

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-43957

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO FORMULACION FARMACEUTICA COMPRENDIENDO (R) - BICALUTAMIDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/215// A61K31/165

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA UK LIMITED

DOMICILIO LONDON W1K 1LN, REINO UNIDO

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 12/05/2004

207044

SS

PETITORIO

AS: 93.760



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04043957 00000000 Folios: 182
 Fecha (ARB): 2004-05-12 17:29:50
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTIN
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA UK LIMITED Dirección: 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Reino Unido Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido Lugar de Constitución: Reino Unido Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP 1003</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Nicola Frances Bateman, Julie Kay Cahill Dirección: Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido; Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK 10 2NA, Reino Unido (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB02/04621</u> Fecha <u>11-10-2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/032950 A1</u> Fecha <u>24-04-2003</u>			
6 Título (54): <u>FORMULACIÓN FARMACÉUTICA COMPRENDIENDO (R) - BICALUTAMIDA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/275. // A61K31/165</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>SE</u>	<u>15-10-2001</u>	<u>0103424-8</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04.20.388</u> Fecha <u>05-05-2004</u>			

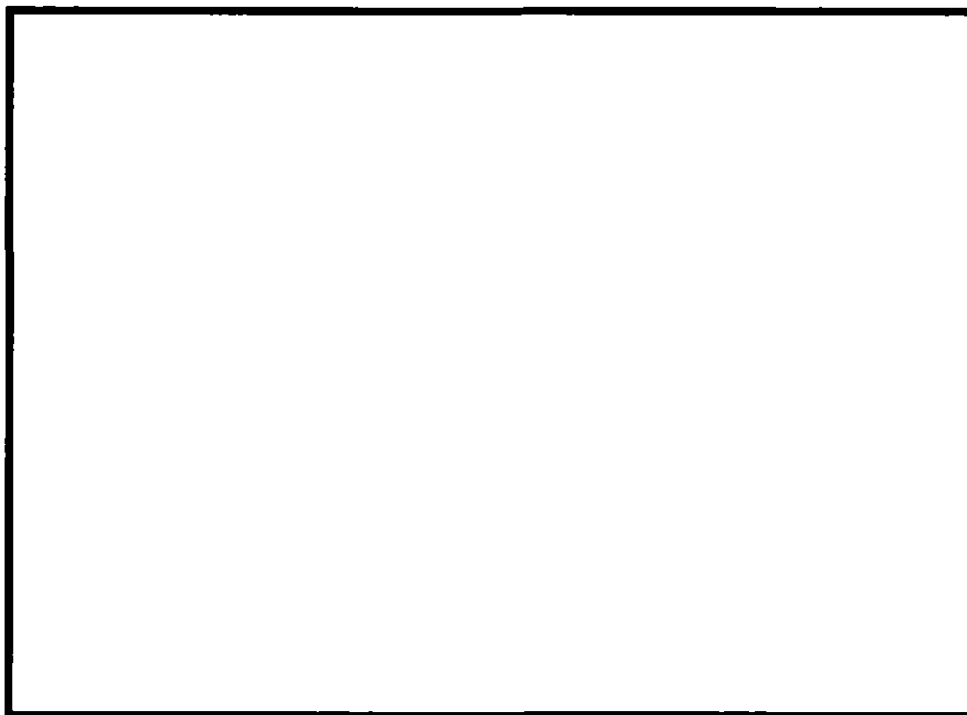
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arie final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04043957 00000000 Folios: 122
Fecha (AMD): 2004-05-12 17:28:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 20,388
FECHA : MARZO 11 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	12649621	11/03/2004	16,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/032950 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/14, 31/275, A61P 35/00
- (21) International Application Number: PCT/GB02/04621
- (22) International Filing Date: 11 October 2002 (11.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 0103424-8 15 October 2001 (15.10.2001) SE
- (71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).
- (71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1Y 6LN (GB).
- (71) Applicant (for all designated States except US): CAHILL, Julie, Kay [GB/GB]; Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): BATEMAN, Nicola
- Frances [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING (R) -BICALUTAMIDE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation comprising the drug 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein > 50 % of the drug is provided in the form of the R-enantiomer. The invention also relates to a daily pharmaceutical dose of the drug provided by such a formulation. In addition, the invention relates to the use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with the drug, wherein > 50 % of the drug is provided in the form of the R-enantiomer, for increasing the bioavailability of the drug; for reducing inter-patient variability in plasma concentrations of the drug; for enhancing the storage stability of the drug; or for treating and/or reducing the risk of prostate cancer in a patient.

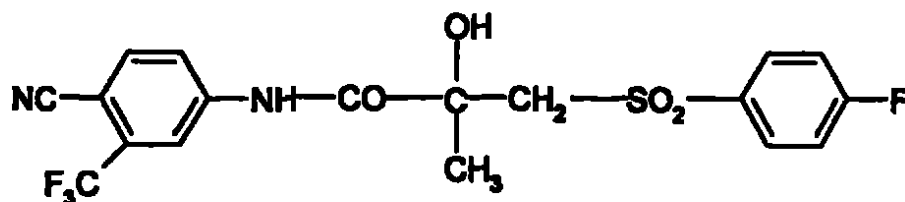
WO 03/032950 A1

PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING (R)-BICALUTAMIDE

The present invention relates to a pharmaceutical formulation comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 and 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion, wherein >50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer. The invention also relates to a daily pharmaceutical dose of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide provided by such a formulation. In addition, the invention relates to the use of such an enteric polymer in solid dispersion with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide for increasing the bioavailability of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide; for reducing inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide; or for treating and/or reducing the risk of prostate cancer in a patient.

BACKGROUND TO THE INVENTION

Bicalutamide, a non-steroidal anti-androgen, is the racemate of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide and is known by the AstraZeneca trade name CASODEX[™]. EP-100172 discloses 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide (named in EP-100172 as 4-cyano-3-trifluoromethyl-*N*-(3-*p*-fluorophenylsulphonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)aniline) as the 8th compound listed in the table in Example 6. The corresponding structure is shown in formula I:-



I

A6

Bicalutamide can be used to combat prostate cancer. The properties and usefulness of bicalutamide as an anti-androgen have been reviewed in B J A Furr *et al.*, *Urology*, 1996, 47 (Suppl. 1A), 13-25, and G J C Kolvenbag *et al.*, *Urology*, 1996, 47 (Suppl. 1A), 70-79. 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide can exist in distinct R- and S- enantiomeric forms. The R-enantiomer is the (-) isomer and is the pharmacologically active compound *in vivo*. For further details of the enantiomers, reference is made to Tucker and Chesterton, *J. Med. Chem.* 31, pp 885-887 (1988).

The chemical synthesis of racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is described in US4636505, and this disclosure is incorporated herein by reference. The R-enantiomer may be obtained by the resolution of enantiomers from the racemate or resolution of precursors of the enantiomers using fractional crystallisation or chromatographic separation of diastereomeric esters of chiral acids. Other methods will, however, be evident to the skilled addressee using routine techniques for the preparation of enantiomers. For example, the R-enantiomer may be prepared by simple crystallisation and chromatographic resolution (see, for example, Wilen and Lochmuller, "Tables of Resolving Agents", *J. Chromatography*, 113, 283-302 (1975) and E L Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill (1962)). Another method involves resolution of the carboxylic acid precursor, 3-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropanoic acid, by fractional crystallisation of diastereomeric salts with chiral amines. The Tucker and Chesterton reference cited above discloses the chromatographic separation of the R- and S- enantiomers from racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide. The method involves the chromatographic separation of R-camphanoyl esters of the racemate and their hydrolysis and oxidation to the R- and S-enantiomers. This disclosure is incorporated herein by reference specifically to provide an illustration of a method of obtaining the enantiomers for use in the present invention.

Bicalutamide (4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide racemate) is used in conventional oral tablet form (eg, at a daily monotherapy dose of 150mg) to combat prostate cancer in men. The bioavailability of the bicalutamide to the patient is determined to a certain extent by the dissolution rate and solubility of the drug in the GI tract, which affects absorption across mucosal membranes in the GI tract. The relative bioavailability of bicalutamide for a series of formulations can be

assessed by determining the area under the curve (AUC) of a graph of plasma bicalutamide concentration v. time elapsed since administration of the bicalutamide. As a consequence of sub-optimal rates of dissolution and degree of solubility of the drug, there is observed a high degree of inter-patient variability in the bioavailability of bicalutamide administered in conventional tablet form. This may result in sub-optimal treatment efficacy in a proportion of patients. In addition, the maximum systemic exposure achievable after dosing the conventional tablet is limited, such that at conventional tablet doses in excess of 150mg, there is a significant reduction in bicalutamide bioavailability. At conventional tablet doses above 300mg, no further significant increase in systemic exposure is achievable

It would be desirable to extend the therapeutic potential of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide by increasing the bioavailability of the drug and/or reducing inter-patient variability in plasma concentrations of bicalutamide, relative to conventional bicalutamide, as a result of reduced inter-patient variability in the absorption of the drug.

Such increased bioavailability could be useful in enabling a reduction in the daily dose of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide required to achieve the same level of bioavailability seen with a conventional formulation.

A possible benefit of achieving relatively higher bioavailability, relative to conventional bicalutamide, could also be the ability to extend treatment to more advanced stages of prostate cancer than are currently treated with the conventional formulations. This could be useful, for example, for treating patients with metastatic prostate cancer, using for example 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide as a monotherapy (ie, not in combination with LHRH analogue therapy or surgical castration).

As another advantage, it would also be desirable to reduce inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide as a result of reduced inter-patient variability in the absorption of bicalutamide. This would increase predictability of the treatment and increase uniformity of treatment in a patient population.

It would also be desirable to provide a 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide formulation having good storage stability.

EP-0988863 deals with the issue of increasing the bioavailability of poorly soluble drugs in general. 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is not specifically addressed. The disclosed solution is to provide a formulation comprising a water-insoluble complex of the drug and a water-insoluble ionic polymer. No specific class of polymer is required, and the polymer can be cationic or anionic, but must have a molecular weight greater than about 80,000 D and a glass transition temperature equal or greater than about 50°C.

EP-1027886 also deals with the issue of increasing the bioavailability of poorly soluble drugs in general. Again, 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is not specifically addressed. The disclosed solution is to provide a solid dispersion formulation comprising a low-solubility drug and a polymer. The latter can be one of many possible polymers, as long as it has a glass transition temperature of at least 100°C measured at 50% relative humidity. Some enteric polymers (eg, HPMCP polymers, including grades HP-50TM, HP-55TM and HP-55STM) are explicitly excluded from use, since it is explained that all of these polymers absorb sufficient water upon equilibration at 50% relative humidity that their respective glass transition temperatures drop below 100°C. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), another enteric polymer, is also excluded when used alone.

The present invention aims to improve upon the conventional formulation of bicalutamide (racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) by increasing the therapeutic potential of bicalutamide as discussed above.

The present invention aims to provide a 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide formulation having enhanced storage stability.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention fulfils this aim by providing a pharmaceutical formulation for administration to a patient, the formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein >50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is

provided in the form of the R-enantiomer. It is contemplated that one or a mixture of such enteric polymers can be used.

The invention also provides a daily pharmaceutical dose of 5 to 1000 mg of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide administrable to a patient for treating and/or reducing the risk of prostate cancer in the patient, wherein the dose comprises 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein >50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer. In one embodiment the dose is from 25 to 600mg.

Further aspects of the invention relate to the use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein >50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a medicament mucosally administrable to a patient, for

(a) increasing the bioavailability of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the patient; or

(b) treating and/or reducing the risk of prostate cancer in the patient. As explained below, reducing the risk of prostate cancer includes reducing the risk of re-occurrence of prostate cancer.

In addition, the invention relates to the use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein >50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a medicament mucosally administrable to patients, for reducing inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

Furthermore, the invention relates to the use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein >50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-

(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a pharmaceutical formulation, for enhancing the storage stability, of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the formulation, relative to non-solid dispersion formulations of bicalutamide.

Another aspect of the invention relates to the use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein >50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a pharmaceutical formulation mucosally administrable to a patient, for enhancing the storage stability of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the formulation in addition to increasing the bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the patient and/or reducing inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, relative to conventional bicalutamide formulations or non-solid dispersion formulations of bicalutamide.

FIGURES

Fig. 1 Dissolution of bicalutamide (ie, racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) from various solid dispersion formulations comprising enteric polymers (50mg bicalutamide in 900ml of media).

Key:-

Circles - conventional bicalutamide tablet formulation

Broken line- HPMCP HP-55S

25 Diamonds - EUDRAGITTM L100

Squares - HPMCAS AQOATTM LG

Fig. 2 Dissolution of bicalutamide from various solid dispersion formulations comprising enteric or non-enteric polymers (50mg bicalutamide in 900ml of media).

30

Key:-

T211

Diamonds - HPMC PHARMACOAT™ 606

Squares - METOLOSE™ 60SH 50cp

Triangles - PEG4000

Crosses - PLA:PEG [2kDa:2kDa]

Broken line- HPMCP HP-55S

Circles - conventional bicalutamide tablet formulation

Fig. 3 Dissolution of bicalutamide from solid dispersion formulations (50mg bicalutamide in 900ml of media) comprising bicalutamide with HP-55S at various weight ratios.

10 Key:-

The following ratios relate to weight ratios of bicalutamide:HP-55S

Diamonds - 1:5

Squares - 1:4

Triangles - 1:3

15 Crosses - 1:2

Circles - 1:1

Broken line - conventional bicalutamide tablet formulation.

Fig. 4 Plasma profiles following administration of bicalutamide formulations to dogs (n=6, 450mg bicalutamide dose). The vertical bars indicate variability.

20 Key:-

Solid line - solid dispersion of 1:3 by weight of bicalutamide:HP-55S

Broken line- conventional bicalutamide tablet formulation.

25 Fig. 5 Dissolution of bicalutamide (ie, racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) and optically pure R-4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) from solid dispersion formulations (50mg 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in 900ml of media, 1:3 drug : polymer ratio).

30 Key:-

Triangles - conventional bicalutamide tablet formulation

Diamonds - bicalutamide solid dispersion

Squares - R-4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide solid dispersion

5 Fig. 6 Dissolution of bicalutamide (ie, racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) and optically pure R-4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) from solid dispersion formulations (50mg 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in 900ml of media, 1:1
10 drug : polymer ratio).

Key:-

Triangles - conventional bicalutamide tablet formulation

Diamonds - bicalutamide solid dispersion

Squares - R-4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide solid dispersion
15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The inventors chose to investigate solid dispersion formulations as a possible means of fulfilling at least one of the aims stated above. In terms of the aim of increasing the
20 therapeutic potential of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, the inventors sought to increase the therapeutic potential by achieving one or both of an increase the bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide and a decrease in inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-
25 fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide relative to conventional bicalutamide.

The prior art teaches a very wide range of possible polymers for solid dispersion, in order to increase the bioavailability of drugs in general. The inventors have now surprisingly found that the therapeutic potential of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-
30 fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide can be increased by formulating 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion specifically with an enteric polymer having

1 a pK_a from 3 to 6, wherein >50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer. As the non-limiting example section below demonstrates, such an increase in therapeutic potential for 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is not achieved with other polymers.

Thus, according to one aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.

Various materials have conventionally been used to coat pharmaceutical tablets, capsules and granules to be compressed into tablets or used to fill capsules. Reference is made to Schroeter, L C, Coating of Tablets, Capsules and Pills, Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th ed., 1965, p. 604, which reviews more than 60 enteric coating materials. These include coating materials (eg, carnauba wax, stearic acid and paraffin) that rely on erosion in the intestinal tract, and enteric polymers that are designed to resist the destructive action of gastric fluid and to disintegrate in the intestinal tract. Enteric polymers are thus by definition pH-sensitive and have ionisable acid groups. The acid groups are nonionized and therefore poorly soluble in water. Ionisation, and thus increased solubility, occurs in the intestinal tract, so that the polymers are substantially insoluble in the low pH environment of the gastric fluid (pH 1 to 3.5), but rapidly dissolve at the pH of intestinal fluid, so that, as the dosage form empties into the duodenum a dramatic change in pH occurs, leading to ionisation of the acid groups and increased solubility. The particular enteric polymers used in the present invention are those enteric polymers that have a pK_a from 3 to 6. In one example, the lower end of this range is 3.5, 4 or 4.5. In one example, the upper end of the range is 5 or 5.5.

