We have found extensive local tissue irritation at the
20 injection site as well as a poor release profile. It is believed that the tissue irritation/inflammation was due to the presence of fulvestrant in the form of solid particles. The release profile appeared to be controlled by the extent of inflammation/irritation present at the injection site and therefore difficult to control. Also the fulvestrant release rate was not sufficiently high to be clinically significant.

25

2. Our findings from studies using ¹⁴C labelled benzyl alcohol show that it dissipates rapidly from the injection site and is removed from the body within 24 hours of administration.

It would be expected that ethanol will dissipate at least as quickly, if not more rapidly,
30 from the injection site.

00
9
15

It is known that benzyl benzoate is metabolised by conjugation to glycine to form hippuric acid by the human liver and excreted into the urine - Martindale: The Extra Pharmacopocia 32nd edition page 1103, and, therefore, it is unlikely that the benzyl benzoate is always present at the injection site during the extended release period.

5 We have found that despite the rapid elimination of the additional solubilising excipients, i.e. the alcohol and benzyl benzoate, from the formulation vehicle and the site of injection after injection of the formulation, extended release at therapeutically significant levels of fulvestrant over an extended period is still achieved.

By use of the term "therapeutically significant levels" we mean that blood plasma
10 concentrations of at least 2.5 ngml⁻¹, ideally at least 3 ngml⁻¹ and no more than 8.5 ngml⁻¹ of fulvestrant are achieved in the patient.

By use of the term "extended release" we mean at least two weeks, at least three weeks, and, preferably at least four weeks of continuous release of fulvestrant is achieved. In a preferred feature extended release is achieved for 32 days $\pm$ 4 days.

15 Therefore we present as a further feature of the invention an extended release pharmaceutical formulation adapted for intramuscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-
20 acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 50mgml⁻¹ of fulvestrant.

As described above fulvestrant is useful in the treatment of oestrogen-dependent indications such as breast cancer and gynaecological conditions, such as endometriosis.

Table 3 shows the solubility of fulvestrant in a castor oil vehicle additionally containing alcohols ethanol and benzyl alcohol with or without benzyl benzoate. The results
25 clearly show the positive effect of benzyl benzoate on fulvestrant solubility in castor oil, despite fulvestrant having a lower solubility in benzyl benzoate than in either alcohol or castor oil.

Table 3

Table 3 - EFFECT OF BENZYL BENZOATE ON FULVESTRANT SOLUBILITY IN CASTOR OIL AT 25°C

	% w/v							
Ethanol (96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
Benzyl Alcohol	5	5	5	5	10	10	15	15
Benzyl Benzoate		15		15		15		15
Castor Oil	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
Fulvestrant Solubility [mgml ⁻¹]	27	36	46	54	45	65	76	102

- 10 -

09
6/8/22**Formulation Example**

Fulvestrant is mixed with alcohol and benzyl alcohol, stirring until completely dissolved. Benzyl benzoate is added and the solution is made to final weight with castor oil and stirred, (for convenience weight is used rather than volume by using the weight to volume ratio). The bulk solution is overlaid with Nitrogen. The solution is sterilised by filtration using one or two filters of 0.2µm porosity. The sterile filtrate is kept under a nitrogen overlay as it is filled under aseptic conditions into washed and depyrogenised, sterile primary containers, for example vials or pre-filled syringes. An overage is included in the primary pack to facilitate removal of the dose volume. The primary packs are overlaid with sterile nitrogen, before aseptically sealing.

See also process flow diagram below

Quantities of each component of the formulation is chosen according to the required formulation specification, examples are described above. For example quantities are added of each component to prepare a formulation which contains