As the skilled addressee knows, the Henderson-Hasselbach equation may be used to determine the pK_a according to the following equation:-

$$pK_a = pH - \log (\text{concentration of non-ionised polymer} / \text{concentration of ionised polymer})$$

At a pH two units below the pK_a , only approximately 1% of the acid groups will be ionised, and the polymer will be poorly soluble in gastric fluid. As the pH increases, the

percentage of ionised acid groups increases, such that when the pH exceeds the pK_a by two units the percentage of ionised groups is approximately 100%, and the polymer will be soluble in the intestines.

In one embodiment, the enteric polymer is selected from hydroxypropyl
5 methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methylcellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, hydroxypropyl methylcellulose succinate, a methacrylic acid copolymer, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), methylcellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), cellulose
10 propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methylcellulose trimellitate, cellulose acetate trimellitate (CAT), methylcellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methylcellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate
15 trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate and cellulose acetate isophthalate.

The use of the term "hydroxypropyl methylcellulose phthalate polymer", or HPMCP, is known to the skilled reader for classifying a group of polymers which share the same basic structural features and include such polymers as: hypromellose phthalate;
20 methylhydroxypropylcellulose phthalate; cellulose, hydrogen 1,2-benzenedicarboxylate, 2-hydroxypropyl methyl; as well as commercially available polymers HP-55TM, HP-55STM and HP-50TM (available from Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd., Japan or appointed distributors).

Preferably the hydroxypropylmethylcellulose phthalate polymer has a molecular
25 weight (Mw) from 20kDa to 200kDa, eg from 80kDa to 130kDa. In one embodiment, the Mw is less than 150kDa, or less than 100kDa. HP-50, HP-55 and HP-55S are examples of hydroxypropylmethylcellulose phthalate polymers. HP-55 has a Mw 84kDa. HP-55S has a Mw of 132kDa. HP-50 has a Mw 78kDa. HP-50 is soluble at $pH \geq 5$, whereas HP-55 and HP-55S are soluble at $pH \geq 5.5$. In one embodiment, the bicalutamide is in a solid dispersion with
30 at least one polymer selected from HP-50, HP-55 and HP-55S. Thus, it is contemplated that a mixture of two or more of these HPMCP polymers can be used.

HPMCAS (trade name: AQOAT, available from Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd., Japan or appointed distributors) is available in the following grades: AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG and AS-HG. The AS-L grades are soluble at pH ≥ 5.5 , the AS-M grades are soluble at pH ≥ 6.0 and the AS-H grades are soluble at pH ≥ 6.5 . In one embodiment, the bicalutamide is in a solid dispersion with at least one polymer selected from HPMCAS grades AS-L, AS-M, AS-H. Thus, it is contemplated that a mixture of two or more of these HPMCAS polymers can be used.

Methacrylic acid copolymer is a fully polymerised copolymer of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester. Grade A (trade name: EUDRAGITTM L 100, available from Rohm Pharma or appointed distributors) and grade B (trade name EUDRAGITTM S 100) are available. The grades differ in the ratio of free carboxyl groups to ester groups and, therefore, differ in solubility profiles. Type A has a ratio of approximately 1:1 and is soluble at pH ≥ 6 . Type B has a ratio of approximately 1:2 and is soluble at pH ≥ 7 . Another grade (EUDRAGITTM L 30 D-55) is soluble at pH ≥ 5.5 . In one embodiment, the bicalutamide is in a solid dispersion with at least one methacrylic acid copolymer. Thus, it is contemplated that a mixture of two or more of these polymers (eg, grades A and B) can be used.

PVAP is soluble at pH ≥ 5 and is available from Colorcon Inc or appointed distributors.

CAP (available from FMC Corporation as part of a powdered product, AQUATERICTM) solubilises at pH ≥ 6.5 .

CAT is available from Eastman Fine chemicals, Zurich, Switzerland.

In one particular embodiment there is provided a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- $\alpha', \alpha', \alpha'$ -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with HP-55S enteric polymer, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- $\alpha', \alpha', \alpha'$ -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.

The term "solid dispersion" is a well-known term in the art, which refers to a dispersion of one or more active ingredients in an inert carrier or matrix at solid state, typically, but not exclusively, prepared by conventional melting (fusion), solvent, or melting-solvent methods. Terms also used to describe this type of approach are solid solutions, coevaporates and coprecipitates (W.L. Chiou and S. Riegelman, "Applications of Solid

Dispersion Systems", J. Pharm. Sci. 60:1281-1302, 1971). In one embodiment the dispersion is manufactured by melt extrusion.

A preferred ratio of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide: enteric polymer by weight is from 1:0.25 to 1:10.

5 More preferably the lower limit of this range is 1:0.5, 1:0.75 or 1:1. Preferably, the upper limit of this range is 1:<3, 1:3 or 1:5. Examples of ranges of ratios are 1:1 to 1:3 or 1:0.25 to 1:<3.

One aspect of the invention provides a pharmaceutical dose of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, comprising
10 from 25 to 600 mg of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer. Another provides a daily (once a day) pharmaceutical dose of 25 to 600mg 4'-
15 cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide administrable to a patient for treating and/or reducing the risk of prostate cancer in the patient, wherein the dose comprises 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 and >50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -
20 trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer. Preferably, the dose has an upper limit of 1000, 500, 450, 400, 300, 200, 150, 125, 100, 75 or 50mg of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide. Examples of other ranges include: 5 to 1000mg, 25 to 600mg and 25 to 450mg. In one example, the dose of 4'-cyano-
25 α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is 450mg.

The daily, once a day, dose is preferably provided in a single unit format, e.g. tablet or capsule. However, multiple dose units (i.e. 1, 2, 3 etc.) are also encompassed.

Additional excipients may be included in the formulation or dose. For example, the
30 formulation or dose may comprise one or more fillers, binder, disintegrants and/or lubricants.

Suitable fillers include, for example, lactose, sugar, starches, modified starches, mannitol, sorbitol, inorganic salts, cellulose derivatives (e.g. microcrystalline cellulose, cellulose), calcium sulphate, xylitol and lactitol.

Suitable binders include, for example, polyvinylpyrrolidone, lactose, starches, modified starches, sugars, gum acacia, gum tragacanth, guar gum, pectin, wax binders, microcrystalline cellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, copolyvidone, gelatin and sodium alginate.

Suitable disintegrants include, for example, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, corn starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose.

Suitable lubricants include, for example, magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnauba wax, hydrogenated vegetable oils, mineral oil, polyethylene glycols and sodium stearyl fumarate.

Additional conventional excipients which may be added include preservatives, stabilisers, anti-oxidants, silica flow conditioners, antiadherents or glidants.

Other suitable fillers, binders, disintegrants, lubricants and additional excipients which may be used are described in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceutics, 3rd Edition 1995; Remington's Pharmaceutical Sciences 20th Edition 2000.

Preferably, the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide will be present in an amount of 1 to 80% , and preferably from 1 to 50% (more preferably 2 to 25% or 2 to 15%) by weight of the solid dispersion.

Preferably, one or more fillers will be present in an amount of 1 to 70% by weight of the formulation or dose.

Preferably, one or more binders will be present in an amount of 2 to 40% by weight of the formulation or dose.

Preferably, one or more disintegrants will be present in an amount of 0.5% to 25% , and especially 4 to 10% by weight of the formulation or dose.

It will be appreciated that a particular excipient may act as both a binder and a filler, or as a binder, a filler and a disintegrant. Typically the combined amount of filler, binder and disintegrant comprises, for example, 1 to 90% by weight of the formulation or dose.

X-18

Preferably, one or more lubricants will be present in an amount of 0.25 to 5%, and especially 1 to 2% by weight of the formulation or dose.

Preferably, one or more wetting agents will be present in the solid dispersion in an amount of 0.1 to 5% (more preferably, 1 to 2%) by weight of the solid dispersion. The presence of a wetting agent provides a further enhancement of the increase in therapeutic potential achieved with the present invention. Examples of suitable wetting agents include sodium dodecyl sulphate (sodium lauryl sulphate); docusate sodium; polyoxyethylen sorbitan fatty acid esters, eg polysorbates 20, 40, 60 and 80; polyoxyethylene castor oil derivatives, eg Cremophor RH40TM; and poloxamers.

Methods for preparing solid dispersions are known in the art and typically comprise the steps of dissolving the drug and the polymer in a common solvent and evaporating the solvent. The solvent can be routinely selected according to the polymer used and the preparation method. Examples of solvents are: acetone, acetone/dichloromethane, methanol/dichloromethane, acetone/water, acetone/ethanol, dichloromethane/ethanol or ethanol/water. For HP-50, for example, the last four solvents can be used. For HPMCAS, for example, acetone, methanol, ethanol/water and methylene chloride/ethanol can be used. For methacrylic acid copolymers, isopropyl alcohol can be used. For polyvinyl acetate phthalate, for example, methanol, ethanol, acetone/methanol, acetone/ethanol and methanol/methylene chloride can be used. For CAP, for example, ether/alcohols, ketones (eg, acetone), esters and cyclic ethers can be used. Methods for evaporating solvent include rotary evaporation, spray drying, lyophilisation and thin film evaporation. Other techniques may be used such as solvent controlled precipitation, pH controlled precipitation, spray congealing and supercritical fluid technology.

When referring to a solid dispersion we do not exclude the possibility that a proportion of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide may be dissolved within the polymer used, the exact proportion, if any, will depend upon the particular enteric polymer(s) selected.

In one embodiment of the formulation or dose, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$ or thereabout of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer. In a preferred embodiment, 100% or substantially 100% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is

B1a

provided in the form of the R-enantiomer. By "substantially 100%" we mean that the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided as the pure R-enantiomer, or there is a trace (<1%) of the S-enantiomer present. As the experimental section below shows, the predominance of the R-enantiomer in the present invention provides for a 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide formulation with good storage stability and an enhanced therapeutic potential.

In the formulations of the invention, at least some of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide may be present in amorphous form in the solid dispersion with the enteric polymer. The provision of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in amorphous form is additionally advantageous, since it further increases the solubility and dissolution rate of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, thereby enhancing the increase in therapeutic potential achieved with the present invention. Whether or not drug is present in amorphous form can be determined by conventional thermal analysis or X-ray diffraction. In one embodiment, at least 25% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the formulation is present in amorphous form. More preferably, this amount is at least 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% or 99%. The most preferred embodiment is where 100% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the formulation is in amorphous form. The amorphous form applies to the bicalutamide drug as a whole, thus the proportion of amorphous drug can be S-enantiomer or R-enantiomer or both.

In another aspect of the invention there is provided a solid dispersion of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

The formulations and doses are mucosally administrable, ie administrable to mucosal membranes for absorption across the membranes. To this end, suitable routes of administration include administration by inhalation, as well as oral, intranasal and rectal administration. Oral administration is particularly preferred. A tablet or other form of the

20

formulation would be chosen by the skilled addressee according to the route of administration.

The 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is useful to provide an anti-androgenic effect, in that this compound blocks androgen activity in a patient. The anti-androgenic effect is useful for treating cancer, for example prostate cancer. Particular examples are advanced prostate cancer and early prostate cancer. The anti-androgenic effect may be useful for prophylaxis, in order to reduce the risk of prostate cancer occurrence in patients or re-occurrence (eg, following prostatectomy or radiation therapy aimed at curing the patient). This could be especially useful in men genetically pre-disposed to prostate cancer. Conventional methods are available to classify patients according to their risk of contracting prostate cancer, for example by assessment of family history and measurements over time of particular blood proteins such as prostate specific antigen (PSA). Other uses for the anti-androgenic effect are the treatment of a non-malignant disease of the prostate gland (eg, benign prostatic hyperplasia or hypertrophy), testotoxicosis, hirsutism and acne. These conditions, in conjunction with prostate cancer, will be referred to herein as prostatic disorders.

The patient can be a human male, eg an adult, but the treatment of other mammals is also contemplated.

Thus, according to a further aspect of the invention there is provided a method for treating prostate cancer and/or reducing the risk of prostate cancer in a patient comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.

According to another aspect there is provided a method for treating prostate cancer and/or reducing the risk of prostate cancer in a patient comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutical dose of 5 to 1000 mg of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein the dose comprises 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-

22

fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

Each of these treatment methods for prostate cancer can also be applied to the prostatic disorders generally.

5 Further aspects of the invention include:

A method for increasing the bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a patient comprising administration to the patient an effective amount of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer. In one embodiment of this aspect of the invention, at least 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is present in the solid dispersion in amorphous form

15 A method for enhancing the storage stability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein at least 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in amorphous form, comprising use of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide wherein greater than 50% is in the form of the R-enantiomer.

A method for preparing a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide with reduced inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide and/or increased bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the patient comprising forming a solid dispersion of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

30

3222

Each of these aspects of increased bioavailability, enhanced storage stability and reduced interpatient variability are relative to the same bioequivalent dose of conventional bicalutamide.

Use of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a medicament for treating prostate cancer and/or reducing the risk of prostate cancer in the patient.

Use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a medicament with reduced inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, relative to conventional bicalutamide formulations, for patients in need of treatment with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

Use of greater than 50% of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the form of the R-enantiomer in the manufacture of a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6.

Use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a pharmaceutical formulation mucosally administrable to a patient, for enhancing the storage stability of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the formulation in addition to increasing the bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-

23
24

fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the patient and/or reducing inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

The invention will be further described with reference to the following non-limiting

3 examples:

EXPERIMENTAL

A: Comparative Examples

The following examples are not according to the present invention, but are included to provide a suitable context for the interpretation of the examples according to the present

10 invention (see section B).

In Vitro Assessment of Various Solid Dispersion Formulations

The inventors formulated a solid dispersion of bicalutamide (racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) with representative enteric polymers having a pK_a in the range of 3 to 6 (in this case HPMCP

15 HP-55S, EUDRAGIT L100 and HPMCAS AQOAT LG) and compared these against a conventional bicalutamide tablet formulation and also (using HPMCP HP-55S as a representative enteric polymer) against solid dispersions using several different non-enteric polymers (polyethylene glycol (PEG) 4000, PLA:PEG [2kDa:2kDa] (polylactide:methoxypolyethylene glycol [2kDa:2kDa]), hydroxypropyl methylcellulose
20 (HPMC) PHARMACOAT™ 606 and METOLOSE 60SH 50cp) with bicalutamide. Each formulation had a weight ratio of bicalutamide:polymer of 1:5. The formulations were assessed for an improvement in therapeutic potential using an *in vitro* dissolution test.

The performance of solid dispersions having varying weight ratios of bicalutamide:HP-55S was also assessed.

25 Preparation of Solid Dispersion Formulations

Solid dispersions having a 1:5 ratio by weight of bicalutamide:polymer were prepared as follows.

0.5g of bicalutamide and 2.5g of polymer were weighed directly into a 250ml round bottom flask and dissolved in 80ml of acetone:dichloromethane (3:1). The solvent was
30 removed on a rotary evaporator or by spray drying. The formulation was placed in a vacuum oven and dried under high vacuum at 40°C for 24 hours.

The formulation was retrieved from the flask and dry milled using a Fritsch mill. The formulation was then dried for a further 24 hours under high vacuum at 40°C.

In order to produce formulations having ratios other than 1:5, weights and volumes in the process should be adjusted so that they are pro-rata to those described above.

5 **In vitro Dissolution Test**

(a) Solid Dispersion with Enteric Polymers v. Solid Dispersion With Non-Enteric Polymers

The formulations were weighed into hard gelatin capsules (equivalent to 50mg drug) and dissolved in 900ml media [either 0.25% sodium dodecyl sulphate solution or pH6.5 buffer] for one hour at 37°C (paddle speed 75rpm). 5ml samples were then removed with a plastic syringe at 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes. Each sample was centrifuged (14,000rpm) at ambient temperature for 15 minutes and then analysed by HPLC using the following conditions:-

Eluent:	58% ACN/42% water/0.2% formic acid
15 Column:	15cm Luna 5um, 3mm id column (with guard)
Detection wavelength:	270nm
Flow rate:	1ml/min
Temperature:	ambient
Injection:	10ul
20 Retention time:	approximately 2 minutes

Figures 1 and 2 show the results of *in vitro* dissolution tests performed on the various solid dispersions. As Fig. 1 shows, 100% of bicalutamide in solution was achieved with the HPMCP HP-55S, EUDRAGIT L100 and HPMCAS AQOAT LG solid dispersions and supersaturation was maintained over the 60 minute test (ie, no drug precipitation was observed), which is a significant improvement over the conventional tablet. Compare this against the results (Fig. 2) for the PLA:PEG solid dispersion, which did not show any improvement over the conventional tablet formulation. The PEG4000 solid dispersion also was much inferior to the formulations using enteric polymers (Fig. 2), the former achieving only just over 40% of bicalutamide in solution. In addition, reference to Fig. 2 shows that the solid dispersions with METOLOSE 60SH 50cp and HPMC PHARMACOAT 606 only achieved approximately 58% and 70% of bicalutamide in solution.

(b) Solid Dispersions With Varying Ratios of Bicalutamide:HP-55S

Solid dispersions were made with weight ratios of 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 and 1:5 bicalutamide:HP-55S. These were tested in the *in vitro* dissolution test, and the results are presented in Fig. 3. A conventional bicalutamide tablet formulation was included for comparison.

As Fig. 3 shows, for all of the formulations comprising HP-55S, 100% of bicalutamide in solution was achieved and supersaturation was maintained over the 60 minute test. These results were superior to the results achieved with the conventional formulation.

In Vivo Evaluation

Oral doses of bicalutamide were administered to fasted dogs (equivalent to 450mg drug)(n=6). The formulations dosed were conventional CASODEXTM tablets and a 1:3 [bicalutamide:HP55S] solid dispersion. The solid dispersion was prepared as described earlier, however the solvent was removed by spray drying as opposed to rotary evaporation. Each oral dose was followed by 20ml of water. Blood samples were taken pre-dose and post dose at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168 hours. The samples centrifuged at 3000rpm for 15 minutes, the plasma removed into plain blood tubes and stored at -20°C until analysis. Samples were analysed by using a suitable extraction method followed by LC-MS.

Summary of Pharmacokinetic Parameters

FORMULATION	C _p max (µg/ml)	T _{max} (hours)	AUC (µg/h/ml)*
HP-55S solid dispersion	13	30	1504 ± 309
Conventional formulation	5	30	500 ± 405

* AUC from 0 to 144 hours

These data, as well as Fig. 4, show that the bioavailability of bicalutamide is greater with the solid dispersion using the enteric HP-55S polymer. In fact, the AUC measurements show a figure for the HP-55S solid dispersion that is almost 3 times that of the conventional tablet formulation. In addition, C_{max} for the HP-55S solid dispersion is almost 3 times that of the conventional tablet formulation. Furthermore, inter-subject variability in the plasma levels of bicalutamide is lower with the HP-55S solid dispersion than with the conventional tablet formulation (for variability/total AUC, compare a figure of 309/1504 µg/h/ml for the HP-55S solid dispersion against a figure of 405/500 µg/h/ml for the conventional tablet

formulation). Formulations according to the present invention display similar improvements over a conventional tablet formulation.

B: Examples in accordance with the invention

Enhancement of therapeutic potential provided by the R-enantiomer

(i) At a 1:3 ratio

A solid dispersion was made that had a 1:3 ratio by weight of R-4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide (100% of the R-enantiomer): HP55S enteric polymer. Production was by a spray drying method. A second solid dispersion was also made by a spray drying method, but this solid dispersion had a 1:3 ratio by weight of bicalutamide (ie, racemic 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide) : HP55S.

In vitro Dissolution Test

The test was performed following the protocol above. Figure 5 shows a comparison of cumulative % 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide released v. time for the two formulations and for a conventional 50mg bicalutamide tablet formulation. As Fig. 5 shows, the solid dispersion according to the invention, which had 100% of the R-enantiomer, displayed enhanced drug release compared to the conventional formulation. The enhancement was similar to that achieved by the bicalutamide solid dispersion.

(ii) At a 1:1 ratio

The protocol in part (i) was followed, with the exception that the drug : HP55S ratio for both formulations was changed to 1:1.

In vitro Dissolution Test

The test was performed following the protocol above. Figure 6 shows a comparison of cumulative % 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide released v. time for the two formulations with a 1:1 ratio. Again, both solid dispersion formulations displayed enhanced drug release compared to the conventional formulation. Indeed, the formulation according to the invention achieved 100% of drug in solution and supersaturation was maintained over the 60 minute test (ie, no drug precipitation was observed).

Enhancement of storage stability provided by the R-enantiomer

Solid dispersion formulations were prepared as in part B(i) above (ie, having a 1:3 ratio of drug : HP55S).

The storage stability of the formulations was assessed using X-ray diffraction (XRD) as follows. The formulations were placed in sealed glass amber vials and stored at the following conditions, 4°C, 25°C/60%RH, 50°C and 40°C/75%RH (RH, relative humidity) for three months. After three months the samples were removed and analysed by XRD (X-ray diffraction) to determine the presence or absence of crystallinity. The results are presented in the following table.

Drug:Polymer ratio	Storage condition	Three months XRD
1:3 (R/S- drug)	Initial	X
	4°C	X
	25°C/60%RH	X
	50°C	√
	40°C/75%RH	√
1:3 (R- drug)	Initial	X
	4°C	X
	25°C/60%RH	X
	50°C	X
	40°C/75%RH	X

X = no crystallinity

√ = crystallinity

As the results show, no crystallinity was detected after 3 months when the formulation according to the invention was stored under any of the conditions, indicating the superior stability of the formulation. With the bicalutamide (R/S-) formulation, however, the formulation was less stable, as indicated by the presence of crystallinity. The presence of crystallinity in the R/S sample stored at 40°C/75%RH corresponded with a reduction in the dissolution performance of the formulation when tested after 3 months of storage.

CLAIMS:

1. A pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion
5 comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.
2. The formulation according to claim 1, wherein the enteric polymer is selected from
10 the group consisting of: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methylcellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, hydroxypropyl methylcellulose succinate a methacrylic acid copolymer, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), methylcellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl
15 methylcellulose phthalate (HPMCP), cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methylcellulose trimellitate, cellulose acetate trimellitate (CAT), methylcellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methylcellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate
20 trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate and cellulose acetate isophthalate, or any combination thereof.
3. The formulation according to claim 1, wherein the enteric polymer is selected from the group consisting of: HPMCP grade HP-50, HPMCP grade HP-55, HPMCP grade HP-55S,
25 HPMCAS grade AS-LF, HPMCAS grade AS-MF, HPMCAS grade AS-HF, HPMCAS grade AS-LG, HPMCAS grade AS-MG, HPMCAS grade AS-HG, methacrylic acid copolymer grade A and methacrylic acid copolymer grade B, or any combination thereof.
4. The formulation according to claim 1, wherein the enteric polymer is selected from
30 the group consisting of: HPMCP grade HP-55S, HPMCAS grade AS-LG and methacrylic acid copolymer grade A.
5. The formulation according to claim 1, wherein the enteric polymer is HP-55S.

6. A pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with HP-55S enteric polymer, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.
7. The formulation according to any preceding claim, wherein the weight ratio of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide : enteric polymer is from 1:0.25 to 1:10.
8. The formulation according to any preceding claim, wherein the solid dispersion comprises a wetting agent.
9. A pharmaceutical dose of 5 to 1000 mg of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, comprising 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.
10. The dose according to claim 9, wherein the enteric polymer is as defined in any one of claims 2 to 5.
11. The dose according to claim 9 or 10, wherein the weight ratio of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide : enteric polymer is from 1:0.25 to 1:10.
12. The dose according to any one of claims 9 to 11, wherein the solid dispersion comprises a wetting agent.
13. The formulation or dose according to any of the preceding claims wherein $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$ of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-

fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

14. The formulation or dose according to any of the preceding claims wherein at least 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% or 99% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in amorphous form.

15. A solid dispersion of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

16. The solid dispersion according to claim 15, wherein the enteric polymer is as defined in any one of claims 2 to 5.

17. The solid dispersion according to claim 15 or 16, wherein the solid dispersion comprises a wetting agent.

18. The solid dispersion according to any of claims 15 to 17, wherein $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$ of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

19. The solid dispersion of any of claims 15 to 18, wherein at least 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% or 99% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in amorphous form.

20. A method for treating prostate cancer and/or reducing the risk of prostate cancer in a patient comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-

31


fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.

21. A method for treating prostate cancer and/or reducing the risk of prostate cancer in a patient comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutical dose of 5 to 1000 mg of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein the dose comprises 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a solid dispersion comprising an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

22. A method for increasing the bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in a patient comprising administration to the patient an effective amount of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in the form of the R-enantiomer.

23. A method for enhancing the storage stability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein at least 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in amorphous form, comprising use of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide wherein greater than 50% is in the form of the R-enantiomer.

24. A method for preparing a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide with reduced inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide and/or increased

bioavailability of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the patient comprising forming a solid dispersion of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 with 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

25. The method according to claim 20 or 24, wherein the formulation is provided as a daily dose of 5 to 1000 mg of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

26. The method according to any of claims 20 to 25, wherein the weight ratio of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide : enteric polymer is from 1:0.25 to 1:10.

15

27. The method according to any of claims 20 to 26, wherein the solid dispersion includes a wetting agent.

28. The method according to any of claims 20 to 27, wherein $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$ of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

29. The method according to any of claims 20, 21 and 23 to 28, wherein at least 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% or 99% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in amorphous form.

30. Use of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a medicament for treating prostate cancer and/or

30

33
M

reducing the risk of prostate cancer in the patient.

31. Use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a medicament with reduced inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide for patients in need of treatment with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

32. Use of greater than 50% of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the form of the R-enantiomer in the manufacture of a pharmaceutical formulation comprising 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in solid dispersion with an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6.

33. Use of an enteric polymer having a pK_a from 3 to 6 in solid dispersion with 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, wherein greater than 50% of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, in the manufacture of a pharmaceutical formulation administrable to a patient, for enhancing the storage stability of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the formulation in addition to increasing the bioavailability of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide in the patient and/or reducing inter-patient variability in plasma concentrations of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

34. The use according to any one of claims 30 to 33, wherein the medicament or pharmaceutical formulation is provided as a daily dose of 5 to 1000 mg 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide.

35. The use according to any one of claims 30 to 34, wherein the weight ratio of 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide : enteric polymer is from 1:0.25 to 1:10.

36. The use according to any one of claims 30 to 35, wherein the solid dispersion includes a wetting agent.

37. The use according to any one of claims 30 to 36, wherein $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$ of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer.

38. The use according to any one of claims 30 to 37, wherein at least 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% or 99% of the 4'-cyano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is in amorphous form.

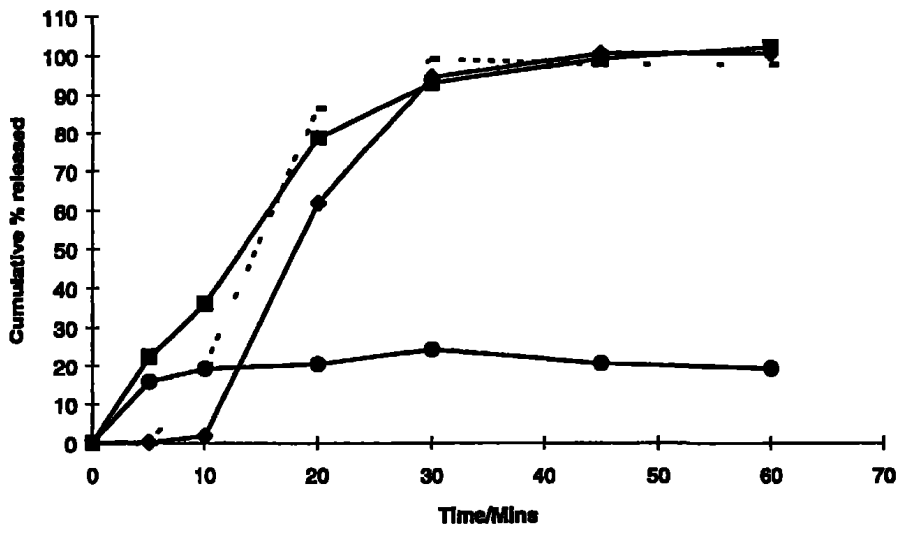


FIGURE 1

36

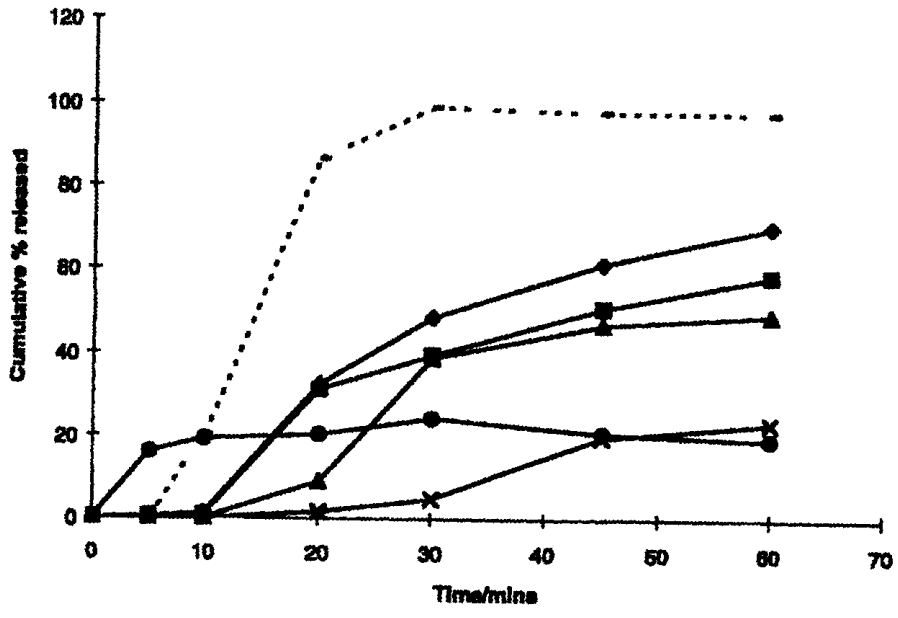
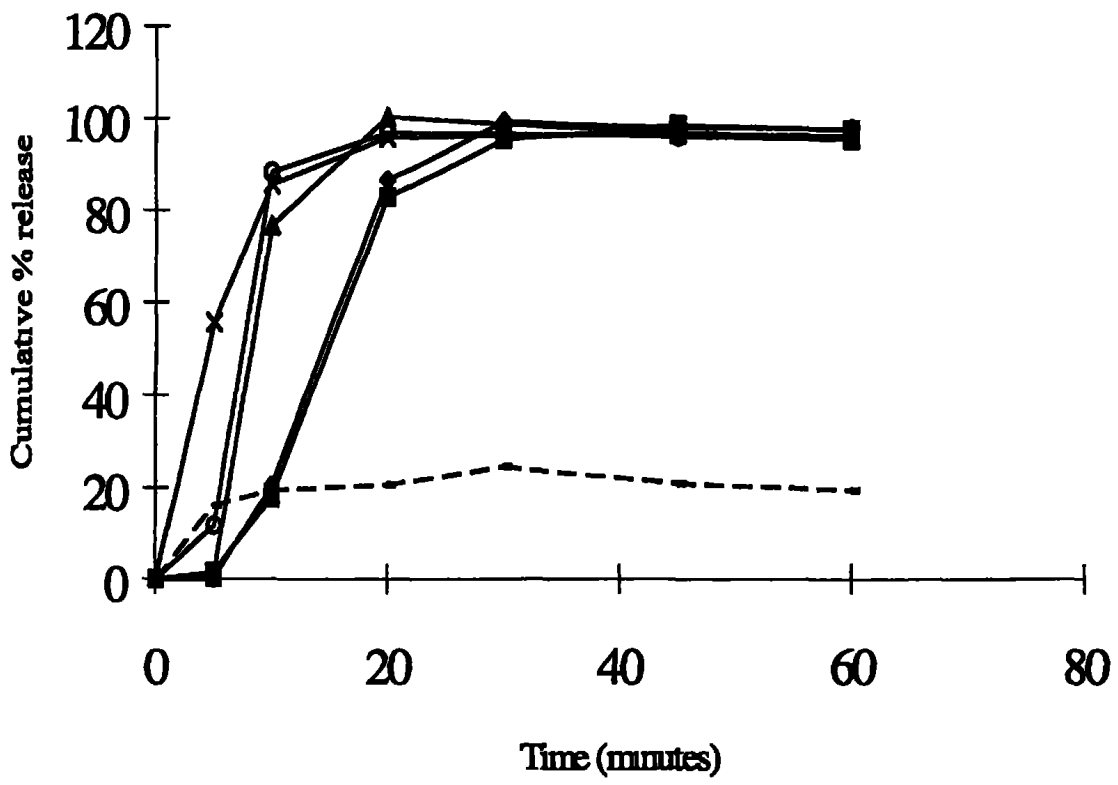