10% weight per volume of benzyl alcohol

10% weight per volume of ethanol

15% weight per volume of benzyl benzoate

250mg of fulvestrant for each 5ml of finished formulation

and the remaining amount as castor oil

FLOW DIAGRAM OF MANUFACTURING**Ingredients/Components**

Fulvestrant
Alcohol
Benzyl Alcohol

Benzyl Benzoate

Castor Oil

Process

STAGE 1: DISSOLUTION OF
ACTIVE AGENT



STAGE 2: MIX



STAGE 3: MAKE TO
WEIGHT



STAGE 4: STERILE FILTRATION
(0.2µm)
INTO BULK RECEIVING VESSEL



STAGE 5: STERILE (0.2µm)
IN-LINE FILTRATION



STAGE 6: ASEPTIC FILLING,
AND STOPPERING



STAGE 7: VISUAL
INSPECTION

90
X
13**References**

1. Bowler J, Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE. Novel steroidal pure antioestrogens. *Steroids* 1989; 54:71-99.
- 5 2. Wakeling AE. Novel pure antioestrogens: mode of action and therapeutic prospects. *American New York Academy Science* 1990a; 595: 348-56.
3. Wakeling AE. Steroidal pure antioestrogens. In Lippman M, Dickson R, editors. *Regulatory*
10 *mechanisms in breast cancer*. Boston: Kluwer Academic, 1990b: 239-57.
4. Wakeling AE. Therapeutic potential of pure antioestrogens in the treatment of breast cancer. *Journal Steroid Biochemistry* 1990c; 37: 771-5.
- 15 5. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *Journal Endocrinology* 1987; 112: R7-10.
6. Wakeling AE, Bowler J. Biology and mode of action of pure antioestrogens. *Journal Steroid Biochemistry* 1988; 3: 141-7.

Claims

1. A pharmaceutical formulation adapted for intra-muscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of
5 formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 45mgml⁻¹ of fulvestrant.
- 10 2. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 which contains 22% w/v or less of a pharmaceutically-acceptable alcohol.
3. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 which contains 20% w/v or less of a pharmaceutically-acceptable alcohol.
- 15 4. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 which contains and 18%w/v or less of a pharmaceutically-acceptable alcohol.
5. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 60%
20 w/v or less of benzyl benzoate.
6. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 50%w/v or less of benzyl benzoate.
- 25 7. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 45% w/v or less of benzyl benzoate.
8. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 40% w/v or less of benzyl benzoate.
- 30 9. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 35% w/v or less of benzyl benzoate.

- 91
at
12
6
10. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 30% w/v or less of benzyl benzoate.
11. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 4 which contains 25% w/v or less of benzyl benzoate.
12. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 11 wherein the total volume of the formulation is 5ml, or less, and the concentration of fulvestrant is at least 45mgml⁻¹.
- 10
13. A pharmaceutical formulation as claimed in any claim from 1 to 11 wherein the total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg, or more, and the total volume of the formulation is 5ml, or less.
- 15 14. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 13 wherein the total amount of fulvestrant in the formulation is 250mg and the total volume of the formulation is 5ml.
15. An extended release pharmaceutical formulation adapted for intramuscular injection comprising fulvestrant, 25% or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 10% weight of benzyl benzoate per volume of formulation and sufficient amount of a ricinoleate vehicle, taking into account the addition of any further optional pharmaceutically-acceptable excipients, so as to prepare a formulation of at least 50mgml⁻¹ of fulvestrant.

92
27

**TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL CASTELLANO de la Solicitud de
Patente Británica No.0000313.7 relacionada con:**

FORMULACIÓN

ANEXOS: La solicitud de Patente Británica No. 0000313.7 arriba mencionada, Certificación de la Oficina de Patentes de Londres, Inglaterra.

**LA
OFICINA DE
PATENTES**

**LA OFICINA DE PATENTES
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

Yo, el suscrito, como funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Regulación y Contratación de 1994, para firmar y expedir certificaciones a nombre del Contralor General, por medio de la presente certifico que se encuentra anexa una fiel copia de los documentos tal como fueron originalmente presentados, en conexión con la solicitud de patente identificada en ella.

De acuerdo con las Normas de Patentes de 1982 (Re-registro de Compañías), si una compañía nombrada en esta certificación y cualesquiera documentos que la acompañan ha sido re-registrada bajo la Ley de Compañías de 1980 con el mismo nombre a aquel con el que fue registrada inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución, o la inclusión en la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en esta certificación y cualesquiera documentos que la acompañan serán tratadas como referencias al nombre con el cual ésta así se re-registra.