FIGURE 2

38

FIGURE 3

42

X

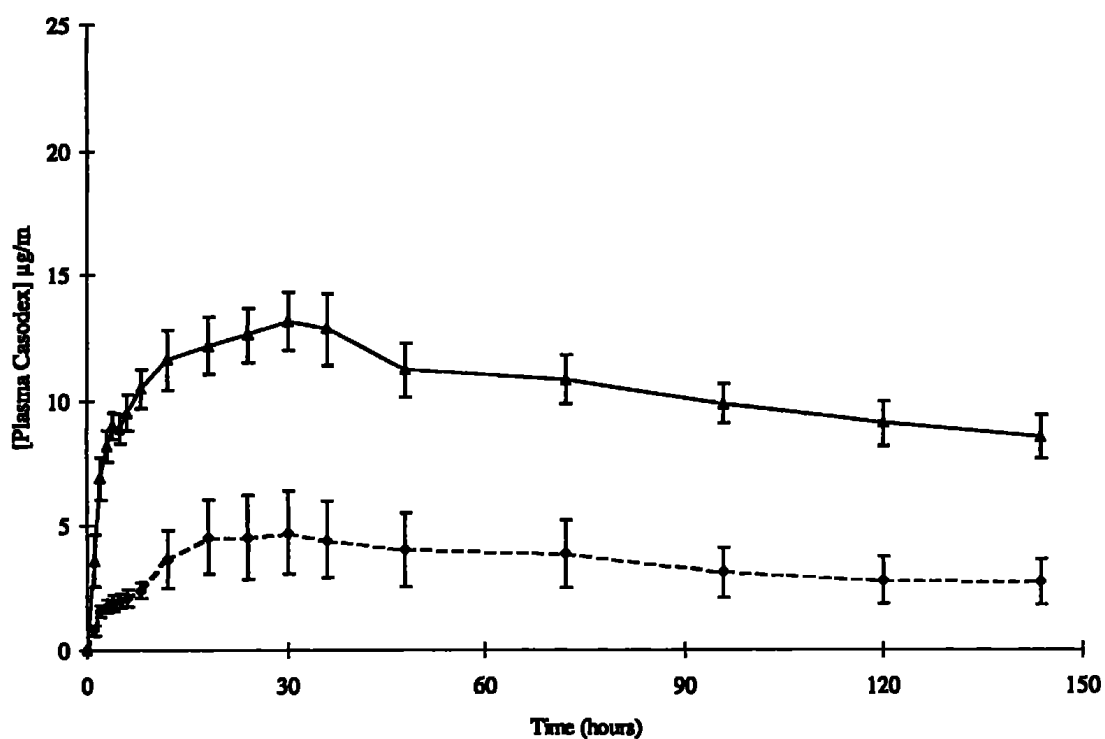


FIGURE 4

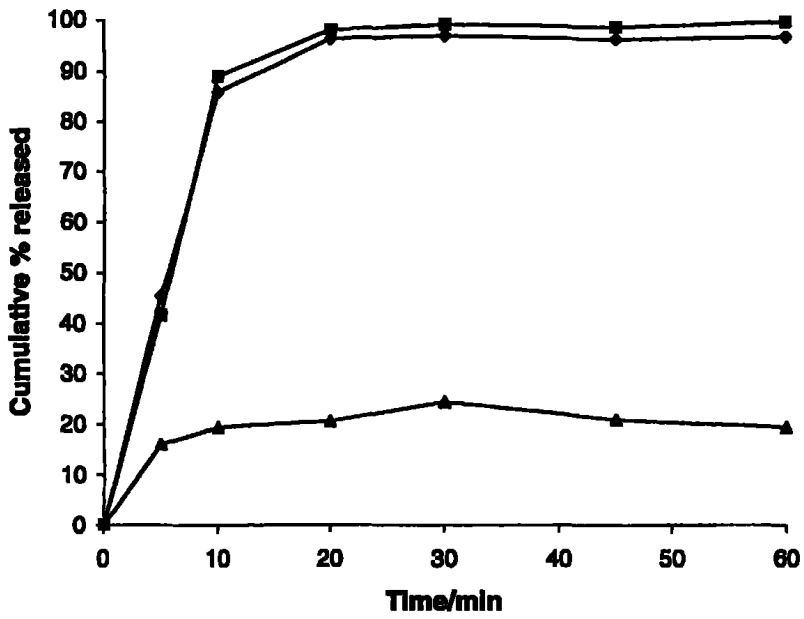


FIGURE 5

40

WO 03/032950

6/6

PCT/GB02/04621

43

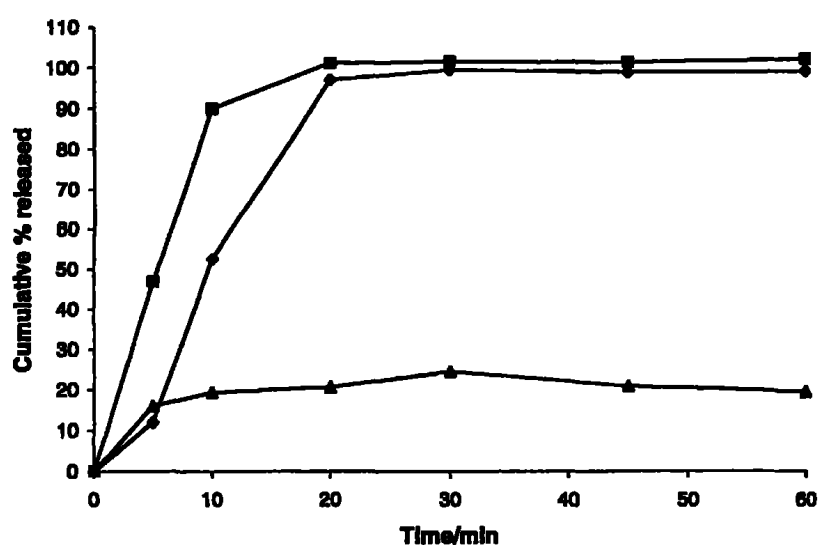


FIGURE 6

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA PATENTES (PCT)



(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

24 de abril de 2003 (24.04.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 03/032950 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente⁷: A61K 9/14, 31/275, A61P 35/00 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB02/04621 (22) Fecha de Presentación Internacional: 11 de octubre de 2002 (11.10.2002) (25) Idioma de la Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Fecha Prioridad: 0103424-8 Octubre 15 2001 (15.10.2001) SE (71) Solicitante: (Únicamente para MG) ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertälje, S-151 85 (SE) (71) Solicitante (para todos los Estados designados a excepción de MG, EU): ASTRAZENECA UK LIMITADA [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1Y 6LN (GB) (71) Solicitante (para todos los Estados designados a excepción de EU): CAHILL, Julie, Kay [GB/GB]; Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB) (72) Inventor; y (75) Inventor / Solicitante (Únicamente para EU): BATEMAN, Incola, Frances [GB/GB]; Alderley Park, macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). (74) Agente: ASTRAZENECA; Propiedad Intelectual Global; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB)	(81) Estados Designados (<i>nacional</i>): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. (84) Estados Designados (<i>regional</i>): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada: — con informe de búsqueda internacional Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT.
--	--

(54) Título: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA COMPRENDIENDO (R) -BICALUTAMIDA

(57) Extracto: La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica comprendiendo el fármaco 4'-ciano- α -, α' -, α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonilo)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde >50% del fármaco se dispone en la forma del R-enantiómero. La invención igualmente se relaciona con una dosis farmacéutica diaria del fármaco suministrada por esta formulación. Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 en una dispersión sólida con el fármaco, donde >50% del fármaco se dispone en la forma del R-enantiómero, para aumentar la biodisponibilidad del fármaco, para reducir la variabilidad entre pacientes en las concentraciones del fármaco en el plasma; para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento del fármaco; o para tratar y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en un paciente.

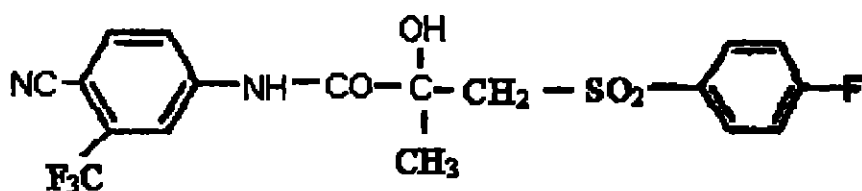
FORMULACIÓN FARMACÉUTICA COMPRENDIENDO

(R)-BICALUTAMIDA

La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica comprendiendo un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6 y 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se suministra en forma de R-enantiómero. La invención también se relaciona con una dosis farmacéutica diaria de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida suministrada con esta formulación. Adicionalmente la invención se relaciona con el uso del referido polímero intestinal en dispersión sólida con 4'-ciano α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida para aumentar la biodisponibilidad de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida; para reducir la variabilidad entre pacientes en las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el plasma; o para tratar y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en un paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La bicalutamida, un antiandrógeno no esteroide, es el racemato de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida y se conoce bajo el nombre comercial de CASODEXTM de AstraZeneca. La EP-100172 divulga 4'-ciano- α' , α' , α' - trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida (citada en la EP-100172 como 4-ciano-3-trifluorometil-*N*-(3-*p*-fluorofenilsulfonil-2-hidroxi-2-metilpropionil)anilina) como el octavo compuesto enumerado en la tabla del Ejemplo 6. La respectiva estructura aparece en la Fórmula I:-

43
(X)

Se puede emplear la bicalutamida para combatir el cáncer de próstata. Se han revisado las propiedades y los usos de la bicalutamida en B J A Furr y colaboradores *Urology*, 1996,47 (Suppl. 1A), 13-25. y G J C Kolvenbag y colaboradores, *Urology*, 1996,47 (Suppl. 1A), 70-79. La 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida puede existir en formas R- y S- enantioméricos precisas. El R-enantiómero es el isómero (-) y es el compuesto farmacológicamente activo *en vivo*. Para conocer más detalles sobre los enantiómeros, se hace referencia a Tucker y Chesterton. *J. Med. Chem.* 31. pp 885-887 (1988).

La síntesis química de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica se describe en US4636505, y su divulgación se incorpora a la presente por referencia. Se puede obtener el R-enantiómero por medio de la resolución de los enantiómeros del racemato o por la resolución de los precursores de los enantiómeros mediante la utilización de la cristalización fraccional o de la separación cromatográfica de los ésteres de ácidos quirales diastereoméricos. Sin embargo, otros métodos serán evidentes para las personas con destrezas empleando unas técnicas rutinarias para la preparación de los enantiómeros. Por ejemplo, se puede preparar el R-enantiómero por medio de una simple cristalización

44


y resolución cromatográfica (Consultar por ejemplo Wilen y Lochmuller. "Tables of Resolving Agents". *J. Chromatography*, 113,283-302 (1975) y E L Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill (1962)). Otro método comprende la resolución del precursor del ácido carboxílico, ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoico, por medio de la cristalización fraccional de sales diastereoméricas con aminas quirales. La referencia a Tucker y Chesterton citada arriba divulga la separación cromatográfica de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica. El método comprende la separación de ésteres R- canfanoilo del racemato, y su hidrólisis y oxidación a los R- y S-enantiómeros. Esta divulgación se incorpora a la presente por referencia específicamente para ilustrar un método para obtener los enantiómeros para su utilización en la presente invención.

La bicalutamida (racemato de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida) se utiliza en la forma de tabletas orales convencionales (por ejemplo un tratamiento único de dosis diaria de 150mg) para combatir el cáncer de próstata en los hombres. La biodisponibilidad de la bicalutamida en el paciente se determina, hasta cierto punto, por la tasa de disolución y solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal, que afecta la absorción a través de las membranas de las mucosas en el tracto gastrointestinal. Se puede evaluar la biodisponibilidad relativa de la bicalutamida para una serie de formulaciones al determinar el área bajo la curva (ABC) de un gráfico de

45


concentración de bicalutamida en plasma frente al tiempo transcurrido desde el momento de la administración de la bicalutamida. Como consecuencia de unas tasas sub-óptimas de disolución y del grado de solubilidad del fármaco, se observa un alto grado de variabilidad entre pacientes cuando la bicalutamida se administra en la forma convencional de tabletas. Esto podría resultar en una eficacia de tratamiento sub-óptima en una proporción de los pacientes. Adicionalmente, la exposición sistémica máxima alcanzable después de la dosificación con la tableta convencional es limitada, de manera que con unas dosis convencionales de tabletas excediendo 150 mg, existe una significativa reducción de la biodisponibilidad de la bicalutamida. Con unas dosis convencionales de tabletas superiores a los 300 mg, no se obtiene un aumento significativo de la exposición sistémica.

Sería deseable extender el potencial terapéutico de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida aumentando la biodisponibilidad del fármaco y / o reduciendo la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de bicalutamida en plasma, en relación con la bicalutamida convencional, como el resultado de una reducción de la variabilidad entre pacientes de la absorción del fármaco.

Esta mayor biodisponibilidad podría ser útil al permitir una reducción de la dosis diaria de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida requerida para alcanzar el mismo nivel de biodisponibilidad evidenciado en la formulación convencional.

Xy 16

Igualmente un posible beneficio obtenido al alcanzar una biodisponibilidad relativamente mayor en relación con la bicalutamida convencional podría ser el de extender el tratamiento a unas etapas más avanzadas del cáncer de próstata que los que se tratan actualmente con la formulación convencional. Esto podría ser útil por ejemplo al tratar pacientes con cáncer metastásico de próstata, empleando por ejemplo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida como una terapia única (es decir sin combinarla con una terapia hormonal análoga o con una castración quirúrgica).

Como otra ventaja, también sería deseable reducir la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma como el resultado de una menor variabilidad entre pacientes de la absorción de la bicalutamida. Esto aumentaría la previsibilidad del tratamiento y aumentaría la uniformidad del tratamiento en el conjunto de pacientes.

Igualmente sería deseable suministrar una formulación 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4- fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida cuya estabilidad sea buena durante el almacenamiento.

La EP-0988863 hace referencia al aumento de la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad en general. No se hace referencia específica a 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida. La solución divulgada es para proveer una formulación comprendiendo un complejo del fármaco insoluble en agua y un polímero iónico insoluble en agua. No se requiere ningún tipo



específico de polímero y el polímero puede ser catiónico o aniónico, pero su peso molecular debe exceder alrededor de 80.000 D y tener una temperatura de transición a vidrio igual o mayor a alrededor de 50°C.

La EP-1027886 también hace referencia al tema de aumentar la biodisponibilidad de los fármacos con baja solubilidad en agua en general. De nuevo no se hace referencia específica al 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida. La solución divulgada es para proveer una formulación de dispersión sólida comprendiendo un fármaco de baja solubilidad y un polímero. Este último puede ser uno de los muchos polímeros posibles, siempre que su temperatura de transición a vidrio sea por lo menos de 100°C medida a una humedad relativa del 50%. Algunos polímeros intestinales (por ejemplo polímeros HPMCP, incluyendo los grados HP-50TM HP-55TM y HP-55STM) se excluyen específicamente del uso, puesto que se explica que todos estos polímeros absorben suficiente agua durante su equilibrio a una humedad relativa del 50% y que sus respectivas temperaturas de transición a vidrio caigan por debajo de 100°C. El succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), otro polímero intestinal, también se excluye cuando se emplea solo.

La presente invención se enfoca en la formulación convencional de bicalutamida (4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica) aumentando el potencial terapéutico de la bicalutamida como se describió arriba.

48
5

La presente invención busca disponer una formulación 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida con una mayor estabilidad durante el almacenamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención cumple su objetivo al disponer una formulación farmacéutica para ser administrada a un paciente, la formulación comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero. Se contempla que se puede emplear uno o una combinación de dichos polímeros intestinales.

La invención también dispone una dosis farmacéutica diaria de 5 a 1000 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro -3-(4fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida administrable a un paciente para tratar y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en el paciente, donde la dosis comprende 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero. En una incorporación la dosis es desde 25 hasta 600 mg.

Otros aspectos de la invención se relacionan con el uso de un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6 en una dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de un medicamento que se puede administrar a un paciente por las mucosas, para:

- (a) aumentar la biodisponibilidad de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el paciente, o
- (b) tratar y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en el paciente. Como se explica más abajo, la reducción del riesgo de cáncer de próstata incluye la reducción del riesgo de una recaída del cáncer de próstata.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de un medicamento que se puede administrar a los pacientes por las mucosas, para reducir la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma.

Adicionalmente, la invención se relaciona con un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde >50% de

250

la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de una formulación farmacéutica para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la formulación, con respecto a las formulaciones sólidas de bicalutamida que no se dispersan.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la utilización de un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se provee en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de una formulación farmacéutica que se puede administrar a un paciente por las mucosas para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la formulación, además de aumentar la biodisponibilidad de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el paciente y / o reducir la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma, relativa a las formulaciones convencionales de bicalutamida o de las formulaciones de bicalutamida sin dispersión sólida.

FIGURAS

KY 51

Fig. 1 Disolución de bicalutamida (es decir 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica) de varias formulaciones de dispersión sólida comprendiendo polímeros intestinales (50 mg de bicalutamida en 900 ml de medio).

Convenciones :

Círculos – formulación convencional de tabletas de bicalutamida

Línea punteada- HPMCP HP-55S

Diamantes -EUDRAGIT™ LI 00

Cuadrados - HPMCAS AQOAT™ LG

Fig. 2 Disolución de bicalutamida a partir de varias formulaciones de dispersión sólida comprendiendo polímeros intestinales y no intestinales (50 mg de bicalutamida en 900 ml de medio).

Convenciones

Diamantes - HPMC PHARMACOAT™ 606

Cuadrados - METOLOSE™ 60SH 50cp

Triángulos -PEG4000

Cruces - PLA:PEG [2kDa:2kDa]

Línea punteada-HPMCP HP-55S

Círculos - formulación convencional de tabletas de bicalutamida

Fig. 3 Disolución de bicalutamida a partir de formulaciones de dispersión sólida (50 mg bicalutamida en 900 ml de medio) comprendiendo bicalutamida con HP-55S en varias proporciones de peso.

Convenciones

52

Las siguientes proporciones se relacionan con proporciones de peso de bicalutamida:HP-55S

Diamantes - 1:5

Cuadrados -1:4

Triángulos -1:3

Cruces - 1:2

Círculos - 1:1

Línea punteada - formulación convencional de tabletas de bicalutamida

Fig. 4 Perfiles de plasma después de la administración de una formulación de bicalutamida a perros (n=6, una dosis de 450 mg de bicalutamida). Las barras verticales indican la variabilidad.

Convenciones

Línea continua- dispersión sólida de 1:3 por peso de bicalutamida A:HP-55S

Línea punteada- formulación convencional de tabletas de bicalutamida

Fig. 5 Disolución de bicalutamida (es decir 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica) y R-4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro -3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida ópticamente pura) a partir de formulaciones de dispersión sólida (50 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en 900 ml de medio, proporción 1:3 fármaco : polímero).

Convenciones

Triángulos - formulación convencional de tabletas de bicalutamida

53

Diamantes - bicalutamida de dispersión sólida

Cuadrados - R-4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida de dispersión sólida

Fig.6 Disolución de bicalutamida (es decir 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica) y R-4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida ópticamente pura) a partir de formulaciones de dispersión sólida (50 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en 900 ml de medio, a una proporción 1:1 fármaco: polímero).

Convenciones

Triángulos - formulación convencional de tabletas de bicalutamida

Diamantes - Bicalutamida de dispersión sólida

Cuadrados - R-4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida de dispersión sólida

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores escogieron investigar las formulaciones de dispersión sólida como una posible forma de alcanzar por lo menos uno de los objetivos descritos anteriormente. En términos del objetivo de aumentar el potencial terapéutico de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, los inventores buscaron incrementar el potencial terapéutico al lograr bien sea un aumento de la biodisponibilidad de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4- fluorofenilsulfonil)-2-

54

hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida o una reducción de la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma o ambos, en relación con la bicalutamida convencional.

El arte previo enseña un muy amplio rango de posibles polímeros para una dispersión sólida, con el fin de aumentar la biodisponibilidad de los fármacos en general. Es sorprendente que los inventores hayan encontrado que el potencial terapéutico de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se puede aumentar al formular la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida específicamente con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde >50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se provee en la forma del R-enantiómero. Como lo demuestra la sección no limitante de ejemplos a continuación, el citado incremento del potencial terapéutico de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3 (4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida no se obtiene con otros polímeros.

Así, de conformidad con un aspecto de la invención se dispone una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-

55

fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero.

En forma convencional se han empleado diversos materiales para recubrir las tabletas, las cápsulas y los gránulos farmacéuticos que se deben comprimir para formar tabletas o para rellenar las cápsulas. Se hace referencia a Schroeter, L C, Coating of Tablets, Capsules and Pills, Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. 13, 1965, p. 604, que revisa más de 60 materiales de recubrimiento intestinal. Estos incluyen materiales de recubrimiento (por ejemplo, cera de carnauba, ácido esteárico y parafina) que se fían de la erosión del tracto intestinal y de los polímeros intestinales que están diseñados para resistir la acción destructiva de los fluidos gástricos y para desintegrarse en el tracto intestinal. Por lo tanto, por definición los polímeros intestinales son sensibles al pH y tienen grupos ácidos ionizables. Los grupos ácidos no son ionizables y por lo tanto su solubilidad en agua es baja. La ionización, y por lo tanto una mayor solubilidad, ocurre en el tracto intestinal de manera que los polímeros son sustancialmente insolubles en el entorno del fluido gástrico de pH bajo (pH 1 a 3.5), pero se disuelven rápidamente bajo el pH del fluido intestinal de manera que, a medida de la forma de la dosis se vacía en el duodeno, se evidencia un cambio dramático del pH generando la ionización de los grupos de ácidos y una mayor solubilidad. Los polímeros intestinales empleados en particular en la presente invención son aquellos polímeros intestinales que tienen una pK_a de 3 a 6. En un ejemplo, el extremo más bajo

56

de este rango es 3.5,4 o 4.5. En un ejemplo, el rango superior del rango es 5 o 5.5.

Como es sabido por aquellos con destrezas en el arte, se puede emplear la ecuación Henderson-Hasselbach para determinar la pK_a de conformidad con la siguiente ecuación:-

$$pK_a = pH - \log (\text{concentración de un polímero no ionizado} \div \text{concentración de un polímero ionizado}).$$

Bajo un pH a dos unidades por debajo de la pK_a , solo aproximadamente el 1% de los grupos de ácidos se ionizará, y el polímero tendrá una solubilidad baja en los fluidos gástricos. A medida que el pH aumenta, el porcentaje de los grupos de ácidos ionizados aumenta, de manera que cuando el pH excede la pK_a por dos unidades, el porcentaje de los grupos ionizados es de aproximadamente el 100% y el polímero será soluble en los intestinos.

En una incorporación, el polímero intestinal se selecciona a partir de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa, un copolímero de ácido metacrílico de succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de metilcelulosa, ftalato de acetato de etil celulosa, ftalato de acetato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ftalato de propionato de celulosa, ftalato de butirato de hidroxipropil celulosa, ftalato de succinato de acetato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato

57
6

de trimelitato de celulosa (CAT), trimelitato de acetato de metilcelulosa, trimelitato de acetato de etil celulosa, trimelitato de acetato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de trimelitato de acetato hidroxipropil celulosa, trimelitato de propionato de celulosa, trimelitato de butirato de celulosa, tereftalato de acetato de celulosa e isoftalato de acetato de celulosa.

El uso del término "polímero ftalato hidroxipropil metilcelulosa", o HPMCP es conocido por un lector con destrezas en el arte como la clasificación de un grupo de polímeros que comparte las mismas características estructurales básicas e incluyen polímeros como ftalato hipromelosa; ftalas metilhidroxipropilcelulosa; celulosa, hidrógeno 1,2-bencenodicarboxilato, 2-hidroxipropil metilo; al igual que los polímeros disponibles en el comercio HP-55TM, HP-55STM y HP-50TM (disponibles en Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd., Japón o sus distribuidores autorizados).

Preferiblemente el polímero ftalato hidroxipropil metilcelulosa tiene un peso molecular (Mw) desde 20kDa hasta 200kDa, por ejemplo desde 80kDa hasta 130kDa. En una incorporación, el Mw es inferior a 150kDa, o menor a 100kDa. HP-50, HP-55 y HP-55S son ejemplos de polímeros de ftalato hidroxipropil metilcelulosa. HP-55 tiene un Mw de 84kDa. HP-55S tiene un Mw de 132kDa. HP-50 tiene un Mw de 78kDa. HP-50 es soluble a $\text{pH} \geq 5$, mientras que HP-55 y HP-55S son solubles a $\text{pH} \geq 5.5$. En una incorporación, la bicalutamida está en una dispersión sólida con por lo menos un polímero seleccionado entre HP-50, HP-55 y HP-55S. Así, se

7/58
6

contempla que se puede emplear una combinación de dos o más de estos polímeros HPMCP.

HPMCAS (nombre comercial: AQOAT, disponible en Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd., Japón o sus distribuidores autorizados) está disponible en los siguientes grados: AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG y AS-HG. Los grados AS-L son solubles bajo un $\text{pH} \geq 5.5$, los grados AS-M son solubles bajo un $\text{pH} \geq 6.0$ y los grados AS-H son solubles bajo un $\text{pH} \geq 6.5$. En una incorporación, la bicalutamida está en una dispersión sólida con por lo menos un polímero seleccionado entre los HPMCAS de AS-L, AS-M, AS-H. Así, se contempla que se puede emplear una combinación de dos o más de estos polímeros HPMCAS.

Un copolímero de un ácido metacrílico es un copolímero totalmente polimerizado de un ácido metacrílico y un ácido metacrílico metil éster. El Grado A (nombre comercial: EUDRAGITTH L 100, disponible en Rohm Pharma o sus distribuidores autorizados) y el Grado B (nombre comercial EUDRAGITTH S 100) están disponibles. Los grados difieren por la proporción de grupos carboxilo libres a los grupos de ésteres y por lo tanto, en los perfiles de solubilidad. El tipo A tiene una proporción aproximadamente de 1:1 y es soluble bajo un $\text{pH} \geq 6$. El tipo B tiene una proporción aproximadamente de 1:2 y es soluble bajo un $\text{pH} \geq 7$. Otro grado (EUDRAGITTH L 30 D-55) es soluble bajo un $\text{pH} \geq 5.5$. En una incorporación, la bicalutamida está en una dispersión sólida con por lo menos un copolímero de ácido metacrílico. Así se contempla que se puede

6/5a

emplear una combinación de dos o más de estos polímeros (por ejemplo Grados A y B).

PVAP es soluble bajo un $\text{pH} \geq 5$ y está disponible en Colorcon Inc o sus distribuidores autorizados. CAP (disponible en FMC Corporation como parte de un producto en polvo, AQXJATERICTH) se solubiliza bajo un $\text{pH} \geq 6.5$.

CAT está disponible en Eastman Fine chemicals, Zurich, Suiza.

En una incorporación en particular, se dispone una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con HP-55S polímero intestinal, donde más del 50% del 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero.

El término "dispersión sólida" es un término muy conocido en el arte, que hace referencia a una dispersión de uno o varios ingredientes activos en un medio de transporte inerte o una matriz en estado sólido, típicamente, pero no en forma exclusiva, preparada mediante una fusión convencional, con un solvente o unos métodos de fusión con solventes. Los términos que también se emplean para describir este tipo de enfoque son soluciones sólidas, co-evaporados y co-precipitados (W.L. Chiou y S. Riegelman. "Applications of Solid Dispersion Systems", J. Pharm. Sci. 60:1281-1302, 1971). En una incorporación, la dispersión se manufactura por medio de la fusión por extrusión.

60
M

Una proporción preferida de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida: polímero intestinal por peso es desde 1:0.25 hasta 1:10. Más preferiblemente el límite inferior de este rango es 1:0.5, 1:0.75 o 1:1. Preferiblemente, el límite superior de este rango es 1:<3, 1:3 o 1:5. Ejemplos de rangos de proporciones son 1:1 a 1:3 o 1:0.25 a 1:<3.

Un aspecto de la invención dispone una dosis farmacéutica de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, comprendiendo desde 25 hasta 600 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero. Otro dispone una dosis farmacéutica diaria (una vez por día) entre 25 a 600 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida administrable a un paciente para tratar y / o reducir el riesgo de cáncer de próstata en el paciente, donde la dosis comprende 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 y >50% de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero. Preferiblemente, la dosis tiene un límite superior de 1000, 500, 450, 400, 300, 200, 150, 125, 100, 75 o 50 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-

fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida. Ejemplos de otros rangos incluyen: 5 a 1000 mg, 25 a 600 mg y 25 a 450 mg. En un ejemplo, la dosis de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es de 450 mg.

La dosis diaria, una vez por día se suministra preferiblemente en un formato de una sola unidad. Sin embargo, una tableta o cápsula. (es decir, 1.2.3 etc.) también se incluye.

Se pueden incluir excipientes adicionales en la formulación o dosis. Por ejemplo, la formulación o dosis puede comprender una o varias sustancias de llenado, aglutinantes, desintegrantes y / lubricantes.

Unas sustancias de llenado apropiadas incluyen por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de la celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), sulfato de calcio, xilitol y lactitol.

Unos aglutinantes adecuados incluyen por ejemplo, polivinilpirrolidona, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma de tragacanto, goma de guar, pectina, aglutinantes de cera, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, copolividona, gelatina y alginato de sodio.

Desintegrantes adecuados incluyen por ejemplo croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, celulosa microcristalina, metilcelulosa hidroxipropil y celulosa hidroxipropil.

29/05/02

Los lubricantes adecuados incluyen por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, glicol polietilenos y fumarato de estearilo sódico.

Unos excipientes convencionales adicionales que se pueden agregar incluyen preservantes, estabilizantes, antioxidantes, acondicionadores de flujo de sílice, antiadherentes o deslizantes.

Otras sustancias de llenado, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales adecuados que se pueden emplear se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3era Edición; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3era Edición 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceutics. 3era Edición 1995; Remington's Pharmaceutical Sciences Edición 20, 2000.

Preferiblemente, la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida estará presente en una cantidad de 1 a 80%, y preferiblemente de 1 a 50% (más preferiblemente 2 a 25% o 2 a 15%) por peso de la dispersión sólida.

Preferiblemente, uno o más agentes de llenado estarán presentes en una cantidad de 1 a 70% por peso de la formulación o dosis.

Preferiblemente, uno o varios aglutinantes estarán presentes en una cantidad de 2 a 40% por peso de la formulación o dosis.