De acuerdo con las normas, las palabras "compañía pública limitada" pueden reemplazarse por p.l.c., P:L:C: o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Compañías no constituye una nueva entidad legal sino que meramente somete la compañía a algunas normas adicionales de la Ley de Compañías.

Fechado 22 Noviembre 2000

SELLO EN RELIEVE ADHERIDO CON CINTA

Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

GB0000313.7

**En virtud de una directriz dada bajo la Sección del Acta de Patentes 1877,
la solicitud procede a nombre de**

ASTRAZENECA AB,
Incorporada en Suecia,
S-151 85 Sodertalje
Suecia

(ASP No. 07822448003)

Forma Patentes 1/77

La Oficina de Patentes

Solicitud para la concesión de una patente
Ver notas en la parte posterior de esta forma. Usted puede también obtener un folleto explicativo de la Oficina de Patentes para ayudarle a llenar esta forma

SELLO DE RADICACIÓN DE LA OFICINA DE PATENTES
10 ENERO 2000

LA OFICINA DE PATENTES
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Su Referencia **PHM 99-154**

2. Número de Solicitud de Patente 0000313.7
(La Oficina de Patentes llenará en esta parte)

3. Nombre completo, dirección y código postal de los o de cada solicitante (*subrayar todos los apellidos*)

AstraZeneca UK Ltd.
15 Stanhope Gate
Londres, W1Y 6LN
Gran Bretaña

Número ADP de Patentes **6254007802 (tachado en el original)**
(si lo conoce) **7810294001**

**Si el solicitante es un nombre
corporativo, proporcione el
país/estado de incorporación**

4. Título de la Invención: **COMPOSICIÓN**

5. Nombre del agente (si tiene uno) **Brown, Andrew Stephen**

**“Dirección para servicio” en el
Reino Unido a la cual se debe
enviar la correspondencia
(incluyendo el código postal)**

Global Intellectual Property,
AstraZeneca PLC
Mereside, Alderley Park,
Macclesfield Cheshire, SK10 4TG
Gran Bretaña

Número ADP de Patentes **7259252002**
(si tiene uno)

**6. Si está usted reivindicando
prioridad de una o más solicitudes
previas de patente, proporcione
el país y la fecha de presentación
de las o de cada una de estas
solicitudes previas (si los conoce)
el o los números de solicitud**

País	Número de la solicitud de prioridad (si lo conoce)	Fecha de presentación (día/mes/año)
-------------	---	--

**7. Si esta solicitud se divide o se
deriva de alguna otra forma de
una solicitud previa del Reino
Unido proporcione el número y
la fecha de presentación de la**

05
1698

solicitud previa

Número de solicitud previa

Fecha de presentación
(día/mes/año)

8. Se requiere de una declaración de inventoría o de derecho a la concesión de patente como soporte de esta solicitud?

(conteste "SI" si:

a) si cualquiera de los solicitantes nombrados en la parte 3 no es inventor, o

b) hay un inventor que no ha sido nombrado como solicitante, o

c) cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo.

Ver nota (d))

9. Coloque el número de hojas para cada uno de los tipos siguientes de documentos contenidos en esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Hojas de continuación para esta forma	-
Descripción	13
Reivindicación(es)	2
Extracto	-
Dibujo(s)	-

10. Si usted también está presentando algunos de los siguientes documentos establezca cuantos de cada uno

Documentos de prioridad

Traducciones de los documentos de prioridad

Declaración de inventoría y Derecho de concesión

(Forma 7/77 de Patentes)

Solicitud de examen y búsqueda preliminar

(Forma 9/77 de Patentes)

Solicitud de examen sustantivo

(Forma 10/77 de Patentes)

Cualquier otro documento

Por favor especifique

11. Yo/Nosotros Solicito/Solicitamos la concesión de una Patente sobre la base de esta solicitud

Firma (firma ilegible)

Fecha 10-Enero-2000

12. Nombre y número de teléfono durante el día de una persona para contactar en el Reino Unido

Mrs. Joanne M. Marshall

96
99
6

Advertencia

Después de que se ha presentado una solicitud de Patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si deberá prohibirse o restringirse la publicación o comunicación bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977 e informará al solicitante si es necesaria dicha prohibición. Se advierte además a los solicitantes residentes en el Reino Unido que de acuerdo con la Sección 23 no se pueden presentar solicitudes en el extranjero sin previa autorización escrita a menos que una solicitud haya sido presentada no menos de 6 semanas previas en el Reino Unido, para una Patente para la misma invención y no se haya proferido directriz prohibiendo la publicación o comunicación, o cualquier directriz en tal sentido haya sido revocado.