Preferiblemente, uno o varios desintegrantes estarán presentes en una cantidad de 0.5% a 25%, y especialmente de 4 a 10% por peso de la formulación o dosis.

Se apreciará que un excipiente en particular podrá actuar tanto como aglutinante y como agente de llenado, o como aglutinante, agente de llenado y desintegrante. Típicamente, la cantidad combinada del agente de llenado, el aglutinante y el desintegrante comprende, por ejemplo, 1 a 90% por peso de la formulación o dosis.

Preferiblemente, uno o varios lubricantes estarán presentes en una cantidad de 0.25 a 5%, y especialmente de 1 a 2% por peso de la formulación o dosis.

Preferiblemente, uno o varios agentes humidificadores estarán presentes en la dispersión sólida en una cantidad de 0.1 a 5% (más preferiblemente de 1 a 2%) por peso de la dispersión sólida. La presencia de un agente humidificador aumenta aún más el potencial terapéutico alcanzado con la presente invención. Ejemplos de agentes humidificadores adecuados incluyen sulfato dodecil sódico (sulfato laurel sódico); docusato sódico; ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan, por ejemplo polisorbatos 20, 40, 60 y 80; derivados del aceite de castor polioxietileno, por ejemplo Cremophor RH40TM; y poloxámeros.

En el arte se conocen métodos para preparar las dispersiones sólidas y típicamente comprenden los pasos de disolver el fármaco y el polímero en un solvente común y en evaporar el solvente. En forma rutinaria, se puede escoger el solvente de conformidad con el polímero empleado y el método de preparación. Ejemplos de solventes son: acetona, acetona/diclorometano, metanol/diclorometano, acetona/agua, acetona/etanol, diclorometano/etanol o etanol/agua. Por ejemplo, para HP-50, se pueden emplear los últimos

64
67

cuatro solventes. Por ejemplo para HPMCAS, se puede emplear acetona, metanol, etanol/agua y cloruro de metileno/etanol. Para los copolímeros de ácido metacrílico, se puede utilizar isopropil alcohol. Por ejemplo para ftalato polivinil acetato, se puede utilizar metanol, etanol, acetona/metanol, acetona/etanol y metanol/cloruro de metileno. Por ejemplo para CAP, se pueden usar éter/alcoholes, cetonas (por ejemplo acetona), ésteres y éteres cíclicos. Los métodos para evaporar el solvente incluyen una evaporación rotatoria, un secado por rociado, la liofilización y una evaporación por capa delgada. Se pueden emplear otras técnicas como la precipitación controlada del solvente, el pH de precipitación controlada, la congelación por rociado y una tecnología de fluidos supercríticos.

Cuando se hace referencia a una dispersión sólida, no excluimos la posibilidad de que una proporción de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se pueda disolver en el polímero empleado, cuya proporción exacta, de existir, dependerá del polímero intestinal en particular que se haya escogido.

En una incorporación de la formulación o dosis, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$ de ese orden de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se suministra en la forma del R-enantiómero. En una incorporación preferida, 100% o sustancialmente el 100% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero. Al decir "sustancialmente 100%" queremos decir que la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-

metilpropiono-*m*-toluidida se suministra como el R-enantiómero puro o que hay una traza (<1%) del S-enantiómero presente. Como se muestra en la sección experimental que sigue, el predominio del R-enantiómero en la presente invención dispone una formulación 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida con una buena estabilidad durante el almacenamiento y un potencial terapéutico mejorado.

En las formulaciones de la invención, por lo menos parte de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida puede estar presente en forma amorfa en la dispersión sólida con el polímero intestinal. El suministro de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en forma amorfa es adicionalmente ventajoso puesto que aumenta la solubilidad y la tasa de disolución de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida aumentando en esta forma el potencial terapéutico alcanzado con la presente invención. Si el fármaco se encuentra presente en forma amorfa o no se puede determinar por medio de un análisis térmico o una difracción de rayos X. En una incorporación, por lo menos 25% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la formulación está presente en forma amorfa. Más preferiblemente, esta cantidad es de por lo menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o 99%. La incorporación más preferida es aquella donde el 100% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la formulación es en forma amorfa. La forma amorfa se aplica al fármaco de la bicalutamida como un todo, así que

69/66

la proporción del fármaco amorfo puede ser un S-enantiómero o un R-enantiómero o ambos.

En otro aspecto de la invención se dispone una dispersión sólida de un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

Las formulaciones y las dosis se pueden administrar por las mucosas, es decir se pueden administrar a las membranas mucosas para su absorción a través de las membranas. Para este efecto, las rutas adecuadas para su administración incluyen la administración por inhalación, al igual que oral, intranasal y rectal. Particularmente se prefiere la administración oral. Una persona con destrezas en el arte escogería una tableta u otra forma de la formulación de conformidad con la ruta de administración.

La 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es útil para obtener un efecto anti-andrógeno, en cuanto que su compuesto bloquea la actividad andrógena en un paciente. El efecto anti-andrógeno es útil para tratar el cáncer, por ejemplo el cáncer de próstata. Ejemplos particulares son el cáncer de próstata avanzado y el cáncer de próstata incipiente. El efecto anti-andrógeno puede ser útil para la profilaxis, con el fin de reducir el riesgo de la ocurrencia del cáncer de próstata en los pacientes o su recurrencia (por ejemplo después de una prostatectomía o una terapia de radiación con el fin de curar al paciente).

67
R

Esto podría ser especialmente útil en los hombres genéticamente predispuestos al cáncer de próstata. Existen métodos convencionales para clasificar los pacientes de conformidad con su riesgo de contraer cáncer de próstata, por ejemplo la evaluación de la historia familiar y la medición, durante el transcurso del tiempo de una proteína en particular en la sangre como el antígeno prostático específico (PSA). Otros usos para el efecto anti-andrógeno son el tratamiento de una enfermedad no maligna de la glándula de la próstata (por ejemplo la hiperplasia o hipertrofia prostática benigna), testotoxicosis, hirsutismo y acné. En la presente se hará referencia a estos eventos, en conjunto con el cáncer de próstata, como desórdenes prostáticos.

El paciente puede ser un macho humano, por ejemplo un adulto, pero también se contempla el tratamiento de otros mamíferos.

Así, de conformidad con otro aspecto de la invención, se dispone un método para tratar el cáncer de próstata y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en un paciente comprendiendo la administración a un paciente que la requiera, de una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero.

De conformidad con otro aspecto, se dispone un método para tratar el cáncer de próstata y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en un

768
X

paciente comprendiendo la administración a un paciente que la requiera de una dosis farmacéutica de entre 5 a 1000 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde la dosis comprende 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se provee en la forma del R-enantiómero.

Cada uno de estos métodos de tratamiento del cáncer de próstata también se puede aplicar a los desórdenes prostáticos, en forma general.

Otros aspectos de la invención incluyen:

Un método para aumentar la biodisponibilidad de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en un paciente comprendiendo la administración al paciente de una cantidad efectiva de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero. En una incorporación de este aspecto de la invención, por lo menos 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida está presente en la dispersión sólida en forma amorfa.

Un método para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-

m-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde por lo menos 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en forma amorfa, comprendiendo el uso de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida donde más del 50% es en la forma del R-enantiómero.

Un método para preparar una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida con una reducida variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma y / o una mayor biodisponibilidad de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el paciente comprendiendo la formación de una dispersión sólida de un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

Cada uno de estos aspectos de mayor biodisponibilidad, mayor estabilidad durante el almacenamiento y una reducida variabilidad entre pacientes son relativos a la misma dosis bioequivalente de la bicalutamida convencional.

El uso de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -

trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se provee en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de un medicamento para tratar el cáncer de próstata y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en el paciente.

La utilización de un polímero intestinal teniendo una pKa de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de un medicamento con una reducida variabilidad entre pacientes de las concentraciones en plasma de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, relativa a la formulación convencional de bicalutamida para pacientes que requieren el tratamiento con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida.

El uso de más del 50% de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la forma del R-enantiómero en la manufactura de una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6.

La utilización de un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' ,

4/21

α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se provee en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de una formulación farmacéutica que se puede administrar a un paciente por las mucosas, para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la formulación además de aumentar la biodisponibilidad de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el paciente y / o reducir la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma.

La invención se describirá aún más con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes:

EXPERIMENTAL

A: Ejemplos Comparativos

Los siguientes ejemplos no están de conformidad con la presente invención, pero se incluyen para permitir un contexto adecuado para la interpretación de los ejemplos de conformidad con la presente invención (ver sección B).

Evaluación *In Vitro* de Varias Formulaciones de Dispersión Sólida

Los inventores formularon una dispersión sólida de bicalutamida (4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémica) con unos polímeros intestinales representativos teniendo una pK_a en el rango de 3 a 6 (en este caso HPMCP 5 HP-55S, EUDRAGIT L100 y HPMCAS AQOAT LG) y los compararon con una

2c
22

formulación convencional de tabletas de bicalutamida y también (empleando HPMCP HP-55S como un polímero intestinal representativo) contra dispersiones sólidas usando varios polímeros no intestinales (polietilen glicol (PEG) 4000, PLA:PEG [2kDa:2kDa] (polilactida:metoxipolietilen glicol [2kDa:2kDa]), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) PHARMACOAT™ 606 y METOLOSE 60SH 50cp) con bicalutamida. Cada formulación tuvo una proporción por peso bicalutamida:polímero de 1:5. Se evaluaron las formulaciones en busca de mejoras del potencial terapéutico empleando una prueba de disolución *in vitro*.

También se evaluó el desempeño de las dispersiones sólidas teniendo diferentes proporciones por peso de bicalutamida:HP-55S .

Preparación de Formulaciones de Dispersión Sólida

Se prepararon dispersiones sólidas teniendo una proporción por peso 1:5 de bicalutamida:polímero de la siguiente manera:

Se pesaron 0.5g de bicalutamida y 2.5g del polímero directamente en un matraz de 250 ml de base redonda y se disolvieron en 80 ml de acetona: diclorometano (3:1). El solvente se retiró en un evaporador rotatorio o por medio del secado por rociado. La formulación se colocó en un horno al vacío y se secó en alto vacío a 40°C durante 24 horas.

Se retiró la formulación del matraz y se molió en seco con un molino Fritsch. Luego se secó la formulación durante otras 24 horas bajo alto vacío a 40°C.

Para producir formulaciones con proporciones diferentes a 1:5, es necesario ajustar los pesos y volúmenes en el proceso de manera que actúen a prorrata frente a los descritos arriba.

Prueba de Disolución *In vitro*

(a) Dispersión Sólida con Polímeros Intestinales vs. Dispersión Sólida con Polímeros No Intestinales

Las formulaciones se pesaron en unas cápsulas duras de gelatina (equivalente a 50 mg de fármaco) y se disolvieron en 900 ml de medio [bien sea 0.25% solución sulfato sódico dodecil o una solución amortiguadora con pH6.5] durante una hora a 37°C (velocidad de las aspas 75rpm). Luego se retiraron muestras de 5 ml por medio de una jeringa plástica a los 5, 10, 20, 30, 45 y 60 minutos. Cada muestra se llevó a la centrífuga (14,000rpm) a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se analizó por HPLC empleando las siguientes condiciones:

Diluyente: 58% ACN/42% agua/0.2% ácido fórmico
Columna: 15cm Luna 5um, 3mm id columna (con protector)
Detección: longitud de onda: 270nm
Tasa de flujo: 1ml/min
Temperatura: ambiente
Inyección: 10ul
Tiempo de retención: aproximadamente 2 minutos

Las Figuras 1 y 2 muestran los resultados de las pruebas de disolución *in vitro* efectuadas en diversas dispersiones sólidas. Como se indica en la

Fig. 1, se alcanzó el 100% de la bicalutamida en solución con las dispersiones sólidas HPMCP HP-55S, EUDRAGIT L100 y HPMCAS AQOAT LG y se mantuvo la supersaturación durante los 60 minutos de la prueba (es decir que no se notó una precipitación del fármaco) lo cual es una mejora significativa frente a la tableta convencional. Compare esto con los resultados (Fig. 2) de la dispersión sólida PLA:PEG, que no mostró ninguna mejora frente a la formulación de la tableta convencional. La dispersión sólida PEG4000 también fue muy inferior a las formulaciones que emplean polímeros intestinales (Fig. 2), la anterior empleando solo un poco más del 40% de la bicalutamida en solución. Adicionalmente, con referencia a la Fig. 2 se aprecia que las dispersiones sólidas con METOLOSE 60SH 50cp y HPMC PHARMACOAT 606 únicamente alcanzaron aproximadamente el 58% y el 70% de bicalutamida en solución.

(b) Dispersiones Sólidas Con Proporciones de Bicalutamida:HP-55S

Variables

Se prepararon unas dispersiones sólidas con proporciones por peso de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 y 1:5 bicalutamida:HP-55S. Se les practicaron unas pruebas de disolución *in vitro* y los resultados se presentan en la Fig. 3. Se incluyó una formulación convencional de tabletas de bicalutamida para efectos de comparación.

Como se aprecia en la Fig. 3 para todas las formulaciones comprendiendo HP-55S, se alcanzó el 100% de la bicalutamida en solución y se preservó la supersaturación durante los 60 minutos de la prueba. Estos resultados

75

fueron superiores a los resultados alcanzados con la formulación convencional.

Evaluación In Vivo

Se administraron dosis orales a perros en ayuno (equivalentes a 450 mg de fármaco) (n=6). Las dosis de las formulaciones fueron tabletas convencionales de CASODEX™ y una dispersión sólida a 1:3 [bicalutamida:HP55S]. Se preparó la dispersión sólida como se describió más arriba, sin embargo se retiró el solvente por medio de un secado por rociado en contraposición a la evaporación rotatoria. Después de cada dosis se administraron 20 ml de agua. Se tomaron muestras de sangre antes de la dosis y después de la dosis a intervalos de 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. Las muestras se llevaron a una centrífuga a 3000 rpm durante 15 minutos, se retiró el plasma y se guardó en tubos de sangre simples y se almacenaron a -20°C hasta su análisis. Se analizaron las muestras empleando un método de extracción apropiado seguido por LC-MS.

Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos

FORMULACIÓN	Cpmax (Hg/ml)	Tmax (horas)	AUC _{0ig} /h/ml)*
Dispersión sólida HP-55S	13	30	1504 ±309
Formulación Convencional	5	30	500 ±405

*AUC de 0 a 144 horas

X

Estos datos, al igual que la Fig. 4, muestran que la biodisponibilidad de bicalutamida es mayor con la dispersión sólida empleando el polímero intestinal HP-55S. De hecho, las mediciones AUC muestran una cifra para la dispersión sólida HP-55S que es prácticamente 3 veces aquella de la formulación con la tableta convencional. Adicionalmente, la variabilidad entre personas de los niveles de bicalutamida en plasma es menor con la dispersión sólida HP-55S que con la formulación de la tableta convencional (para variabilidad / total AUC, compare una cifra de 309/1504 (ng/h/ml para la dispersión sólida HP-55S contra una cifra de 405/500 ug/h/ml de la formulación con la tableta convencional). Las formulaciones de conformidad con la presente invención muestran mejoras similares frente a una formulación con la tableta convencional.

B: Ejemplos de conformidad con la invención

Mejoramiento del Potencial Terapéutico Suministrado por el R-enantiómero

(i) A una proporción 1:3

Se preparó una dispersión sólida cuya proporción por peso fue de 1:3 de – R-4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida (100% del R-enantiómero): HP55S polímero intestinal. La producción se logró por medio de un método de secado por rociado. También se manufacturó una segunda dispersión sólida por medio de un método de secado por rociado, pero esta dispersión sólida tenía una proporción por peso de 1:3 de bicalutamida (es decir 4'-ciano- α' , α' , α' -

73
D

trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida racémico): HP55S.

Prueba de Disolución *In vitro*

Se efectuó la prueba siguiendo el protocolo descrito arriba. La Figura 5 muestra una comparación de un % acumulado de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida liberada versus el tiempo para las dos formulaciones y una formulación de tableta convencional de bicalutamida de 50 mg. Como se aprecia en la Fig. 5, la dispersión sólida de conformidad con la invención, que tenía el 100% del R-enantiómero, mostró una mejor liberación del fármaco cuando se comparó con la formulación convencional. La mejora fue similar a aquella lograda por la bicalutamida de dispersión sólida.

(ii) A una proporción de 1:1

Se siguió el protocolo de la parte (i), pero la proporción del fármaco: HP55S para ambas formulaciones se modificó a 1:1.

Prueba de Disolución *In vitro*

Se efectuó la prueba siguiendo el protocolo descrito arriba. La Figura 6 muestra una comparación de un % acumulado de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida liberada versus el tiempo para las dos formulaciones con una proporción 1:1. Nuevamente ambas formulaciones de dispersión sólida mostraron una mejor liberación del fármaco cuando se compararon con la formulación convencional. De hecho, la formulación de conformidad con la invención alcanzó el 100% del fármaco en solución y se preservó una supersaturación

72
H

durante los 60 minutos de la prueba (es decir que no se evidenció la precipitación del fármaco).

Mejoramiento de la estabilidad durante el almacenamiento suministrado por el R-enantiómero

Se prepararon formulaciones de dispersión sólida como se describe en la Parte B(i) arriba (es decir, con una proporción 1:3 fármaco: HP55S).

Se evaluó la estabilidad durante el almacenamiento de las formulaciones por medio de la difracción por rayos X (XRD) como se describe. Se colocaron las formulaciones en viales de vidrio color ámbar y sellados y se almacenaron bajo las siguientes condiciones: 4°C, 25°C/60%RH, 50°C y 40°C/75%RH (RH, humedad relativa) durante tres meses. Después de transcurridos estos tres meses, se retiraron las muestras y se analizaron por medio de la XRD (difracción por rayos X) para determinar la presencia o ausencia de cristalinidad. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

72 79

Proporción Fármaco:Polímero	Condiciones de almacenamiento	Tres meses XRD
1:3 (R/S-fármaco)	Inicial	X
	4°C	X
	25°C/60%RH	X
	50°C	√
	40°C/75%RH	√
1:3 (R-fármaco)	Inicial	X
	4°C	X
	25°C/60%RH	X
	50°C	X
	40°C/75%RH	X

X = no cristalinidad

√ = cristalinidad

Como se aprecia en los resultados, no se detectó ninguna cristalinidad después de 3 meses cuando la formulación de conformidad con la invención se almacenó bajo cualquiera de las condiciones, indicando la mayor estabilidad de la formulación. Sin embargo, con la formulación bicalutamida (R/S-) la formulación fue menos estable, como se indicó por la presencia de cristalinidad. La presencia de cristalinidad en la muestra R/S almacenada a 40°C/75%RH tenía relación con una reducción en el desempeño de la disolución de la formulación cuando se sometió a pruebas 3 meses después de su almacenamiento.



REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal con un pKa de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida está en la forma del R-enantiómero.
2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, donde el polímero intestinal se selecciona entre el grupo conformado por : succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa, un copolímero de ácido metacrílico de succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de metilcelulosa, ftalato de acetato de etil celulosa, ftalato de acetato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ftalato de propionato de celulosa, ftalato de butirato de hidroxipropil celulosa, eftalato de succinato de acetato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de trimelitato de celulosa (CAT), trimelitato de acetato de metilcelulosa, trimelitato de acetato de etil celulosa, trimelitato de acetato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de trimelitato de acetato hidroxipropil celulosa, trimelitato de propionato de

celulosa, trimelitato de butirato de celulosa, tereftalato de acetato de celulosa e isoftalato de acetato de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, donde el polímero intestinal se selecciona entre el grupo conformado por : HPMCP grado HP-50, HPMCP grado HP-55, HPMCP grado HP-55S, 25 HPMCAS grado AS-LF, HPMCAS grado AS-MF, HPMCAS grado AS-HF, HPMCAS grado AS-LG, HPMCAS grado AS-MG, HPMCAS grado AS-HG, un ácido copolímero metacrílico grado A y un ácido copolímero metacrílico grado B o cualquier combinación de los mismos.

4. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, donde el polímero intestinal se selecciona entre el grupo conformado por: HPMCP grado HP-55S, HPMCAS grado AS-LG y ácido copolímero grado A.

5. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, donde el polímero intestinal es HP-55S.

6. Una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con el polímero intestinal HP-55S, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida está en la forma del R-enantiómero.

92
✓

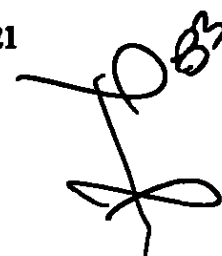
7. La formulación de conformidad con cualquier reivindicación anterior, donde la proporción de peso 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida : polímero intestinal es desde 1:0.25 hasta 1:10.

8. La formulación de conformidad con cualquier reivindicación anterior, donde la dispersión sólida comprende un agente humidificador.

9. Una dosis farmacéutica de 5 a 1000 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal con un pKa de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida está en la forma del R-enantiómero.

10. La dosis de conformidad con la reivindicación 9, donde el polímero intestinal es como se define en una de las reivindicaciones de la 2 a la 5.

11. La dosis de conformidad con la reivindicación 9 o 10, donde la proporción por peso de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida: polímero intestinal es desde 1:0.25 hasta 1:10.



12. La dosis de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 9 hasta la 11, donde la dispersión sólida comprende un agente humidificador.

13. La formulación o dosis de conformidad con cualesquiera de las anteriores reivindicaciones donde $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$ de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

14. La formulación o dosis de conformidad con cualesquiera de las anteriores reivindicaciones donde por lo menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o 99% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en forma amorfa.

15. Una dispersión sólida de un polímero intestinal con una pK_a de 3 a 6 con la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

16. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 15, donde el polímero intestinal es como se define en cualesquiera de las reivindicaciones desde la 2 hasta la 5.

84
27

17. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 15 o 16, donde la dispersión sólida comprende un agente humidificador.

18. La dispersión sólida de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 15 hasta la 17, donde $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$ de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

19. La dispersión sólida de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 15 hasta la 18, donde por lo menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o 99% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en una forma amorfa.

20. Un método para tratar el cáncer de próstata y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en un paciente comprendiendo la administración, a un paciente que la requiera, de una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero.



21. Un método para tratar el cáncer de próstata y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en un paciente comprendiendo la administración a un paciente, que la requiera, de una dosis farmacéutica desde 5 hasta 1000 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde la dosis comprende 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en una dispersión sólida comprendiendo un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

22. Un método para aumentar la biodisponibilidad de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en un paciente comprendiendo la administración al paciente de una cantidad efectiva de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en la forma del R-enantiómero.

23. Un método para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6, donde por lo menos 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -

06
H
88

trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es in forma amorfa, comprendiendo el uso de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida donde más del 50% es en la forma del R-enantiómero.

24. Un método para preparar una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida con una reducida variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma y / o una mayor biodisponibilidad de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el paciente comprendiendo la formación de una dispersión sólida de un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6 con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

25. El método de conformidad con la reivindicación 20 o 24 donde la formulación se dispone como una dosis diaria desde 5 hasta 1000 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida.

26. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 20 hasta la 25, donde la proporción por peso de la 4'-ciano- α' , α' ,

α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida: polímero intestinal es desde 1:0.25 hasta 1:10.

27. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 20 hasta la 26, donde la dispersión sólida incluye un agente humidificador.

28. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 20 hasta 27, donde $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$ de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

29. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 20, 21 y 23 a 28, donde por lo menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o 99% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en forma amorfa.

30. El uso de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pKa de 3 a 6, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de un medicamento para tratar el cáncer de próstata y / o reducir el riesgo del cáncer de próstata en el paciente.

33
H

31. El uso de un polímero intestinal teniendo una pKa de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de un medicamento con una reducida variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma para pacientes que requieren tratamiento con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida.

32. El uso de más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la forma del R-enantiómero en la manufactura de una formulación farmacéutica comprendiendo 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en dispersión sólida con un polímero intestinal teniendo una pK_a de 3 a 6.

33. El uso de un polímero intestinal teniendo una pKa de 3 a 6 en dispersión sólida con 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida, donde más del 50% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero, en la manufactura de una formulación farmacéutica administrable a un paciente, para mejorar la

estabilidad durante el almacenamiento de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en la formulación además de mejorar la biodisponibilidad de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en el paciente y / o reducir la variabilidad entre pacientes de las concentraciones de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida en plasma.

34. El uso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 30 hasta la 33, donde el medicamento o la formulación farmacéutica se dispone como una dosis diaria desde 5 hasta 1000 mg de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida.

35. El uso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 30 hasta la 34, donde la proporción por peso de 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida: polímero intestinal es desde 1:0.25 hasta 1:10.

36. El uso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 30 hasta la 35, donde la dispersión sólida incluye un agente humidificador.

37. El uso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 30 hasta la 36, donde $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o

Rao

$\geq 99\%$ de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida se dispone en la forma del R-enantiómero.

38. El uso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones desde la 30 hasta la 37, donde por lo menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o 99% de la 4'-ciano- α' , α' , α' -trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida es en forma amorfa.

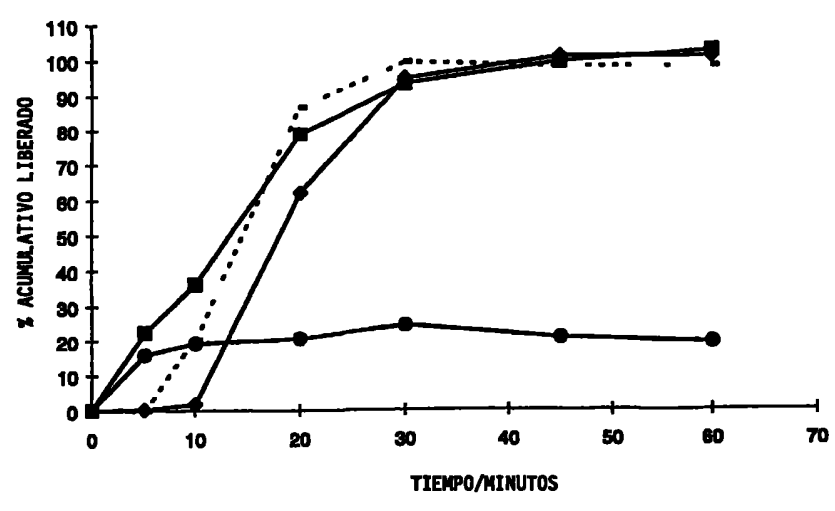


FIGURA 1

Handwritten signature or initials.