Notas

- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma o tiene algunas preguntas, por favor contacte a la Oficina de Patentes al 06545 500505
- b) Escriba sus respuestas en mayúsculas utilizando tinta negra o puede mecanografiarlas.
- c) Si no tiene suficiente espacio para todos los detalles relevantes en cualesquier parte de esta forma, por favor continúe sobre una hoja separada de papel y escriba "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación debe anexarse a esta forma.
- d) Si usted ha contestado "SI" debe llenar la Forma de Patentes 7/77
- e) Una vez haya llenado la forma debe recordar firmarla y fecharla.
- f) Para detalles de los impuestos y formas de pago por favor contacte a la Oficina de Patentes.

FORMULACIÓN

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 bencil benzoato.

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, esto 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 en 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.

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 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

98
10/1
64

99
100
101

formulación de estos compuestos. El fulvestrant es una molécula particularmente lipofílica, aún cuando se compara con otros compuestos esteroideos, 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 esteroideas 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.

(ver Tabla I en el original traducido)

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 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 vendedor 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 esteroideos se conoce y se atribuye al alto número de grupos hidroxilo de 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 $<5\text{ml}$ – 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 50mgm^{-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

100
7/2/23

10 19/104 22

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.

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.

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.

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

11-102
105
K

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.

103
706
12

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.

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

104
 2/10/21

	% 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	27	36	46	54	45	65	76	102
Fulvestrant (mgml ⁻¹)								

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

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 μ m)

EN RECIPIENTE QUE RECIBE VOLUMEN

ETAPA 5: ESTÉRIL

(0,2 μ m)

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.
-

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 25% o menos peso de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 10 % en peso de bencil benzoato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, por lo menos 10% en peso de bencil benzoato por volumen de formulación y cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, teniendo en cuenta la adición de cualesquier excipientes adicionales opcionales farmacéuticamente

aceptables, en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 45 mgml⁻¹ de fulvestrant.

2. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual contiene 22% p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

3. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual contiene 20 % p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

4. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual contiene 18% p/v o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

5. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 50% p/v o menos de bencil benzoato.

6. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 45% p/v o menos de bencil benzoato.

7. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 45% p/v o menos de bencil benzoato.

8. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 40% p/v o menos de bencil benzoato.

9. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 35% p/v o menos de bencil benzoato.

10. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de la reivindicación 1 a la 4 que contiene 30% p/v o menos de bencil benzoato.

11. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 4 que contiene 25% p/v o menos de bencil benzoato.

106
+ 09
X
X

12. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación de la 1 a la 11 donde el volumen total de fulvestrant en la formulación es 5 ml, o más, y la concentración total de fulvestrant es por lo menos 45 mgml⁻¹.

13. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación de la 1 a la 11 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.

14. Una formulación farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 13 donde la cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg y el volumen total de la formulación es 5 ml.

15. Una formulación farmacéutica de liberación extendida adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 25% en peso o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 10% en peso de bencil benzoato por volumen de formulación y cantidad suficiente de un vehículo de ricino oleato, teniendo en cuenta la adición de cualesquier excipientes adicionales opcionales farmacéuticamente aceptables, en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 50 mgml⁻¹ de fulvestrant.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 5 DE MAYO, 2001.

✓ 102
101
72

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 171

Radicación no 01-1317

Concepto Técnico no 1596 Clasificación Internacional de Patentes **A61 K 31/565**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202050

Bogotá D. C.,

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@alc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Folio: 112

2020
Bogotá DC

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-1317
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	0253
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada 0000313.7 ya que fue presentada en forma extemporánea. Después de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad invoca. {

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los

14 FEB. 2020

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

202050

528