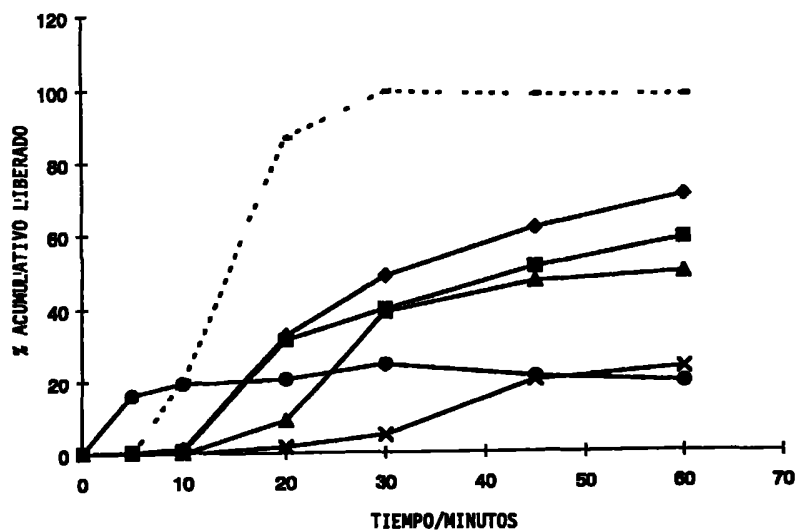


FIGURA 2

Handwritten signature

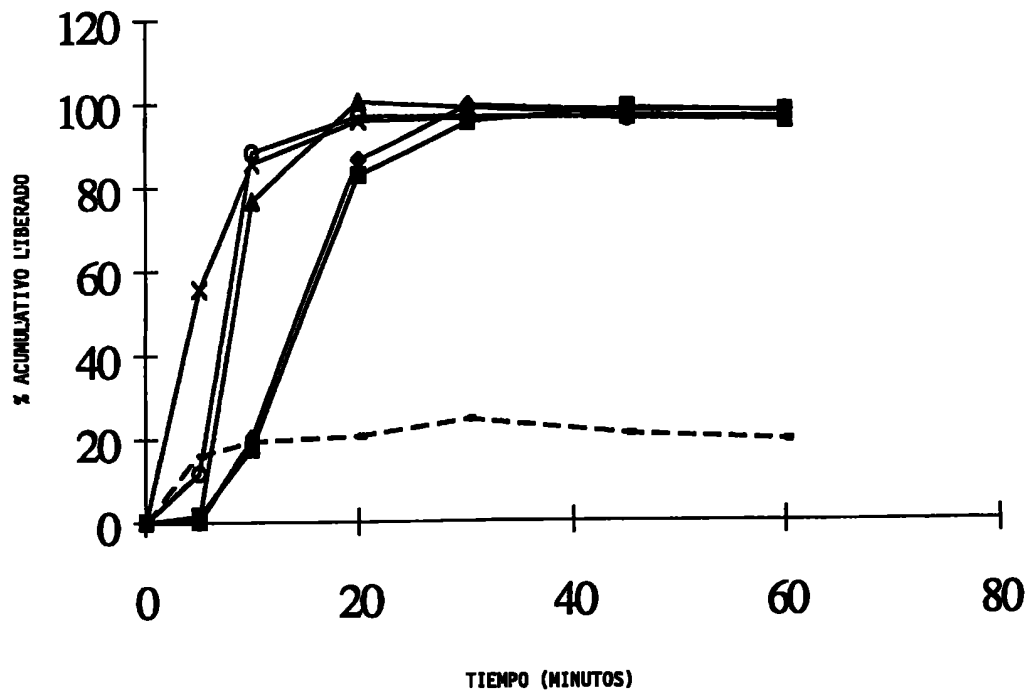


FIGURA 3

46

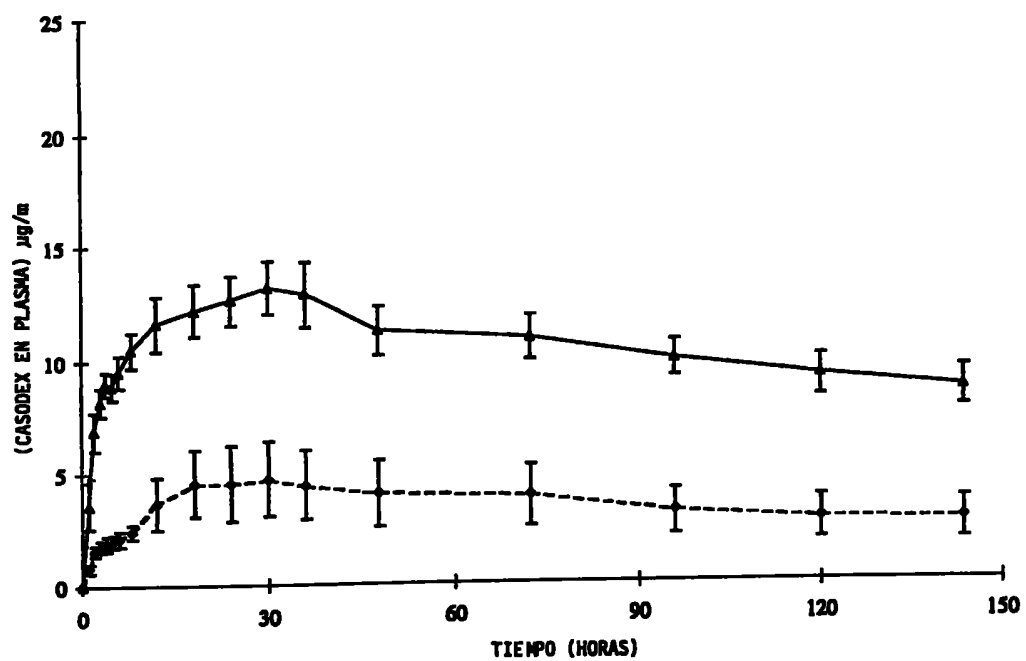


FIGURA 4

AZ

97

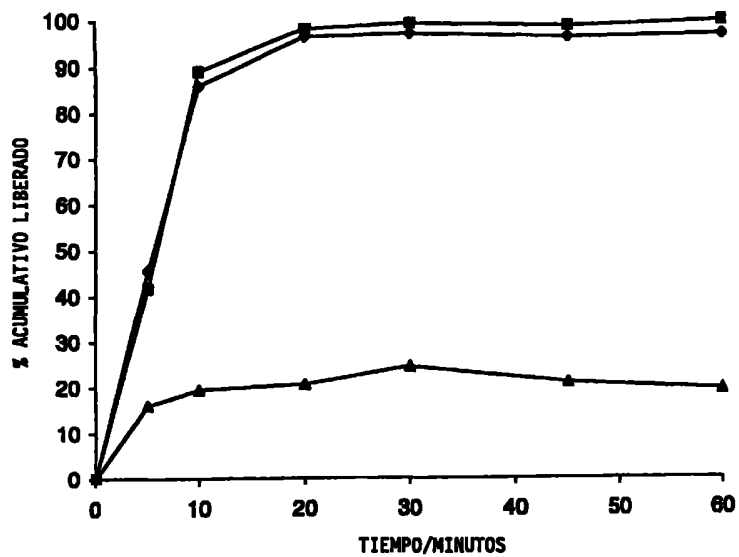


FIGURA 5

94

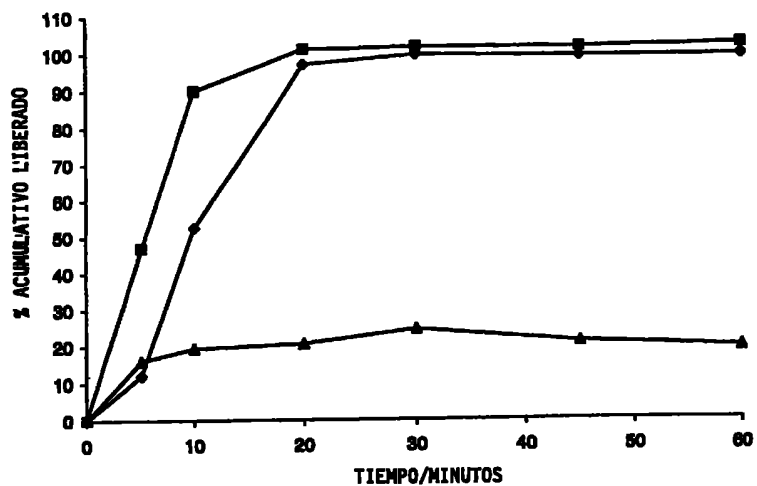


FIGURA 6

LDG
1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: GAINEY, Laurence D. S. ASTRAZENECA Global Intellectual Property Mereside, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GRANDE BRETAGNE	CODE	DATE	NTD
	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT ANKOM 02 JUN 2003		
	DATA ENTERED		
	FINAL CHECK	Data of mailing (day/month/year) 26/05/2003	
Applicant's or agent's file reference 100486/WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB 02/04621	International filing date (day/month/year) 11/10/2002	Priority date (day/month/year) 15/10/2001	
Applicant ASTRAZENECA AB et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

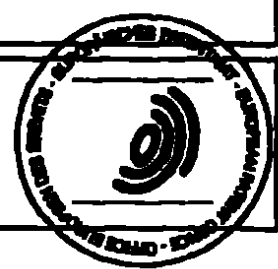
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 spmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399 2828
--	---



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100486/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/GB 02/ 04621	International filing date (day/month/year) 11/10/2002	Priority date (day/month/year) 15/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/14		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

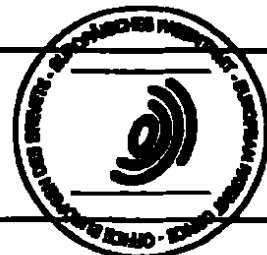
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11/04/2003	Date of completion of this report 21/05/2003
Name and mailing address of the IPBA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 02/04621

99
22

I Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

V Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above) the following is pointed out

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel to involve an inventive step and to be industrially applicable

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

A: GAINEY, Lawrence D.S. ASTRAZENECA Propiedad Intelectual Global Mereside, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GRAN BRETAÑA		Fecha de envío (Día/Mes/Año) 28.05.2003	
No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100486/WO		COMUNICACIÓN IMPORTANTE	
No. de Solicitud Internacional PCT/GB 02/04621	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 11/10/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 15/10/2001	
Solicitante ASTRAZENECA AB y colaboradores			

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una de las Oficinas Seleccionadas, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio remitido por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IBG01).

Si se tiene que enviar a una Oficina Seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a cada Oficina Seleccionada respectiva.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las Oficinas Seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no, las Oficinas Seleccionadas pueden aplicar criterios adicionales a, o diferentes de, los criterios en los cuales se basa el informe de examen preliminar internacional (véase Artículos 27 (5), 33 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA)



Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel.: +49 89 2399 - 0 Tlx.: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Empleado Autorizado

FERRO VASCONCELOS M

Tel.: +49 89 2399 - 2628



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

(Informe Racionalizado de conformidad con la notificación del Presidente del EPO publicado en el OJ11/2001)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100486/WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/GB 02/04621	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 11/10/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 15/10/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K9/14		
Solicitante ASTRAZENECA AB y colaboradores		

- Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
- Este INFORME comprende un total de 2 hojas, inclusive esta portada.

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT).

Estos anexos comprenden un total de ____ hojas.

- Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad de la invención
- V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 11/04/2003	Fecha de la conclusión de este informe 21/05/2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar internacional (IPEA)  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Empleado Autorizado F RSTER W K  Teléfono No. +49 89 2399 2828

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/GB 02/04621

102
1

I. Bases del Informe

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó inicialmente.

III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación Industrial

El asunto de si la invención reivindicada parece ser novedosa, incluir una actividad inventiva o tener una aplicación industrial no ha sido el tema del examen preliminar internacional, con respecto a las reivindicaciones no han sido investigadas (Artículo 17(a) o (3) y la Regla 68.1(e) PCT); consultar también informe internacional de búsqueda).

IV. Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación

En cuanto que se ha efectuado el examen preliminar internacional (ver punto III arriba) se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de examen preliminar internacional, se considera que la invención, como se define en las reivindicaciones independientes que han sido tema del informe de examen internacional, cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 33(1) PCT, es decir que parece ser novedosa, incluir una actividad inventiva y tener una aplicación industrial.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 02/04621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/14 A61K31/275 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02 067893 A (BATEMAN NICOLA ;CAHILL JULIE (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB); ASTRAZ) 6 September 2002 (2002-09-06) the whole document	1-38
E	WO 02 080902 A (ASTRAZENECA UK LTD ;BATEMAN NICOLA FRANCES (GB); CAHILL JULIE KAY) 17 October 2002 (2002-10-17) the whole document	1-38
A	WO 95 19770 A (SEPRACOR INC) 27 July 1995 (1995-07-27) abstract page 6, line 4 - line 18 examples 1,2	1-38
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2003

Date of mailing of the international search report

31/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentes 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Association No

PCT/GB 02/04621

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COCKSHOTT I D ET AL: "THE PHARMACOKINETICS OF CASODEX ENANTIOMERS IN SUBJECTS WITH IMPAIRED LIVER FUNCTION" BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL, GB, vol. 36, no. 4, 1 October 1993 (1993-10-01), pages 339-343, XP000605160 ISSN: 0306-5251 abstract page 339, left-hand column, line 1 - line 13 figures 2,3 page 343, left-hand column, paragraph 1	1-38
A	MCKILLOP D ET AL: "ENANTIOSELECTIVE METABOLISM AND PHARMACOKINETICS OF CASODEX IN THE MALE RAT" XENOBIOTICA, TAYLOR AND FRANCIS, LONDON,, GB, vol. 25, no. 6, 1995, pages 623-634, XP002034568 ISSN: 0049-8254 page 623, line 6 - line 8 page 624, line 16 - line 22 page 631, line 1 - line 7	1-38
A	MCKILLOP D ET AL: "METABOLISM AND ENANTIOSELECTIVE PHARMACOKINETICS OF CASODEX IN MAN" XENOBIOTICA, TAYLOR AND FRANCIS, LONDON,, GB, vol. 23, no. 11, 1 November 1993 (1993-11-01), pages 1241-1253, XP000605161 ISSN: 0049-8254 the whole document	1-38

Form PCT/GBA/210 (continuation of covered sheet) (July 1993)

704.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No.
PCT/GB 02/04621

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20,25-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Investigation on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/04621

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02067893 A	06-09-2002	GB 2372444 A	28-08-2002
		WO 02067893 A2	06-09-2002
WO 02080902 A	17-10-2002	WO 02080902 A1	17-10-2002
WO 9519770 A	27-07-1995	AU 1687395 A	08-08-1995
		AU 3507499 A	19-08-1999
		CA 2181358 A1	27-07-1995
		EP 0748220 A1	18-12-1996
		JP 9508125 T	19-08-1997
		WO 9519770 A1	27-07-1995
		US 5985868 A	16-11-1999

109/106

PATENT COOPERATION TREATY

CODE	DATE	NTD
ANOM	16 JUL 2003	GPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

PCT

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Meraside
Alderley Park
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 07 July 2003 (07.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 100486/WO	
International application No. PCT/GB02/04621	International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ASTRAZENECA UK LIMITED
15 Stanhope Gate
London, Greater London W1Y 6LN
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ASTRAZENECA UK LIMITED
15 Stanhope Gate
London, Greater London W1K 1LN
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Authorized officer S. Diot Telephone No. (41-22) 338 8808
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92bis 1 and Administrative Instructions, Section 422)		From the INTERNATIONAL BUREAU To ASTRAZENECA Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom	
Date of mailing (day/month/year) 17 June 2003 (17 06 03)		IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference 100488/WO		International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11 10.02)	
International application No. PCT/GB02/04821			
1 The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address CAHILL, Julie, Kay Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address CAHILL, Julie, Kay Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary The status of the person identified in Box 1 & 2 has been changed to inventor/applicant for the US only			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 28, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.40		Authorized officer Jean-Luc MARTIN Telephone No. (41-22) 338 9887	

107
100486/WO
4

PCT REQUEST

Duplicate of original printed on 13.10.2002 11:07:16 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100486/WO
I	Title of invention	PHARMACEUTICAL FORMULATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	MG
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

2/5

Duplicate of original printed on 13.10.2002 11:07:16 AM

110 
100486/WO

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1Y 6LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BATEMAN, Nicola, Frances
III-2-5	Address:	Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant only
III-3-2	Applicant for	all designated States except US
III-3-4	Name (LAST, First)	CAHILL, Julie, Kay
III-3-5	Address:	Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

3/5

100486/wo

Duplicate of original printed on 13.10.2002 11:07:16 AM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Merreside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 517081
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

Duplicate of original printed on 13.10.2002 11:07:16 AM

100488/WO

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	15 October 2001 (15.10.2001)	
VI-1-2	Number	0103424-8	
VI-1-3	Country	SE	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	23	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	6	-
IX-7	TOTAL	42	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	5	

PCT REQUEST

Duplicate of original printed on 13.10.2002 11:07:16 AM

IX-20	Language of filing of the international application	English
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA
X-1-2	Name of signatory	Agent
X-1-3	Capacity	AstraZeneca

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below.

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER H

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100486/WO	
International application No. PCT/GB02/04621	International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.2002)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 October 2001 (15.10.2001)	
Title of invention PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING (R)-BICALUTAMIDE			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +44 1625 5130148	
		Facsimile No. +46 8 553 28820	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN GB			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BATEMAN, Nicola Frances Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG GB			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CAHILL, Julie Kay
Charter Way
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
GB

State *(that is, country)* of nationality:
GBState *(that is, country)* of residence:
GBName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

116

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GAINEY, Laurence David Scott et al
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 517081

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (<i>specify</i>) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (<i>specify</i>): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney;
reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

.....
GAINEY, Laurence David Scott et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due
to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months
from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been
informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of
Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival
is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Brigard & Castro

BOGOTA COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA UK LIMITED

domiciliado(s) en

domiciled in 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN
England

Nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S

de Bogotá Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención registros de marcas diseños industriales modelos de utilidad depósitos de nombres comerciales y enseñanzas registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales así como sus prórrogas renovaciones anotaciones de traspaso cambios de nombre y/o domicilio elaborar tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez corporación funcionario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas acciones de caducidad cancelación y nulidad acciones reivindicatorias acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de competencia desleal demandas penales acciones de indemnización de perjuicios reclamos y observaciones a solicitudes de patentes diseños industriales modelos de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

A este efecto lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas declaraciones oposiciones cancelaciones nulidades apelaciones y reclamos pagar impuestos cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo y en general para ante dichas autoridades todos los pasos necesarios para el efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses con todas las demás facultades legales necesarias

Este poder comprende la facultad de ratificar confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16 56 Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

of Bogotá Colombia my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities in any instance privileges of patents of invention registration of trademarks industrial designs and utility models registration of commercial names and emblems registration of copyright and contracts related thereto certificates of obtainers of vegetables varieties as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and register licenses of any kind to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge corporation public official or authority in judicial administrative and police actions such as oppositions to the registration of trademarks caducity cancellation and nullity actions claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses action of unfair competition penal demands actions of indemnities for damages claims or observations on patent applications models industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

To that effect they are hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments protests declarations oppositions cancellations nulities appeals and claims to pay taxes quotas and assessments prescribed by law renounce or waive the rights granted or in the process of granting to receive documents and valuables giving the release of receipt and in general to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem prudent to the safeguard of my (our) interest(s) with all other necessary legal powers

This power includes the faculty to ratify or confirm desist settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

domiciled in Carrera 7 No 16 56 Piso 9 my (our) attorney(s) in fact with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,
England

this 1st day of July 200_

Signature

Name KEVIN BILL

Title

1-25-02

CERTIFICAD NOTARIAL (S CIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (C RPORATI N)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder que el sello estampado por él al pie de tal poder en nombre y representación de la expresada compañía es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

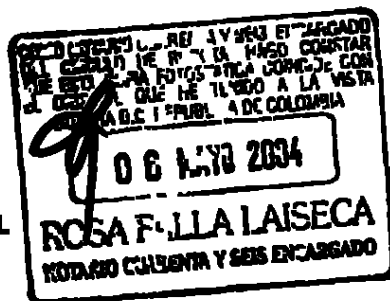
El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**



On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

KEVIN BILK
to me known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of ATTORNEY of
ASTRAZENECA UK LIMITED

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof and that purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of
under date of

and that he (she) is the present power of attorney is its Representative

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

122/119

ORATION)

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6 the/le 13 February 2004

- 5 at London/L Londres
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G346692

- 9 Stamp:
timbre:
10. Signature: W Glass



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country



50
123 120

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

() ()

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

() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

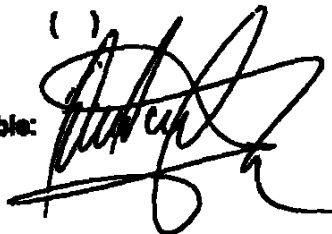
ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04043957 00000000

Folios: 122

Fecha (RIB): 2004-05-12 17 20:50

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: BPO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

121
137.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA UK LIMITED

Oficio N° 00515

ASUNTO:

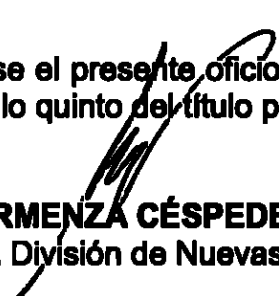
Radicación N°	04-043957
Solicitud internacional	PCT/GB02/04621
Fecha inicio fase nacional	15/05/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

19 JUN 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia