

FORMULACIONES DE FULVESTRANT Y MÉTODOS PARA SU USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS.

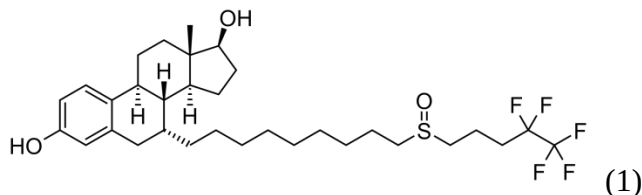
Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Nro. 62/332.842, presentada el 6 de mayo de 2016, y de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Nro. 62/420.555, presentada el 10 de noviembre de 2016, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia.

CAMPO.

La divulgación está dirigida a formulaciones que contienen fulvestrant y métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades.

ANTECEDENTES.

Fulvestrant, o 7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol, tiene la estructura de fórmula (1):



Fulvestrant es un degradador selectivo del receptor de estrógenos (SERD, por sus siglas en inglés) indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para el receptor hormonal en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia con antiestrógenos.

Al igual que con otros compuestos de tipo esteroides, el fulvestrant tiene propiedades físicas que dificultan la preparación de composiciones farmacéuticas fulvestrant. Fulvestrant es una molécula particularmente lipófila, incluso en comparación con otros compuestos esteroideos, y su solubilidad acuosa es extremadamente baja.

Debido a la escasa solubilidad y la biodisponibilidad oral de fulvestrant, el fármaco se administra actualmente mediante inyección intramuscular de una formulación de fulvestrant a base de aceite. La formulación comercial actual de fulvestrant, FASLODEX™, se dosifica a 500 mg y requiere la administración de dos inyecciones de 5 ml de una formulación de

fulvestrant de 50 mg/ml por vía intramuscular. Cada inyección de 5 ml contiene 10% p/v de alcohol, 10% p/v de alcohol bencílico y 15% p/v de benzoato de bencilo como cosolventes, y se completa hasta el 100% p/v con aceite de ricino como cosolvente adicional y modificador de la tasa de liberación. La administración de la formulación es lenta (1–2 minutos por inyección) y dolorosa, debido al vehículo a base de aceite viscoso utilizado para solubilizar el fulvestrant. Se ha agregado una advertencia a la etiqueta de FASLODEX™ relacionada con las inyecciones dolorosas, ciática, dolor neuropático y neuropatía periférica.

Se ha informado previamente (US 6.774.122, concedida a AstraZeneca) que las inyecciones intramusculares de fulvestrant en forma de suspensión acuosa no eran adecuadas para el uso. Esas suspensiones provocaron una irritación local extensa del tejido en el lugar de la inyección, así como un perfil de liberación deficiente debido a la presencia de fulvestrant en forma de partículas sólidas. Además, se informó que la tasa de liberación de fulvestrant no era clínicamente significativa.

Existe la necesidad de desarrollar formulaciones fulvestrant con propiedades de dosificación mejoradas. La divulgación está dirigida a estas y otras necesidades importantes.

SÍNTESIS.

La presente divulgación proporciona formulaciones que comprenden partículas de fulvestrant. La divulgación además proporciona suspensiones de fulvestrant, preferentemente, aquellas que tienen una concentración de fulvestrant igual o superior a alrededor de 50 mg/ml. La divulgación además proporciona formulaciones que comprenden partículas de fulvestrant y un vehículo no oleoso. Algunos aspectos de la divulgación se dirigen a composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de fulvestrant que tienen un LD Dv(90) superior o igual a alrededor de 7 micrones. Otros aspectos de la divulgación se dirigen a composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de fulvestrant que tienen un CE Dv(90) inferior a alrededor de 200 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones, un CE Dv(50) inferior a alrededor de 60 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones, y un CE Dv(10) inferior a 25 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones. Otros aspectos de la divulgación se dirigen a composiciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml, donde con la administración a un sujeto, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las

composiciones farmacéuticas de la divulgación están dentro del 80% a 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de un producto de referencia de fulvestrant listado. Otros aspectos de la divulgación están dirigidos a formulaciones de fulvestrant que tienen una concentración de alrededor de 100 mg/ml y perfiles farmacocinéticos particulares. En otros aspectos, la divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de fulvestrant, donde la concentración de fulvestrant es de alrededor de 40 a 125 mg/ml.

También se describen los métodos para hacer y usar los productos descritos en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

La síntesis, así como la siguiente descripción detallada, se comprenden mejor cuando se leen junto con los dibujos anexos. Con el fin de ilustrar la divulgación, se muestran en los dibujos formas de realización ejemplares de la divulgación; sin embargo, la divulgación no se limita a los métodos, las composiciones y los dispositivos específicos descritos. En los dibujos:

FIG 1A representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 1B representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 2A representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 2B representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 2C representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 3 representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 4 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 5 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 6 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 7 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 8 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 9 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 10 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 11 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 12 representa aspectos de métodos ejemplares de preparación para suspensiones de fulvestrant de la presente divulgación;

FIG 13 representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos;

FIG 14 representa datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX™) y algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación a caninos; y

FIG 15 representa representaciones esquemáticas de aspectos de métodos de preparación de algunas formulaciones ejemplares de fulvestrant de la presente divulgación.

Todas las llamadas y anotaciones en las Figuras se incorporan en esta descripción como si se explicaran por completo en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

La presente divulgación se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada tomada en relación con las figuras y los ejemplos que acompañan, que forman parte de esta divulgación. Debe entenderse que esta divulgación no se limita a los dispositivos, métodos, aplicaciones, condiciones o parámetros específicos descriptos y/o mostrados aquí, y que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir formas de realización particulares solo a modo de ejemplo y no pretende limitar la divulgación reivindicada.

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva que incluye las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen el plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye por lo menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Cuando se expresa un rango de valores, otra forma de realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Todos los rangos son inclusivos y combinables. Además, la referencia a los valores establecidos en los rangos incluye todos y cada uno de los valores dentro de ese rango. Cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "alrededor de", se entenderá que el valor particular forma otra forma de realización. El término "alrededor de", como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible, tal como una cantidad, una duración temporal y similares, pretende abarcar variaciones razonables del valor, como, por ejemplo, $\pm 10\%$ del valor especificado. Por ejemplo, la frase "alrededor del 50%" puede incluir $\pm 10\%$ de 50, o de 45% a 55%.

Debe apreciarse que ciertas características de la divulgación que, por razones de claridad, se describen en el presente documento en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única forma de realización. De manera inversa, varias características de la divulgación que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única forma de realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación.

TÉRMINOS.

Tal como se usan en el presente documento, ya sea por sí mismas, ya sea junto con otros uno o más términos, debe entenderse que las frases "método de tratamiento" y "método para

tratar" se pueden usar de manera indistinta con la frase "para uso en el tratamiento de" una enfermedad particular.

Como se usa en este documento, ya sea por sí mismo o junto con otros uno o más términos, "farmacéuticamente aceptable" indica que la entidad designada como, por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, es generalmente química y/o físicamente compatible con otros ingredientes en una formulación, y/o es generalmente fisiológicamente compatible con su receptor.

Como se usa en el presente documento, "composición farmacéutica" se refiere a una formulación como se describe en el presente documento que incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que es adecuada para la administración a un sujeto. Debe entenderse que el término "composición farmacéutica" abarca (a) suspensiones y (b) suspensiones que se han secado de tal manera que uno o más solventes se han eliminado parcial o completamente, ya sea por evaporación, ya sea por sublimación, lo que incluye, sin limitación, tortas liofilizadas.

Tal como se usan en este documento, ya sea por sí mismos o junto con uno o más otros términos, "sujeto(s)", "individuo(s)" y "paciente(s)", se refieren a mamíferos, incluidos los humanos. El término humano(s) se refiere e incluye a un niño, adolescente o adulto humano.

Como se usa en este documento, ya sea por sí mismos o junto con otros uno o más términos, "trata", "tratar", "tratado" y "tratamiento" se refieren e incluyen a usos y resultados de mejora, paliativos y/o curativos, o cualquiera de sus combinaciones. En otras formas de realización, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse profilácticamente. Debe entenderse que la "profilaxis" o el uso o resultado profiláctico no se refieren ni requieren una prevención absoluta o total (es decir, un uso o resultado preventivo o protector del 100%). Como se usa en el presente documento, la profilaxis o el uso o resultado profiláctico se refieren a los usos y resultados en los que la administración de un compuesto o de una formulación disminuye o reduce la gravedad de una afección, un síntoma, trastorno o enfermedad particular descritos en el presente documento; disminuye o reduce la probabilidad de experimentar una afección, un síntoma, trastorno o una enfermedad particular descritos en este documento; o retrasa el inicio o la recaída (recurrencia) de una afección, un síntoma, trastorno o una enfermedad particular descritos aquí; o cualquier combinación de los anteriores.

Como se usa en este documento, usados solos o junto con otros uno o más términos, "terapéutico" y "cantidad terapéuticamente efectiva/eficaz", se refieren a una cantidad de un compuesto o de una formulación que (a) trata una afección, un síntoma, trastorno o una enfermedad particular aquí descriptos; (b) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de una afección, un trastorno o una enfermedad particular descriptos en este documento; (c) retrasa el inicio o la recaída (recurrencia) de una afección, un síntoma, trastorno o una enfermedad particular descriptos en este documento. Debe entenderse que los términos "terapéutico" y "terapéuticamente eficaz" abarcan cualquiera de los efectos (a)–(c) mencionados anteriormente, solos o en combinación con cualquiera de los otros (a)–(c).

Como se usa en este documento, ya sea usado solo, ya sea usado junto con otros uno o más términos, "agente terapéutico" se refiere a cualquier sustancia incluida en una formulación, que sea útil en el tratamiento de una enfermedad, afección o un trastorno o una comorbilidad (es decir, una enfermedad, afección o un trastorno que existe simultáneamente con el cáncer de mama), y que no es fulvestrant.

Como se usa en este documento, usado solo o junto con otros uno o más términos, "suspensión" se refiere a partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido.

Como se usa en este documento, usado solo o junto con otros uno o más términos, "formulación" se refiere a una mezcla de componentes. El término "formulación" abarca composiciones farmacéuticas y suspensiones, así como suspensiones que se han secado de manera que uno o más solventes se han eliminado parcial o completamente (por ejemplo, tortas liofilizadas).

Como se usan en este documento, "Dv(10)", "Dv(50)" y "Dv(90)" se definen como los diámetros de partícula ponderados en volumen, donde un 10%, 50% o 90% v/v acumulado de las partículas tienen un diámetro igual o menor, respectivamente, cuando se miden. Por ejemplo, si una población de partículas tiene un Dv(50) de alrededor de 25 micrones, el 50% de las partículas en volumen tienen un diámetro inferior o igual a alrededor de 25 micrones.

Como se usan en el presente documento, "Dn(10)", "Dn(50)" y "Dn(90)" se definen como los diámetros de partícula ponderados en número, donde 10%, 50% o 90% acumulado de las partículas tienen un diámetro igual o inferior, respectivamente, cuando se mide. Por ejemplo, si una población de partículas tiene un Dn(50) de alrededor de 25 micrones, el 50% de las partículas en número tienen un diámetro inferior o igual a alrededor de 25 micrones.

El tamaño de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula se pueden determinar por medición mediante difracción de láser. El análisis del tamaño de partícula por métodos de difracción de láser es conocido en la técnica, y se explica más detalladamente en ISO 13320:2009(E), “Análisis de tamaño de partícula – métodos de difracción de láser”, la Organización Internacional de Normalización, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Los tamaños de partícula determinados por difracción de láser se representan como el diámetro de una esfera que tiene un volumen equivalente al volumen de partícula determinado por la teoría de Mie de dispersión de la luz. Las Tablas 1–7 y 23–27 y las Figs. 4–12 proporcionan datos de tamaño de partícula por difracción láser y distribución de tamaño de partícula ("PSD", conforme a sus siglas en inglés) para algunas formas de realización ejemplares de la presente invención, con mediciones tomadas durante los métodos de preparación, el día de la formulación ("Día 0") y en varias fechas posteriores a la formulación, según se indica. Las mediciones se tomaron "como tales" y "sonicadas". Los datos para las muestras "sonicadas" indican que la muestra de medición se sometió a sonicación para dispersar aglomerados y proporcionar mediciones repetidas estables, como se describe más detalladamente en ISO 13320:2009 (E). Los valores medidos mediante difracción láser se indican como tales en las Figuras y Tablas, o se mencionan en este documento mediante “difracción láser Dv (##)”, “LD Dv (##)”, “diámetro de difracción láser” o “diámetro LD”.

El tamaño de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula también se pueden determinar mediante microscopia de captura y análisis de imágenes. El análisis y la captura de imágenes por microscopia capturan una imagen bidimensional (2D) de una partícula 3D y calcula diversos parámetros de tamaño y forma a partir de la imagen 2D. Los tamaños de partícula determinados mediante captura y análisis de imágenes por microscopia se representan como el diámetro de un círculo con el área equivalente a la imagen 2D de la partícula, referido aquí como un círculo equivalente o diámetro "CE". El análisis de tamaño de partícula por microscopia de captura y análisis de imágenes es conocido en la técnica, y se explica más detalladamente en ISO 13322-1: 2014, “Análisis de tamaño de partícula – Métodos de análisis de imágenes – Parte 1: Métodos de análisis de imágenes estáticas”, Organización Internacional para la Normalización, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los fines. Los valores medidos por microscopia de captura y análisis de

imágenes se refieren aquí como "diámetro equivalente de círculo", "diámetro CE", "círculo equivalente Dv(##)", "CE Dv(##)" o "CE Dn(##)". Las Tablas 41–50 proporcionan datos de tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula de microscopia de captura y análisis de imágenes para algunas formas de realización ejemplares de la presente invención, con muestras de medición tomadas durante los métodos de preparación, después de la formación de una suspensión inicial, o después de la liofilización y reconstitución, como se indica.

A. Formulaciones.

Suspensiones que comprenden partículas Fulvestrant y un vehículo.

En formas de realización particulares, la invención está dirigida a suspensiones que comprenden partículas fulvestrant y un vehículo. Las partículas de fulvestrant pueden tener diferentes distribuciones de tamaño de partícula, como se describe más detalladamente en otra parte de este documento. Como se usa en este documento, un "vehículo" es un medio de suspensión, preferentemente, un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, el vehículo es un vehículo no oleoso. Como se usa en el presente documento, los "aceites" son sustancias no polares que tienen baja o ninguna miscibilidad con el agua. El aceite de ricino es un ejemplo de un aceite. En otras formas de realización de la invención, el vehículo comprende agua, es decir, es acuoso. Como se usa en el presente documento, un vehículo "acuoso" es un vehículo que comprende por lo menos alrededor de 50% p/p de agua. En algunas formas de realización, el vehículo acuoso comprende por lo menos alrededor de 60% p/p, por lo menos alrededor de 70% p/p, por lo menos alrededor de 80% p/p, por lo menos alrededor de 85% p/p, por lo menos alrededor de 90% p/p, por lo menos alrededor de 95% p/p, por lo menos alrededor de 96% p/p, por lo menos alrededor de 97% p/p, por lo menos alrededor de 98% p/p, o por lo menos alrededor de 99% p/p agua. En ciertas formas de realización de la invención, el vehículo es agua. En aún otras formas de realización de la invención, el vehículo es un medio no acuoso. En algunas formas de realización, un vehículo comprende un único medio de suspensión. En otras formas de realización, un vehículo comprende una mezcla de dos o más medios de suspensión, que pueden ser acuosos o no acuosos. En aún otras formas de realización de la invención, el vehículo comprende tanto agua como un solvente no acuoso. En formas de realización particulares de la invención, la suspensión está sustancialmente libre de aceite. Como se usa en este documento, una suspensión "sustancialmente libre de aceite" es una suspensión que

comprende un vehículo que comprende como máximo alrededor de 10% p/p de aceite. En algunas formas de realización preferidas, una suspensión sustancialmente libre de aceite comprende un vehículo que comprende menos de alrededor de 5% p/p de aceite, menos de alrededor de 2% p/p de aceite, menos de alrededor de 1% p/p de aceite, menos de alrededor de 0,5% p/p de aceite, menos de alrededor de 0,1% p/p de aceite, o comprende un vehículo que está libre de aceite.

Las suspensiones de fulvestrant de la divulgación pueden tener fulvestrant presente en una concentración de alrededor de 40 mg/ml a alrededor de 125 mg/ml en un vehículo. El fulvestrant presente en las suspensiones de fulvestrant puede tener diferentes distribuciones de tamaño de partícula como se describe más completamente en otra parte de esta solicitud. En particulares formas de realización de la invención, fulvestrant se presenta en una concentración igual o superior a alrededor de 40 mg/ml. En otras formas de realización, fulvestrant se presenta en una concentración de alrededor de 40 a alrededor de 75 mg/ml. En otras formas de realización, fulvestrant se presenta en una concentración de alrededor de 75 mg/ml a alrededor de 125 mg/ml. En aún otras formas de realización, fulvestrant se presenta en una concentración de alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 55 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, o alrededor de 75 mg/ml.

En ciertas formas de realización, fulvestrant se presenta en la suspensión en una concentración igual o superior a alrededor de 75 mg/ml. En formas de realización adicionales, fulvestrant se presenta en la suspensión en una concentración de alrededor de 75 a alrededor de 125 mg/ml. En particulares formas de realización, fulvestrant se presenta en la suspensión en una concentración de alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, o alrededor de 125 mg/ml. En otras formas de realización, fulvestrant se presenta en la suspensión en una concentración de alrededor de 75 mg/ml a alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml a alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml a alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml a alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml a alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml a alrededor de 125 mg/ml, incluyendo todos los rangos y subrangos en el medio.

Composiciones farmacéuticas que comprenden Fulvestrant.

Otras formas de realización de la divulgación incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar combinando fulvestrant, como se describe en el presente documento, con uno o más excipientes adicionales, preferentemente excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además un estabilizador, o uno o más estabilizadores, o dos o más estabilizadores. En otras formas de realización adicionales de la invención, el estabilizador se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos, polímeros, polímeros reticulados, agentes tamponantes, electrolitos y no electrolitos. En otras formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende una combinación de dos o más estabilizadores seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos, polímeros, polímeros reticulados, agentes tamponantes, electrolitos y no electrolitos.

En ciertas formas de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant comprenden de alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores, y todos los rangos y subrangos en el medio. En formas de realización particulares de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 0,2 a 0,7 mg/ml, 0,5 a 1 mg/ml, 1 a 5 mg/ml, 2 a 8 mg/ml, 5 a 6 mg/ml, 5 a 10 mg/ml, 8 a 12 mg/ml, 10 a 15 mg/ml, 15 a 20 mg/ml, 20 a 30 mg/ml, 30 a 40 mg/ml, 40 a 50 mg/ml, 45 a 55 mg/ml, 50 a 60 mg/ml, o 60 a 75 mg/ml de uno o más estabilizadores, y todos los rangos y subrangos en el medio. En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 0,2 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 12 mg/ml, 15 mg/ml, 17 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, o alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores

En aún otras formas de realización de la invención, el estabilizador es un tensioactivo. Por ejemplo, el estabilizador puede ser, sin limitación, polietilénóxido (PEO), un derivado de PEO, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188 (que incluye, sin limitación, poloxámero PLURONIC® F-68 comercializado por BASF Corp. (Wyandotte, MI, USA)), poloxámero 124 (que incluye, sin limitación, poloxámero PLURONIC® L44 comercializado por BASF

Corp. (Wyandotte, MI, USA)), poloxámero 407 (que incluye, sin limitación, poloxámero PLURONIC® F127 comercializado por BASF Corp. (Wyandotte, MI, USA)), aceites vegetales polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado (que incluye, sin limitación, KOLLIPHOR® EL, anteriormente conocido como CREMOPHOR® EL comercializado por BASF Corp. (Wyandotte, MI, USA)), sorbitano palmitato (que incluye, sin limitación, SPAN™ 40 comercializado por Croda International Plc), lecitina, poli(vinil alcohol) (“PVA”), albúmina sérica humana y sus mezclas.

En formas de realización particulares de la invención, el estabilizador es un polímero. Por ejemplo, el estabilizador puede ser, sin limitación, una polivinilpirrolidona (“PVP”) (tal como, sin limitación, povidona K12, povidona K17, PLASDONE™ C-12 povidona, PLASDONE™ C-17 povidona, PLASDONE™ C-30 povidona, y sus mezclas), polietilenglicol 3350, y sus mezclas.

En otras formas de realización de la invención, el estabilizador es un electrolito, es decir, una sal que se disocia en aniones y cationes en solución acuosa. Por ejemplo, el estabilizador puede ser, sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de calcio y sus mezclas.

En aún otras formas de realización de la invención, el estabilizador es un no electrolito, es decir, es no iónico. Por ejemplo, el estabilizador puede ser, sin limitación, dextrosa, glicerol (también conocido como glicerina), manitol o sus mezclas.

En otras formas de realización de la invención, el estabilizador es un polímero reticulado. Por ejemplo, el estabilizador puede ser, sin limitación, carboximetilcelulosa sódica (CMC). En algunas formas de realización de la invención, el estabilizador es CMC 7LF, CMC 7MF, CMC 7HF, o sus mezclas.

En otras formas de realización de la invención, el estabilizador es un agente tampón, por ejemplo, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 anhidro, citrato de sodio, ácido cítrico, Tris, hidróxido de sodio, HCl, o sus mezclas.

En formas de realización adicionales de la invención, se pueden usar combinaciones de estabilizadores no electrolíticos y estabilizadores electrolíticos. En algunas formas de realización, la combinación de estabilizadores puede comprender dos o más estabilizadores no electrolíticos. En otras formas de realización, la combinación de estabilizadores puede comprender dos o más estabilizadores electrolíticos. En formas de realización adicionales, la combinación de estabilizadores puede comprender uno o más estabilizadores no electrolíticos

y uno o más estabilizadores electrolíticos. En otras formas de realización adicionales, la combinación de estabilizadores puede comprender dos o más de manitol, dextrosa y cloruro de sodio.

En ciertas formas de realización de la invención, se pueden usar combinaciones de estabilizadores tensioactivos y estabilizadores poliméricos. En algunas formas de realización, la combinación de estabilizadores puede comprender dos o más estabilizadores tensioactivos. En otras formas de realización, la combinación de estabilizadores puede comprender dos o más estabilizadores poliméricos. En formas de realización adicionales, la combinación de estabilizadores puede comprender uno o más estabilizadores de tensioactivo y uno o más estabilizadores de polímero. En otras formas de realización adicionales, la combinación de estabilizadores puede comprender dos o más de polisorbato 80, polisorbato 20 y poloxámero 188. En otras formas de realización adicionales, la combinación de estabilizadores puede comprender uno o más de polisorbato 80, polisorbato 20 y poloxámero 188, y uno o más de povidona K12, povidona K17, PLASDONE™ C-12 povidona, PLASDONE™ C-17 povidona, PLASDONE™ C-30 povidona y polietilenglicol 3350. En todavía otras formas de realización, la combinación de estabilizadores puede comprender polisorbato 80 y uno o más de PLASDONE™ C-12 povidona y povidona K12.

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant comprenden CMC (carboximetilcelulosa sódica). En algunas formas de realización, la CMC se prepara y se esteriliza por calor antes de combinarse con el fulvestrant durante los *métodos de preparación* (descritos más detalladamente en este documento). En formas de realización adicionales de la invención, la viscosidad de una solución de CMC se puede modular por el grado de calentamiento aplicado, lo que puede permitir la formación de una pluralidad de composiciones farmacéuticas fulvestrant que tienen constituyentes idénticos, pero con diferentes valores de viscosidad. Estos diferentes valores de viscosidad pueden afectar la estabilidad física de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant y las características farmacocinéticas en la administración a sujetos. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de fulvestrant que comprenden CMC se pueden preparar en dos o más partes, donde cada parte comprende una cantidad diferente de CMC. En otras formas de realización, una o más de estas partes pueden ser una suspensión libre de

cualquier CMC. En formas de realización adicionales, las partes se pueden mezclar en una relación apropiada para obtener una composición farmacéutica deseada.

En ciertas formas de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas en forma de suspensiones líquidas que comprenden fulvestrant y uno o más estabilizadores pueden mostrar diferentes comportamientos de sedimentación para formar una suspensión floculada o apelmazada luego del almacenamiento. En algunas formas de realización de la invención, después de almacenarse, las composiciones farmacéuticas en forma de suspensiones líquidas que comprenden fulvestrant pueden volver a dispersarse hasta una suspensión homogénea con una distribución de tamaño de partícula aceptable en la redispersión. Las formulaciones de suspensión líquida ejemplares descritas en el presente documento se prepararon y ensayaron para evaluar la sedimentación y redispersión. Las formulaciones evaluadas mostraron diferentes comportamientos de sedimentación, pero todas fueron redispersables nuevamente a una suspensión homogénea y aceptable después de un período de almacenamiento de 3 meses a temperatura ambiente.

En ciertas formas de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant tienen un pH de alrededor de 3–10, por ejemplo, alrededor de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o alrededor de 10. En otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 5–8. En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 6–8. En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 3–7. En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 6,0 a 8,0. En formas de realización particulares de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 6,0 a 7,0, 6,5 a 7,0, 6,5 a 7,5, 6,7 a 7,2, 7,0 a 7,2, 7,0 a 7,5, o 7,0 a 8,0. En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 7,0.

En formas de realización particulares de la invención, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes de tamponamiento, es decir, un agente que, cuando se agrega a una composición farmacéutica, logra una composición farmacéutica que resiste los cambios de pH, o produce un cambio en el pH, como, sin limitación, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 anhidro, citrato de sodio, ácido cítrico, Tris, hidróxido de sodio, HCl, o sus mezclas. En ciertas formas de realización de la invención, la composición

farmacéutica comprende alrededor de 1 mM a 20 mM, de uno o más agentes tamponantes, y todos los rangos y subrangos entre ellos. En formas de realización particulares de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 1 a 2 mM, 1 a 3 mM, 1 a 5 mM, 2 a 8 mM, 5 a 6 mM, 5 a 10 mM, 8 a 12 mM, 10 a 15 mM, o 15 a 20 mM de uno o más agentes tamponantes, y todos los rangos y subrangos en el medio. En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, o 20 mM de uno o más agentes tamponantes.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica tiene una osmolaridad de alrededor de 280 mOsm/L a alrededor de 310 mOsm/L, por ejemplo, alrededor de 280, 285, 290, 300, 305, o alrededor de 310 mOsm/L. En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica tiene una osmolaridad de alrededor de 290 mOsm/L a alrededor de 300 mOsm/L. En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica tiene una osmolaridad de alrededor de 290 mOsm/L. En algunas formas de realización, la osmolaridad puede seleccionarse a través del uso de cantidades apropiadas de uno o más estabilizadores, por ejemplo, estabilizadores que además actúan como tonificadores, tales como, sin limitación, los estabilizadores no electrolíticos y los estabilizadores electrolíticos descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, la osmolaridad se puede seleccionar mediante el uso de cantidades apropiadas de uno o más agentes de tamponamiento que actúan como tonificadores en una composición farmacéutica, tales como, sin limitación, los agentes de tamponamiento descritos en el presente documento.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica tiene una viscosidad absoluta medida a 25°C de alrededor de 10^{-3} Pa s (1,0 cP) a alrededor de 1 Pa s (1000 cP), y todos los rangos y subrangos en el medio. En formas de realización particulares de la invención, la composición farmacéutica tiene una viscosidad absoluta medida a 25°C de alrededor de 0,7 Pa s (750 cP) a alrededor de 1 Pa s (1000 cP), alrededor de 0,5 Pa s (500 cP) a 0,75 Pa s (750 cP), alrededor de 0,25 Pa s (250 cP) a alrededor de 0,5 Pa s (500 cP), alrededor de 0,1 Pa s (100 cP) a alrededor de 0,25 Pa s (250 cP), alrededor de 0,05 Pa s (50 cP) a alrededor de 0,1 Pa s (100 cP), alrededor de 0,03 Pa s (25 cP) a alrededor de 0,05 Pa s (50 cP), alrededor de 0,01 Pa s (10 cP) a alrededor de 0,03 Pa s (25 cP), alrededor de 10^{-3} Pa s (1 cP) a

alrededor de 0,01 Pa s (10 cP), alrededor de 10^{-3} Pa s (1 cP) a alrededor de 0,01 Pa s (5 cP), alrededor de 10^{-3} Pa s (1,0 cP) a alrededor de 4×10^{-3} Pa s (4,0 cP), alrededor de 10^{-3} Pa s (1,0 cP) a alrededor de 3×10^{-3} Pa s (3,0 cP), alrededor de 10^{-3} Pa s (1,0 cP) a alrededor de $2,5 \times 10^{-3}$ Pa s (2,5 cP), alrededor de 10^{-3} Pa s (1,0 cP) a alrededor de 2×10^{-3} Pa s (2,0 cP), alrededor de $1,5 \times 10^{-3}$ Pa s (1,5 cP) a alrededor de 2×10^{-3} Pa s (2,0 cP). En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica tiene una viscosidad absoluta medida a 25°C de alrededor de

10^{-3} , $1,1 \times 10^{-3}$, $1,2 \times 10^{-3}$, $1,3 \times 10^{-3}$, $1,4 \times 10^{-3}$, $1,5 \times 10^{-3}$, $1,6 \times 10^{-3}$, $1,7 \times 10^{-3}$, $1,8 \times 10^{-3}$, $1,9 \times 10^{-3}$, 2×10^{-3} , $2,1 \times 10^{-3}$, $2,2 \times 10^{-3}$, $2,3 \times 10^{-3}$, $2,4 \times 10^{-3}$, $2,5 \times 10^{-3}$, $2,6 \times 10^{-3}$, $2,7 \times 10^{-3}$, $2,8 \times 10^{-3}$, $2,9 \times 10^{-3}$, 3×10^{-3} , $3,5 \times 10^{-3}$, 4×10^{-3} , $4,5 \times 10^{-3}$, 5×10^{-3} , 0,01, 0,015, o 0,02 Pa s (1,0 cP, 1,1 cP, 1,2 cP, 1,3 cP, 1,4 cP, 1,5 cP, 1,6 cP, 1,7 cP, 1,8 cP, 1,9 cP, 2,0 cP, 2,1 cP, 2,2 cP, 2,3 cP, 2,4 cP, 2,5 cP, 2,6 cP, 2,7 cP, 2,8 cP, 2,9 cP, 3,0 cP, 3,5 cP, 4,0 cP, 4,5 cP, 5,0 cP, 10 cP, 15 cP, o 20 cP).

En otras formas de realización adicionales de la invención, las composiciones farmacéuticas que tienen una concentración de fulvestrant de 50 mg/ml o 100 mg/ml tienen una viscosidad absoluta medida a 25°C que es de alrededor de 2 veces a alrededor de 500 veces más baja que FASLODEX™, y todos los rangos y subrangos entre ellos. En formas de realización adicionales de la invención, las composiciones farmacéuticas de fulvestrant que tienen una concentración de fulvestrant de 50 mg/ml o 100 mg/ml tienen una viscosidad absoluta medida a 25°C que es 500 veces menor, alrededor de 400 veces menor, alrededor de 300 veces menor, alrededor de 250 veces más baja, alrededor de 200 veces más baja, alrededor de 150 veces más baja, alrededor de 100 veces más baja, alrededor de 50 veces más baja, alrededor de 40 veces más baja, alrededor de 30 veces más baja, alrededor de 20 veces más baja, alrededor de 10 veces más baja, alrededor de 5 veces más baja, alrededor de 4 veces más baja, alrededor de 3 veces más baja, alrededor de 2 veces más baja, o alrededor de 1,5 veces más baja que FASLODEX™. En formas de realización adicionales de la invención, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de fulvestrant que tienen una concentración de fulvestrant de 50 mg/ml o 100 mg/ml tienen una viscosidad absoluta medida a 25°C que es sustancialmente equivalente a FASLODEX™. La Tabla 21 proporciona mediciones de densidad de algunas composiciones farmacéuticas fulvestrant ejemplares de la presente

divulgación. La Tabla 22 proporciona mediciones de viscosidad de algunas composiciones farmacéuticas de fulvestrant ejemplares de la presente divulgación.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Tal como se usa en el presente documento, un excipiente farmacéuticamente aceptable es generalmente compatible químicamente y/o físicamente con otros ingredientes en una composición farmacéutica, y/o es generalmente compatible fisiológicamente con su receptor. En algunas formas de realización, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales se seleccionan del grupo que consiste en conservantes, antioxidantes o sus mezclas. En otras formas de realización adicionales de la invención, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un conservante tal como, sin limitación, fenol, cresol, éster p-hidroxibenzoico, clorobutanol o sus mezclas. En otras formas de realización adicionales de la invención, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un antioxidante tal como, sin limitación, ácido ascórbico, piro sulfito de sodio, ácido palmítico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferoles o mezclas de los anteriores.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5,8 mg/ml de uno o más estabilizadores, y agua para inyección (WFI, conforme a sus siglas en inglés), c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 0,8 mg/ml de uno o más polímeros, y WFI c. s. a volumen.

En otras formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 0,8 mg/ml de povidona K12 (PVP 12K) y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5,8 mg/ml de uno o más estabilizadores, alrededor de 9 mg/ml de uno o más electrolitos, alrededor de 10 mM de uno o más agentes tamponantes, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 0,8 mg/ml de uno o más polímeros, alrededor de 9 mg/ml de

cloruro de sodio, alrededor de 10 mM de uno o más de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y NaH_2PO_4 anhidro (preferentemente una mezcla de alrededor de 0,61 mg/ml de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y alrededor de 0,85 mg/ml de NaH_2PO_4 anhidro) y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 55 mg/ml de uno o más estabilizadores y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 50 mg/ml de uno o más no electrolitos, y WFI c. s. a volumen.

En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 50 mg/ml de dextrosa, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más estabilizadores, alrededor de 9 mg/ml de uno o más electrolitos, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 9 mg/ml de cloruro de sodio, y WFI c. s. a volumen.

En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 9 mg/ml de cloruro de sodio, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 55 mg/ml de uno o más estabilizadores, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 50 mg/ml de uno o más no electrolitos, y WFI c. s. a volumen.

En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 56,6 mg/ml de uno o más estabilizadores, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 1,6 mg/ml de uno o más polímeros, alrededor de 50 mg/ml de uno o más no electrolitos, y WFI c. s. a volumen.

En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 1,6 mg/ml de PLASDONE™ C-12 povidona, povidona K12, o una de sus mezclas, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 57,4 mg/ml de uno o más estabilizadores, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de uno o más tensioactivos, alrededor de 2,4 mg/ml de uno o más polímeros, alrededor de 50 mg/ml de uno o más no electrolitos, y WFI c. s. a volumen.

En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 2,4 mg/ml de PLASDONE™ C-12 povidona, povidona K12, o una de sus mezclas, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, entre alrededor de 1 mg/ml y 2,4 mg/ml de PVP, sorbitano palmitato, poloxámero 188, poloxámero 124, poloxámero 427, aceite de ricino polioxietilado, PVA, o una de sus mezclas, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 2,4 mg/ml de PVA, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En aún otras formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 1.0 mg/ml de aceite de ricino polioxietilado, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 2,0 mg/ml de poloxámero 188, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 1,5 mg/ml de poloxámero 188, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 1,5 mg/ml de sorbitano palmitato, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 1,5 mg/ml de poloxámero 124, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant, alrededor de 5 mg/ml de polisorbato 80, alrededor de 1,5 mg/ml de poloxámero 407, alrededor de 50 mg/ml de manitol, y WFI c. s. a volumen.

Aspectos de formas de realización ejemplares de composiciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant se muestran en las Tablas 1–20 y 23–27.

En las Figuras y en la memoria descriptiva, se hace referencia a formulaciones ejemplares. Algunas formulaciones ejemplares se identifican como "F####" donde cada "#" es

un número, por ejemplo, F001, F002, etc. Las formulaciones ejemplares que comparten una identificación inicial "F####" comparten concentraciones idénticas de componentes constituyentes (mg/ml), pero pueden variar en sus propiedades debido a diferentes métodos de preparación, distribuciones de tamaño de partícula de fulvestrant u otras diferencias en el procesamiento, almacenamiento o manipulación. Dicha formulación ejemplar que comparte un esquema de identificación inicial "F####" se identifica además con caracteres alfanuméricos adicionales. Por ejemplo, las formulaciones ejemplares F003a, F003b y F003k2 tienen las mismas concentraciones de componentes constituyentes, pero pueden diferir, por ejemplo, en los métodos de preparación subyacentes y las distribuciones de tamaño de partículas resultantes. En algunos casos en las Figuras, las formulaciones se identifican solo mediante la terminación con números no cero # o ## y los caracteres alfanuméricos subsiguientes; por ejemplo, la formulación F003a puede denominarse "Variante 3a", la formulación F005a2 puede denominarse "Variante 5a2" y similares. Algunas formulaciones ejemplares se identifican y se denominan como "Lotes", donde las referencias al mismo número de Lote se refieren a formulaciones ejemplares que tienen las mismas concentraciones de componentes constituyentes, pero que pueden variar en sus propiedades debido a diferentes métodos de preparación, distribuciones de tamaño de partícula de fulvestrant, u otras diferencias en el procesamiento, almacenamiento o la manipulación.

TABLA 1

Formulación objetivo (mg/ml)		Formulación B		Formulación E		Formulación I	
Fulvestrant		50		50		50	
Polisorbato 80		5		5		5	
PVP 12K		0,8		0,8		0,8	
NaCl						9	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Ensayo (%LC)		100,0		93,5		94,0	
Total Impurezas (% a/a)		0,2		0,3		0,2	
PSD (mediante difracción láser)		como tal	sonicada	como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (µm)	LD Dv(10)	7,4	6,0	2,4	1,9	NA	NA
	LD Dv(50)	35,0	32,0	5,2	3,9		
	LD Dv(90)	143	129	11,1	8,7		
(µm)		día 5		día 1		día 4	
	LD Dv(10)	7,6	2,3	2,3	1,2	2,5	0,04
	LD Dv(50)	31,9	5,7	5,0	1,8	5,6	0,8
	LD Dv(90)	107	19,2	10,9	2,5	12,3	3,2
(µm)		día 14		Día 10		Día 11	
	LD Dv(10)	5,9	5,1	1,9	1,8	2,3	0,06
	LD Dv(50)	27,5	24,4	4,0	3,8	4,8	1,3
	LD Dv(90)	86,3	76,0	9,1	9,4	9,4	3,7
(µm)		Día 77		Día 71		Día 12	
	LD Dv(10)	5,4	4,8	2,1	1,8	2,4	0,2
	LD Dv(50)	26,3	21,0	4,7	3,8	5,1	3,0
	LD Dv(90)	88,7	62,2	12,5	9,7	11,4	6,3
pH		7,4 (día 11)		6,9 (día 7)		7,1 (día 4)	
pH		N/A		N/A		6,9 (día 11)	

TABLA 2

Formulación objetivo (mg/ml)		Formulación J		Formulación K		Formulación L	
Fulvestrant		50		50		100	
Polisorbato 80		5		5		5	
PVP 12K		0,8		0,8		0,8	
NaCl		9		9		9	
Tampón de fosfato*		10 mM		10 mM		10 mM	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Ensayo (%LC)		80,9		82,4		94,1	
Total Impurezas (%)		0,2		0,2		0,2	
PSD (mediante difracción)		como tal	sonicada	como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (µm)	LD Dv(10)	2,2	1,8	0,04	0,04	2,4	1,9
	LD Dv(50)	5,4	4,2	1,9	1,1	5,0	4,1
	LD Dv(90)	11,8	10,3	4,7	3,6	10,4	8,4
(µm)		día 5		día 4		Día 0	
	LD Dv(10)	2,0	1,7	0,03	0,04	2,4	1,9
	LD Dv(50)	4,7	3,8	1,4	1,1	5,0	4,1
	LD Dv(90)	9,7	8,2	3,6	3,0	10,4	8,4
(µm)		Día 12		Día 11		Día 11	
	LD Dv(10)	2,1	1,8	1,8	0,05	2,0	2,0
	LD Dv(50)	5,2	4,2	3,6	2,1	4,0	4,0
	LD Dv(90)	14,8	14,5	6,9	4,9	7,6	7,8
(µm)		Día 13		Día 12		Día 11	
	LD Dv(10)	2,3	1,9	2,2	0,06	2,5	2,2
	LD Dv(50)	5,9	4,6	4,5	2,3	5,3	5,0
	LD Dv(90)	16,5	16,0	11,1	5,6	10,8	10,6
pH				7,0 (día 4)		7,0 (día 1)	
pH				7,0 (día 11)		7,1 (día 12)	

TABLA 3

Formulación objetivo (mg/ml)		Formulación L3F		Formulación L6	
Fulvestrant		50		100	
Polisorbato 80		5		5	
PVP 12K		0,8		0,8	
NaCl		9		9	
Tampón de fosfato*		10 mM		10 mM	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Ensayo (mg/ml)		83,8		113,9	
Total Impurezas (% a/a)		0,7		0,2	
PSD (mediante difracción láser)		como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (µm)	LD Dv(10)	2,1	2,0	2,2	2,1
	LD Dv(50)	5,9	5,5	6,9	6,7
	LD Dv(90)	14,7	14,2	17,6	17,7
(µm)		Día 14		Día 1	
	LD Dv(10)	2,1	2,0	2,1	2,1
	LD Dv(50)	5,7	5,5	6,8	6,6
	LD Dv(90)	14,4	14,0	18,0	17,7
pH				7,1 (día 1)	

TABLA 4

Formulación objetivo		F003a		F003b		F004a	
Fulvestrant		100		100		100	
Polisorbato 80		5		5		5	
Dextrosa		50		50			
NaCl						9	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Proceso de fabricación		Reducción de tamaño API por HSM solamente		Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH		Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH	
Ensayo (mg/ml)		95,0		96,3		99,8	
Total Impurezas (%)		0,42		0,28		0,27	
PSD (mediante difracción láser)		como tal	sonicada	como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (μm)	LD Dv(10)	1,9	1,9	2,2	1,6	1,9	1,5
	LD Dv(50)	5,3	5,2	6,0	3,9	5,8	3,5
	LD Dv(90)	13,0	12,7	12,1	7,6	12,2	7,7
(μm)		Día 13		Día 13		Día 13	
	LD Dv(10)	1,9	1,9	2,1	1,7	1,7	1,5
	LD Dv(50)	5,3	5,2	5,5	4,2	4,0	3,3
	LD Dv(90)	13,4	13,0	11,3	8,2	8,7	6,8
(μm)		Día 13		Día 13		Día 13	
	LD Dv(10)	1,8	1,7	2,1	1,7	1,7	1,6
	LD Dv(50)	5,1	4,9	5,9	4,3	4,0	3,4
	LD Dv(90)	13,0	13,2	12,1	8,4	8,6	6,3
pH				7,3 (Día 0)		7,5 (Día 0)	
pH				7,1 (Día 13)		7,1 (Día 13)	

TABLA 5

Formulación objetivo (mg/ml)		F003e		F003k2		F003k3	
Fulvestrant		100		100		100	
Polisorbato 80		5		5		5	
Dextrosa		50		50		50	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Proceso de fabricación		API micronizado dispersado por torbellino/sónica o HSM		API micronizado dispersado por HSM		API micronizado dispersado por HSM seguido de HPH para reducción de tamaño	
Ensayo (mg/ml)		100,5		97,8		99,6	
Total Impurezas (% a/a)		0,34		0,43		0,42	
PSD (mediante difracción láser)		como tal	sonicada	como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (µm)	LD Dv(10)	1,5	1,5	1,5	1,4	2,2	1,4
	LD Dv(50)	3,9	3,8	2,9	2,6	7,0	3,4
	LD Dv(90)	13,0	12,8	6,7	6,3	13,3	7,4
(µm)		Día 1		Día 5		Día 1	
	LD Dv(10)	1,5	1,5				
	LD Dv(50)	4,0	4,0	NA	NA	NA	NA
	LD Dv(90)	12,4	12,5				
(µm)		Día 13		Día 12		Día 8	
	LD Dv(10)	1,5	1,5	1,6	1,5	1,5	1,3
	LD Dv(50)	4,1	4,1	3,2	2,9	2,9	2,6
	LD Dv(90)	14,0	14,3	7,0	6,5	5,7	5,2
(µm)		Día 22		Día 12		Día 8	
	LD Dv(10)	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4	1,1
	LD Dv(50)	3,9	3,9	3,0	2,8	2,8	1,9
	LD Dv(90)	12,6	12,8	6,7	6,4	6,2	3,5
pH				7,2 (día 1)		7,2 (día 0)	
pH				4,5 (Día 12)		6,8 (Día 8)	

TABLA 6

Formulación objetivo (mg/ml)		F003i		F005a2		F005b1	
Fulvestrant		100		100		100	
Polisorbato 80		5		5		5	
Dextrosa		50					
Manitol				50		50	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Proceso de fabricación		Suspensión liofilizada reconstituida, API micronizado dispersado por HSM		Suspensión liofilizada reconstituida, API reducción de tamaño por HSM		API micronizado dispersado por HSM	
Ensayo (mg/ml)		99,2		93,2		100,2	
Total Impurezas (% a/a)		0,46		0,55		0,36	
PSD (mediante difracción láser)		como tal	sonicada	como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (µm)	LD	4,6	1,7	2,1	2,0	1,5	1,4
	LD	54,2	5,6	6,5	5,6	3,2	2,7
	LD	112	16,2	18,4	13,5	7,9	6,6
(µm)		Día 9		Día 8		Día 13	
	LD	2,5	1,5	2,1	2,0		
	LD	39,5	4,3	6,2	5,4		
	LD $D_w(90)$	95,1	13,5	16,7	13,2		
pH				6,5 (Día 3)		7,4 (Día 0)	
pH				7,2 (Día 9)			

TABLA 7

Formulación objetivo (mg/ml)		F005c2		F0017a		F0015a	
Fulvestrant		100		100		100	
Polisorbato 80		5		15		25	
Manitol		50		50		50	
WFI		c. s. a volumen		c. s. a volumen		c. s. a volumen	
Proceso de fabricación		API micronizado dispersado por HSM seguido de HPH para reducción de tamaño		API micronizado dispersado por HSM		API micronizado dispersado por HSM	
Ensayo (mg/ml)		100,2				103,8	
Total Impurezas (% a/a)						0,39	
PSD (mediante difracción láser)		como tal	sonicada	como tal	sonicada	como tal	sonicada
Día 0 (µm)	LD	1,3	1,1	1,5	1,4	1,5	1,4
	LD	2,3	1,9	3,0	2,6	2,9	2,6
	LD	4,9	3,7	7,2	6,4	6,9	6,4
pH				7,1 (día 0)		7,1 (día 0)	

[illegible]

[illegible][illegible]

TABLA 17

[illegible]

TABLA 18

[illegible]

TABLA 19

Formulación (mg/ml)	F005g4 F005g5	Lote 15	Lote 26	Lote 27	Lote 28	Lote 42	Lote 43	Lote X1	Lote X2
Fulvestrant	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Polisorbato 80	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PVPC12	–		–	1,6	1,6	–	–	–	–
Span 40	–		–	–	–	1,5	–	–	–
Pluronic F–68							1,5		
Pluronic L44								1,5	
Pluronic F127									1,5
Manitol (antes de homogeneización)	50	50	–	50	–	50	50	50	50
Manitol (después de homogeneización)	–		50	–	50				

TABLA 20

Formulación (mg/ml)	Lote 45	Lote 46	Lote 47	Lote 48
Fulvestrant	100	100	100	100
Polisorbato 80	5	5	5	5
PVPC12	2,4	–		
Span 40	–	–		
Pluronic F-68		2		
Cremophor EL			1	
PVA				2,4
Manitol (antes de homogeneización)	50	50	50	50

TABLA 21

Nombre de muestra	Densidad (g/ml)
F003h	1,032
F003f	1,032
F003e	1,032
F003k2	1,030

TABLA 22

Nombre de muestra	Formulación	Viscosidad (Pa s)(cps)
Placebo	5 mg/ml PS80 + 50 mg/ml Dextrosa	0,0011 (1,1)
F003h	[Descripta en otro lugar]	0,0018 (1,8)
F003f	[Descripta en otro lugar]	0,0019 (1,9)
F003k	[Descripta en otro lugar]	0,002 (2,0)
F003e	[Descripta en otro lugar]	0,0015 (1,5)

B. Partículas de fulvestrant.

Las formas de realización particulares de la divulgación comprenden partículas de fulvestrant sólidas, por ejemplo, una suspensión de fulvestrant que comprende partículas de fulvestrant sólidas. En ciertas formas de realización de la invención, por lo menos alrededor

del 90% del fulvestrant total en la formulación está presente como partículas sólidas. En formas de realización adicionales de la invención, por lo menos alrededor del 80% del fulvestrant total en la formulación está presente como partículas sólidas.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas sólidas de fulvestrant son partículas que consisten en fulvestrant cristalino y/o amorfo. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant comprenden fulvestrant cristalino y/o amorfo, así como otros excipientes. En otras formas de realización más, las partículas de fulvestrant comprenden fulvestrant cristalino y/o amorfo recubierto o con superficie modificada por un modificador de superficie adsorbido en la superficie de la partícula. El modificador de superficie puede ser un estabilizador tal como, sin limitación, tensioactivos, polímeros, electrolitos y no electrolitos, y mezclas de los anteriores.

Otras formas de realización de la presente invención pueden comprender además fulvestrant en formas distintas de una partícula sólida, tales como, sin limitación, fulvestrant solubilizado como una molécula libre o asociada con una suspensión tal como micelas, microemulsiones, emulsión, liposoma y combinaciones de los anteriores, o acompañado con otros constituyentes de la formulación en un vehículo. En formas de realización adicionales de la invención, tales otras formas de fulvestrant están en equilibrio con las partículas sólidas de fulvestrant.

En formas de realización particulares de la invención, las partículas de fulvestrant comprenden alrededor de 90–99,9% en peso de fulvestrant y 0,1–10% en peso de un modificador de superficie adsorbido en la superficie de dicha partícula. En formas de realización particulares de la invención, el modificador de superficie es un estabilizador tal como, sin limitación, tensioactivos, polímeros, electrolitos y no electrolitos, y mezclas de los anteriores. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant representan por lo menos alrededor de 90% de fulvestrant. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant representan por lo menos alrededor del 92%, 95%,

97%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% de fulvestrant.

En formas de realización adicionales de la invención, uno o más solventes, tales como agua, presentes en la composición farmacéutica pueden eliminarse parcial o completamente mediante técnicas apropiadas conocidas en el arte, tales como liofilización o secado por pulverización, para formar una composición farmacéutica seca para la reconstitución. En ciertas formas de realización de la invención, la composición farmacéutica seca puede comprender hasta alrededor del 1%, alrededor de 2%, alrededor del 5%, o alrededor del 10% de uno o más solventes. La composición farmacéutica seca se puede reconstituir con un diluyente apropiado conocido en la técnica, como, sin limitación, agua para inyección (WFI), solución salina normal (NS) y dextrosa al 5% en agua (D5W), antes de la administración. En formas de realización adicionales de la invención, el diluyente puede comprender además un solvente orgánico o uno o más de los excipientes descriptos en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas secas formadas por liofilización pueden presentarse en forma de una torta liofilizada.

Tamaños de partículas Fulvestrant.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización adicionales de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tiene un diámetro de difracción láser inferior a alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser inferior a alrededor de 2 micrones

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 0,5 micrones. En otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tiene un

diámetro de difracción láser inferior a alrededor de 0,5 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tiene un diámetro de difracción láser inferior a alrededor de 1 micrón. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1,5 micrones. En otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tiene un diámetro de difracción láser inferior a alrededor de 1,5 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones. En otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tiene un diámetro de difracción láser inferior a alrededor de 2 micrones.

En formas de realización adicionales de la invención, alrededor del 98% de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 0,5 micrones. En otras formas de realización de la invención, alrededor del 98% de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En aún otras formas de realización de la invención, alrededor del 98% de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1,5 micrones. En otras formas de realización más de la invención, alrededor del 98% de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 100 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 75 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 60 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 50 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 40

micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 30 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 20 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 15 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones, entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 60 micrones, entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones, entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 30 micrones, entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 50 micrones, o entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 9 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) igual a alrededor de 4 micrones, alrededor de 5 micrones, alrededor de 6 micrones, alrededor de 7 micrones, alrededor de 8 micrones, alrededor de 9 micrones, alrededor de 10 micrones, alrededor de 11 micrones, alrededor de 12 micrones, alrededor de 13 micrones, alrededor de 14 micrones, alrededor de 15 micrones, alrededor de 16 micrones, alrededor de 17 micrones, alrededor de 18 micrones, alrededor de 19 micrones, alrededor de 20 micrones, alrededor de 25 micrones, alrededor de 30 micrones, alrededor de 35 micrones, alrededor de 40 micrones, alrededor de 45 micrones, alrededor de 50 micrones, alrededor de 55 micrones, alrededor de 60 micrones, alrededor de 65 micrones, alrededor de 70 micrones, alrededor de 75 micrones, alrededor de 80 micrones, alrededor de 85 micrones, alrededor de 90 micrones, alrededor de 95 micrones, alrededor de 100 micrones, alrededor de 105 micrones, alrededor de 110 micrones, alrededor de 115 micrones, o alrededor de 120 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 120 micrones. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 100 micrones. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 80 micrones. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 60 micrones. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 50 micrones. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 40 micrones. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 30 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a

alrededor de 25 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 18 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 16 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 14 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 11 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 9 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 7 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 5 micrones. En formas de realización particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 12–14 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–11 micrones. Incluso en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 7–9 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 6–8 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 6–7 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 3–6 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 25 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 20 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 15 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 10 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 8 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 7 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 6 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 5 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 4 micrones, entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 10 micrones, entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 15 micrones, entre alrededor de 7 micrones y alrededor de 10 micrones, entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 10 micrones, o entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 16 micrones. En otras formas

de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(50) igual a alrededor de 2 micrones, 3 micrones, 4 micrones, alrededor de 5 micrones, alrededor de 6 micrones, alrededor de 7 micrones, alrededor de 8 micrones, alrededor de 9 micrones, alrededor de 10 micrones, alrededor de 11 micrones, alrededor de 12 micrones, alrededor de 13 micrones, alrededor de 14 micrones, alrededor de 15 micrones, alrededor de 16 micrones, alrededor de 17 micrones, alrededor de 18 micrones, alrededor de 19 micrones, alrededor de 20 micrones, alrededor de 25 micrones, alrededor de 30 micrones, o alrededor de 35 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 9 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 7 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 6 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 5 micrones. En formas de realización particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 4 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 3 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre alrededor de 3–5 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre alrededor de 3–4 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre alrededor de 2–3 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(10) de no más de alrededor de 3 micrones, alrededor de 2 micrones, o alrededor de 1 micrón. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) superior o igual a alrededor de 2 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre alrededor de 1,5 micrones y alrededor de 2,5 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 2 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre alrededor de 1,0 micrones y alrededor de 1,5 micrones. Incluso en

otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) de alrededor de 2 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) de alrededor de 1,5 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 25 micrones y un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 9 micrones. En formas de realización particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 16 micrones y un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 6 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 11 micrones y un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 5 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 9 micrones y un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 4 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) inferior o igual a alrededor de 8 micrones y un LD Dv(50) inferior o igual a alrededor de 4 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones y un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–11 micrones y un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones. En formas de realización particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 12–14 micrones y un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 6–8 micrones y un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En aún otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización de la invención las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 2 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 2–3 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–11 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 2–3 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 12–14 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 2–3 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 6–9 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 1–2 micrones. En formas de realización adicionales de la invención las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En aún otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización de la invención las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 2 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 2–3 micrones, y las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 2–3 micrones, y por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 1 micrón. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 110 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 30 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 1.5 micrones y alrededor de 3 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre

alrededor de 2–3 micrones, y las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 9–14 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 4–6 micrones, y un LD Dv(10) entre alrededor de 2–3 micrones, y por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 2 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 6–9 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones, un LD Dv(10) entre alrededor de 1–2 micrones, y las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 0,5 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre alrededor de 6–9 micrones, un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones, un LD Dv(10) entre alrededor de 1–2 micrones, y por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 0,5 micrones. En formas de realización adicionales de la invención las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 1 micrón. En aún otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 1 micrón. En otras formas de realización de la invención las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser superior o igual a alrededor de 2 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, por lo menos una porción de las partículas de fulvestrant tienen un diámetro de difracción láser de menos de alrededor de 2 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 25 micrones, entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 15 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones, entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 8 micrones, entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 7 micrones, o entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 10 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(10) igual a alrededor de 1 micrón, alrededor de 2 micrones, alrededor de 3 micrones, alrededor de 4 micrones, alrededor de 5 micrones, alrededor de 6 micrones, alrededor de 7

micrones, alrededor de 8 micrones, alrededor de 9 micrones, alrededor de 10 micrones, alrededor de 11 micrones, alrededor de 12 micrones, alrededor de 13 micrones, alrededor de 14 micrones, alrededor de 15 micrones, alrededor de 16 micrones, alrededor de 17 micrones, alrededor de 18 micrones, alrededor de 19 micrones, alrededor de 20 micrones, alrededor de 21 micrones, alrededor de 22 micrones, alrededor de 23 micrones, alrededor de 24 micrones, o alrededor de 25 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones, entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 50 micrones, entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones, entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones, entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 50 micrones, entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 40 micrones, entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 30 micrones, entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 20 micrones, entre alrededor de 15 micrones y alrededor de 30 micrones, entre alrededor de 15 micrones y alrededor de 25 micrones, entre alrededor de 15 micrones y alrededor de 20 micrones, o entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 15 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(50) igual a alrededor de 5 micrones, alrededor de 6 micrones, alrededor de 7 micrones, alrededor de 8 micrones, alrededor de 9 micrones, alrededor de 10 micrones, alrededor de 11 micrones, alrededor de 12 micrones, alrededor de 13 micrones, alrededor de 14 micrones, alrededor de 15 micrones, alrededor de 16 micrones, alrededor de 17 micrones, alrededor de 18 micrones, alrededor de 19 micrones, alrededor de 20 micrones, alrededor de 21 micrones, alrededor de 22 micrones, alrededor de 23 micrones, alrededor de 24 micrones, alrededor de 25 micrones, alrededor de 30 micrones, alrededor de 35 micrones, alrededor de 40 micrones, alrededor de 45 micrones, alrededor de 50 micrones, alrededor de 55 micrones, o alrededor de 60 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones, entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 150 micrones, entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 125 micrones, entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 100 micrones, entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 75 micrones, entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 50 micrones, entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 40 micrones, entre alrededor de 25

micrones y alrededor de 35 micrones, entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 90 micrones, entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 75 micrones, entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 50 micrones, entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 45 micrones, entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 100 micrones, entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 75 micrones, o entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 40 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(90) igual a alrededor de 10 micrones, alrededor de 15 micrones, alrededor de 20 micrones, alrededor de 25 micrones, alrededor de 30 micrones, alrededor de 35 micrones, alrededor de 40 micrones, alrededor de 45 micrones, alrededor de 50 micrones, alrededor de 55 micrones, alrededor de 60 micrones, alrededor de 65 micrones, alrededor de 70 micrones, alrededor de 75 micrones, alrededor de 80 micrones, alrededor de 85 micrones, alrededor de 90 micrones, alrededor de 95 micrones, alrededor de 100 micrones, alrededor de 105 micrones, alrededor de 110 micrones, alrededor de 115 micrones, alrededor de 120 micrones, alrededor de 125 micrones, alrededor de 130 micrones, alrededor de 135 micrones, alrededor de 140 micrones, alrededor de 145 micrones, alrededor de 150 micrones, alrededor de 155 micrones, alrededor de 160 micrones, alrededor de 165 micrones, alrededor de 170 micrones, alrededor de 175 micrones, o alrededor de 200 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 90 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 35 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 60 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 25 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 35 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 20 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 100 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 50 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor

de 50 micrones y alrededor de 100 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 50 micrones, un CE Dv(10) entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 8 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 75 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 40 micrones, un CE Dv(10) entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 10 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 60 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 50 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones. En aún otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 40 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 35 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones. Aún en otras formas de realización de la invención, las partículas tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones, un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones, y un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 20 micrones, entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 15 micrones, entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 12 micrones, entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 12 micrones, entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 11 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones, entre alrededor de 4

micrones y alrededor de 7 micrones, o entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 6 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(90) igual a alrededor de 4 micrones, alrededor de 5 micrones, alrededor de 6 micrones, alrededor de 7 micrones, alrededor de 8 micrones, alrededor de 9 micrones, alrededor de 10 micrones, alrededor de 11 micrones, alrededor de 12 micrones, alrededor de 13 micrones, alrededor de 14 micrones, alrededor de 15 micrones, alrededor de 16 micrones, alrededor de 17 micrones, alrededor de 18 micrones, alrededor de 19 micrones, o alrededor de 20 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(50) entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 10,0 micrones, entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 8,0 micrones, entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 6,0 micrones, entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 5,0 micrones, entre alrededor de 3,0 micrones y alrededor de 5,0 micrones, entre alrededor de 3,5 micrones y alrededor de 4,5 micrones, entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 4,0 micrones, entre alrededor de 2,5 micrones y alrededor de 4,5 micrones, o entre alrededor de 2,5 micrones y alrededor de 3,5 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(50) igual a alrededor de 2,0 micrones, alrededor de 2,5 micrones, alrededor de 3,0 micrones, alrededor de 3,5 micrones, alrededor de 4,0 micrones, alrededor de 4,5 micrones, alrededor de 5,0 micrones, alrededor de 5,5 micrones, alrededor de 6,0 micrones, alrededor de 6,5 micrones, alrededor de 7,0 micrones, alrededor de 7,5 micrones, alrededor de 8,0 micrones, alrededor de 8,5 micrones, alrededor de 9,0 micrones, alrededor de 9,5 micrones, or alrededor de 10,0 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(10) entre alrededor de 0,5 micrones y alrededor de 2,0 micrones, entre alrededor de 0,5 micrones y alrededor de 1,5 micrones, entre alrededor de 1,0 micrones y alrededor de 1,5 micrones, entre alrededor de 0,8 micrones y alrededor de 1,2 micrones, entre alrededor de 0,9 micrones y alrededor de 1,1 micrones, o entre alrededor de 0,5 micrones y alrededor de 1,0 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(10) igual a alrededor de 0,5, alrededor de 0,6, alrededor de 0,7, alrededor de 0,8, alrededor de 0,9, alrededor de 1,0, alrededor de 1,1, alrededor de 1,2, alrededor de 1,3,

alrededor de 1,4, alrededor de 1,5, alrededor de 1,6, alrededor de 1,7, alrededor de 1,8, alrededor de 1,9, o alrededor de 2,0 micrones.

En ciertas formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 20 micrones, un CE Dn(50) entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 10,0 micrones, y un CE Dn(10) entre alrededor de 0,5 micrones y alrededor de 2,0 micrones. En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(90) entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 12 micrones, un CE Dn(50) entre alrededor de 2,0 micrones y alrededor de 6,0 micrones, y un CE Dn(10) entre alrededor de 0,5 micrones y alrededor de 1,5 micrones. En formas de realización adicionales de la invención, las partículas de fulvestrant tienen un CE Dn(90) entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 1 micrón, un CE Dn(50) entre alrededor de 3,0 micrones y alrededor de 5,0 micrones, y un CE Dn(10) entre alrededor de 0,8 micrones y alrededor de 1,2 micrones.

C. Métodos de preparación.

En ciertas formas de realización de la invención, las formulaciones de la invención pueden prepararse a partir de fulvestrant comercialmente disponible que tiene diferentes distribuciones de tamaño de partícula, tales como, por ejemplo, fulvestrant micronizado, recristalizado, o una de sus combinaciones. En formas de realización adicionales de la invención, las formulaciones se preparan con fulvestrant esterilizado, disponible comercialmente. En formas de realización particulares, el fulvestrant disponible comercialmente se usa en las formulaciones de la presente invención sin procesamiento adicional para la reducción de tamaño.

En otras formas de realización de la invención, las partículas de fulvestrant adecuadas para el uso en formulaciones de la invención pueden prepararse a partir de fulvestrant comercialmente disponible mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Los métodos adecuados incluyen, sin limitación, técnicas de reducción de tamaño tales como molienda, trituración, partido, compresión, desgaste, mezclado de bajo corte, mezclado de alto corte, homogeneización a alta presión, liofilización, precipitación o combinaciones de las anteriores.

Las distribuciones de tamaño de partícula deseadas para partículas fulvestrant se pueden lograr mediante etapas de procesamiento en una o más etapas de preparación de la formulación. En algunas formas de realización, la distribución de tamaño de partícula deseada puede formarse procesando el material fulvestrant antes de la suspensión en medio, mediante técnicas que se describen más detalladamente en otra parte en este documento. En otras formas de realización, la distribución de tamaño de partícula deseada puede formarse mediante el procesamiento después de la suspensión en medios, mediante técnicas descriptas más detalladamente en otra parte en este documento, que incluyen, entre otras, la mezcla de alto corte y la homogeneización a alta presión. En otras formas de realización más, la distribución de tamaño de partícula deseada puede formarse mediante una combinación del procesamiento antes y después de la suspensión en medio.

Las técnicas de molienda adecuadas incluyen, entre otras, molienda en seco, molienda en húmedo y molienda criogénica. Las máquinas de molienda adecuadas incluyen molinos de bolas, molinos de guijarros, molinos de barras, molinos de rodillos, molinos coloidales, molinos de impacto y molinos de chorro. En ciertas formas de realización de la invención, las partículas pueden reducirse de tamaño en presencia de uno o más excipientes o estabilizadores, tales como, sin limitación, tensioactivos, polímeros, electrolitos y no electrolitos, y mezclas de los anteriores. Alternativamente, las partículas pueden ponerse en contacto con uno o más excipientes o estabilizadores después de que se reducen de tamaño.

En ciertas formas de realización de la invención, las formulaciones pueden prepararse a partir de un fulvestrant comercialmente disponible no molido, reduciendo el tamaño de partícula de fulvestrant por medio de la mezcla de alto corte. En otras formas de realización adicionales de la invención, las formulaciones pueden prepararse a partir de un fulvestrant no molido, disponible comercialmente, reduciendo el tamaño de partícula de fulvestrant con una mezcla de alto corte seguida de una homogeneización a alta presión.

En ciertas formas de realización de la invención, las formulaciones pueden prepararse a partir de fulvestrant micronizado disponible comercialmente reduciendo el tamaño de partícula de fulvestrant micronizado con mezcla de alto corte ("HSM", conforme a sus siglas en inglés). En otras formas de realización adicionales de la invención, las formulaciones pueden prepararse a partir de un fulvestrant disponible comercialmente no molido reduciendo el

tamaño de partícula de fulvestrant con una mezcla de alto corte seguida de una homogeneización a alta presión ("HPH", conforme a sus siglas en inglés).

En algunas formas de realización de la invención, las formulaciones se pueden preparar usando homogeneización a alta presión. En formas de realización adicionales de la invención, el proceso de homogeneización a alta presión reduce el tamaño de partícula al someter la población de partículas a uno o más de cavitación, corte e impacto dentro de una cámara de homogeneización bajo presiones operativas de alrededor de 34,4 MPa (5000 psi) a alrededor de 310,2 MPa (45.000 psi), por ejemplo, alrededor de 34,4; 68,9; 103,4; 137,8; 172,3; 206,8; 241,3; 275,7; o alrededor de 310,2 MPa (5000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000 o alrededor de 45.000 psi). En otras formas de realización adicionales de la invención, el proceso de homogeneización a alta presión se realiza a alrededor de 275,7 MPa (40.000 psi) En algunas formas de realización de la invención, el proceso de homogeneización a alta presión se realiza a presiones operativas de alrededor de 103,4 MPa (15.000 psi) a alrededor de 137,8 MPa (20.000 psi). En formas de realización adicionales, las formulaciones pueden prepararse pasando la suspensión de formulación a través de una cámara de homogeneización bajo presiones operativas durante uno o más pases, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, o 50 pases.

En las Figuras y en la memoria descriptiva, se hace referencia a formulaciones ejemplares y procesos para preparar formulaciones ejemplares. Algunos procesos de preparación ejemplares se identifican con identificadores de referencia alfanuméricos, como "Proceso A1", "Proceso A2", etc. Algunas formulaciones ejemplares pueden compartir concentraciones idénticas de componentes constituyentes (mg/ml), pero pueden variar en sus propiedades debido a los diferentes procesos de preparación, almacenamiento o manipulación, que pueden producir diferentes distribuciones de tamaño de partícula debido a una mayor o menor reducción de tamaño, mayor o menor agregación o aglomeración, o ambos, durante el procesamiento, almacenamiento o la manipulación.

Métodos de formación de suspensiones de fulvestrant acuosas.

En algunas formas de realización de la invención, los métodos para formar una suspensión acuosa de fulvestrant comprenden mezclar un medio acuoso y por lo menos un

estabilizador para formar un vehículo de suspensión, agregar una cantidad de fulvestrant al vehículo de suspensión y dispersar el fulvestrant en el vehículo de suspensión para formar la suspensión acuosa de fulvestrant. En formas de realización adicionales, estos métodos pueden comprender además homogeneizar la suspensión acuosa de fulvestrant. En otras formas de realización adicionales, los métodos, con o sin la etapa de homogeneización, pueden comprender además concentrar la suspensión de fulvestrant separando la suspensión por fases y eliminando una porción del sobrenadante. En particulares formas de realización adicionales, después de la etapa de concentración, los métodos pueden comprender además agregar uno o más electrolitos, no electrolitos, agentes tamponantes o polímeros reticulados a la suspensión de fulvestrant acuosa homogeneizada y mezclar los uno o más electrolitos, no electrolitos, agentes tamponantes, o polímeros reticulados en la suspensión. En algunas formas de realización de la invención, los métodos comprenden una etapa de dispersión realizada usando una mezcla de alto corte, una etapa de homogeneización realizada usando una homogeneización a alta presión, o tanto una etapa de dispersión realizada usando una mezcla de alto corte, como una etapa de homogeneización realizada usando una homogeneización a alta presión.

En formas de realización adicionales de la invención que incluyen uno o más estabilizadores, uno o más estabilizadores pueden incorporarse en las formulaciones en una o más etapas de los métodos de formación de las formulaciones. En algunas formas de realización, por lo menos una porción o todos los estabilizadores de una formulación se agregan a un medio acuoso junto con una cantidad de fulvestrant antes de algunas o de todas las etapas de mezcla, homogeneización o eliminación de sobrenadantes. En otras formas de realización más, por lo menos una porción o la totalidad de los uno o más estabilizadores de una formulación se agregan a las suspensiones de fulvestrant después de que se hayan completado algunas o todas las etapas de mezcla, homogeneización o eliminación de sobrenadantes. En formas de realización adicionales, por lo menos una porción o todo el surfactante y los estabilizadores poliméricos de las formulaciones se combinan con el medio acuoso y fulvestrant antes de algunas o todas las etapas de mezcla, homogeneización o remoción del sobrenadante, y por lo menos una porción o la totalidad de los electrolitos, no electrolitos, agentes tamponantes y polímeros reticulados de las formulaciones se agregan a la

suspensión después de algunas o todas las etapas de mezcla, homogeneización o eliminación de sobrenadantes.

Las partículas de fulvestrant descritas en el presente documento pueden prepararse en un método que comprende las etapas de dispersar partículas de fulvestrant en un medio de suspensión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula de fulvestrant al tamaño deseado.

En formas de realización adicionales de la invención, un solvente, tal como agua, presente en una formulación puede eliminarse mediante técnicas apropiadas conocidas en la técnica, tales como liofilización o secado por pulverización, para formar una formulación seca adecuada para su posterior reconstitución. La liofilización se puede usar para producir una torta liofilizada (lio). La formulación seca puede reconstituirse nuevamente en una suspensión líquida usando un diluyente apropiado. Se pueden usar diferentes volúmenes de diluyente para producir suspensiones reconstituidas con diferentes concentraciones de fulvestrant según sea necesario. El diluyente puede ser acuoso en general, pero puede comprender además un solvente orgánico y/o cualquier excipiente como se describe en otra parte en este documento.

En algunas formas de realización de la invención, se puede omitir de la suspensión por lo menos una porción de los componentes de la formulación distintos del fulvestrant, e incorporarse como parte del diluyente e introducirse en la suspensión con la reconstitución por el diluyente para llegar a la formulación final. En formas de realización adicionales, las suspensiones pueden ser preparadas con concentraciones más altas o más bajas de componentes constituyentes, que las deseadas en las formulaciones para administración, formadas en formulaciones secas y colocadas en viales en cantidades apropiadas de formulación seca para lograr cantidades de dosis objetivo de fulvestrant por vial para la posterior reconstitución de diluyente a fin de formar la formulación deseada para administración.

Algunos métodos ejemplares de preparación de composiciones farmacéuticas secas se representan esquemáticamente en la FIG. 15.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas secas pueden prepararse usando un proceso aséptico o esterilizarse finalmente mediante una técnica de esterilización compatible, tal como, sin limitación, la radiación gamma. Cuando se utiliza un polímero como excipiente en la composición farmacéutica, dicho

polímero, tal como la celulosa microcristalina (CMC) o sus sales, incluida la CMC sódica, puede esterilizarse en autoclave en una solución y luego combinarse con el resto de la composición farmacéutica que se prepara asépticamente o se esteriliza terminalmente.

Algunos aspectos de las formas de realización ejemplares de los métodos de preparación de la invención se muestran en las Tablas 4–7 y 23–27 y en las Figs. 4–12 y 15, que describen aspectos de los métodos de preparación para formulaciones de fulvestrant ejemplares.

TABLA 23

Formulación objetivo (mg/ml)	B	E	I	J	K	L
Fulvestrant	50	50	50	50	50	100
Polisorbato 80	5	5	5	5	5	5
PVP 12K	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
NaCl	—	—	9	9	9	9
Tampón de fosfato	—	—	—	10 mM	10 mM	10 mM
WFI	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a volumen
API inicial (PSD mediante difracción láser)	API no molido L D Dv90: 780	API no molido L D Dv90: 780 micrones	API no molido L D Dv90: 780 micrones	API no molido L D Dv90: 1890 micrones	API no molido L D Dv90: 1890 micrones	API no molido L D Dv90: 1890 micrones
Proceso de fabricación	Reducción de tamaño API por HSM	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH, luego, adición de sal subsiguiente	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH en presencia de sales	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH en presencia de sales, luego, HSM adicional	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH en presencia de sales
Objetivos finales del proceso (PSD mediante difracción láser)	L D Dv90: 143 micrones HSM: Total 15 min a ~20.000 rpm	Total 15 min HSM a ~20.000 rpm (L D Dv90: <~80 micrones) HPH: 15 pases en flujo inverso a través de boquilla z5 a ~206,8 MPa (~30.000 psi) L D Dv90: 11,1 micrones	Total 42 min HSM a ~20.000 rpm (L D Dv90: <~40 micrones) L D Dv90: 12,6 micrones HPH: 30 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a ~275,7 MPa (~40.000 psi)	Total 45 min HSM a ~25.000 rpm (L D Dv90: <~50 micrones) L D Dv90: 11,8 micrones HPH: 3 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a ~275,7 MPa (~40.000 psi)	Total 45 min HSM a ~25.000 rpm (L D Dv90: <~50 micrones) L D Dv90: 4,7 micrones HPH: 12 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi) a L D Dv90: ~8 micrones, luego 5 min adicionales HSM a ~172,3 MPa (~25.000 rpm)	Total 25 min HSM a ~25.000 rpm (L D Dv90: <~80 micrones) L D Dv90: 13,8 micrones HPH: 15 pases en flujo paralelo a través de boquilla z8 a ~206,8 MPa (~30.000 psi)

TABLA 24

Formulación objetivo (mg/ml)	L3F	L6	F003a	F003b	F004a	F003e
Fulvestrant	100	100	100	100	100	100
Polisorbato 80	5	5	5	5	5	5
PVP 12K	0,8	0,8	—	—	—	—
NaCl	9	9	—	—	—	—
Tampón de fosfato	10 mM	10 mM	—	—	9	—
Dextrosa	—	—	50	50	—	50
WFI	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a volumen
API inicial (PSD mediante difracción láser)	API no molido	API no molido LDDv90:	API no molido LDDv90: 240 micrones	API no molido LDDv90: 240 micrones	API no molido LDDv90: 240 micrones	API molido por chorro
Proceso de fabricación	Reducción de tamaño API por HSM	Reducción de tamaño API por HSM	Reducción de tamaño API por HSM (F001e), luego subsiguiente adición de dextrosa	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH, luego subsiguiente adición de dextrosa	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH, luego subsiguiente adición de NaCl	Tamaño API dispersado por HSM y sonicación/torbellino
Objetivos finales del proceso (PSD mediante difracción láser)	LDDv90: 14,7 micrones y LDDv50: 5,9 micrones HSM: Total >120 min a ~25.000–30.000 rpm	LDDv90: 17,6 micrones y LDDv50: 6,9 micrones HSM: Total >120 min a ~25.000–30.000 rpm	LDDv90: 13,6 micrones y LDDv50: 5,7 micrones HSM: Total 60–120 min a ~25.000 rpm antes de adición de dextrosa a LDDv90:13,0 micrones	Total 15 min HSM a ~25.000 rpm a LDDv90:<~40 micrones objetivo LDDv90: 15,1 micrones HPH: 15 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi) antes de adición de dextrosa a LDDv90: 12,1 micrones pH = 7,3	Total 15 min HSM a ~25.000 rpm a LDDv90:<~40 micrones objetivo LDDv90: 15,1 micrones HPH: 15 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi) antes de adición de NaCl a LDDv90: 12,2 micrones pH = 7,5	LDDv90: 12,2 micrones HSM: Total 5 min a ~25.000 rpm a LDDv90: 12,6 micrones por sonicación/torbellino

TABLA 25

Formulación objetivo (mg/ml)	F003k2	F003k3	F003l	F005a2
Fulvestrant	100	100	100	100
Polisorbato	5	5	5	5
Dextrosa	50	50	50	–
Manitol	–	–	–	50
WFI	c. s. a	c. s. a	c. s. a volumen	c. s. a volumen
API inicial (PSD mediante difracción láser)	API Molino chorro L D Dv90: 7–8 micrones	API Molino chorro L D Dv90: 7–8 micrones	API Molino chorro L D Dv90: 7–13 micrones	API no molido L D Dv90: 240 micrones
Proceso de fabricación	API dispersado por HSM, luego adición subsiguiente de dextrosa	API dispersado por HSM, luego reducción de tamaño por HPH en presencia de dextrosa	API dispersado por HSM (F003i, f, j). Suspensión liofilizada, reconstituida y luego compuesta	Reducción de tamaño API por HSM (F001e), luego adición de manitol. Suspensión liofilizada, reconstituida y luego compuesta
Objetivos finales del proceso (PSD mediante difracción láser)	L D Dv90: 6,7 micrones después de adición de dextrosa HSM: Total 5 min a ~25.000 rpm	Total 5 min HSM a ~25.000 rpm (Dv90: 9,2 micrones) para dispersión del API L D Dv90: 13,3 micrones HPH: 9 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi); dextrosa co–procesada	Total 5 min HSM a ~25.000 rpm para dispersión de cada lote de API individual F003i, f, j antes de liofilización, L D Dv90: 7,0, 12,9, 7,3 micrones Después de reconstitución, L D Dv90: 121, 113, 113 micrones. Compuesto F0031, L D Dv90: 112 micrones	L D Dv90: 13,6 micrones y L D Dv50: 5,7 micrones HSM: Total 60–120 min a ~25.000 rpm antes de adición de manitol a L D Dv90: 13,2 micrones (F005a) Después de liofilización, reconstitución, compuesto F005a2, Dv90: 18,4 micrones

TABLA 26

Formulación objetivo (mg/ml)	F005b1	F005c2	F005c3	F005d1	F015a1	F015a3
Fulvestrant	100	100	100	100	100	100
Polisorbato 80	5	5	5	5	25	25
Manitol	50	50	50	50	50	50
WFI	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a volumen
API inicial (PSD mediante difracción láser)	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones
Proceso de fabricación	API dispersado por HSM en presencia de manitol	API dispersado por HSM luego reducción de tamaño por HPH en presencia de manitol	F005c2 liofilizado	Reducción de tamaño API por HSM seguido de HPH, luego subsiguiente adición de manitol	API dispersado por HSM en presencia de manitol	F015a1 liofilizado
Objetivos finales del proceso (PSD mediante difracción láser)	LDDv90: 7,9 micrones HSM: Total 5 min a ~25.000 rpm	Total 5 min HSM a ~25.000 rpm para dispersión de API (LDDv90: ~7 micrones) A HPH con 15 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi) produjo LDDv90: 17,2 micrones pH = 7,1	Después de reconstitución, LDDv90: 112 micrones	A total 5 min HSM a ~25.000 rpm para dispersión de API LDDv90: ~7 micrones HPH con 15 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi) produjo Dv90: ~16 micrones (F001h4) LDDv90: 4,0 micrones después de adición de manitol pH = 7,1	LDDv90: 6,9 micrones HSM: Total 5 min a ~25.000 rpm	Después de reconstitución, LDDv90: 22,7 micrones

TABLA 27

Formulación objetivo (mg/ml)	F015a4	F017a1	F017a3	F005g4	F005g5
Fulvestrant	100	100	100	100	100
Polisorbato 80	25	15	15	5	5
Manitol	50	50	50	50	50
WFI	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a	c. s. a
API inicial (PSD mediante difracción láser)	Molino chorro API LDDv90: 7–8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7– 8 micrones	Molino chorro API LDDv90: 7– 8 micrones	API recristalizado LDDv90: 18 micrones	API recristalizado LDDv90: 18 micrones
Proceso de fabricación	F015a3 gamma irradiado a 35 kGy	API dispersado por HSM en presencia de manitol	Liofilizado, gamma irradiado (35 KGy) F017a1	API dispersado por HSM en presencia de manitol	Liofilizado F005g4
Objetivos finales del proceso (PSD mediante difracción láser)	Después de reconstitución, LDDv90: 22,7 micrones	LDDv90: 7,2 micrones HSM: Total 5 min a ~25.000 rpm	Después de reconstitución, LDDv90: 31,9 micrones	Total 5 min HSM a ~25.000 rpm para dispersión de API (LDDv90: ~20 micrones) LDDv90: ~10 micrones después de HPH con 9 pases en flujo paralelo a través de boquilla z5 a 275,7 MPa (~40.000 psi) Final LDDv90: 7,5 micrones después de concentración pH = 7,2	

D. Farmacocinética.

En ciertas formas de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas son bioequivalentes a la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™. Los parámetros de PK de dosis única en pacientes posmenopáusicas de cáncer de mama avanzado a las que se administró FASLODEX™ dosificado por vía intramuscular con 500 mg con una dosis adicional al día 15 se informan como, en la media geométrica y el coeficiente de variación (%), C_{max} 25,1 (35,3) ng/ml, C_{min} 16,3 (25,9) ng/ml, y AUC 11.400 (33,4) ng · h/ml.

En formas de realización adicionales de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la composición farmacéutica de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™. En otras formas de realización adicionales de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la composición farmacéutica de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™ en el estado de ayuno. En otras formas de realización adicionales de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la composición farmacéutica de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™ en el estado alimentado.

En otras formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la composición farmacéutica de la invención que tiene una concentración fulvestrant de 100 mg/ml están dentro del 80% al 125% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™. En aún otras formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la composición farmacéutica de la invención que tiene una concentración de fulvestrant de 100 mg/mL está dentro del 80% al 125% de la media relativa C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™ en el estado de ayuno.

En otras formas de realización más de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la composición farmacéutica de la invención que tiene una concentración fulvestrant de 100 mg/ml está dentro del 80% al 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™ en el estado alimentado.

En formas de realización particulares de la invención, la composición farmacéutica tiene los parámetros farmacocinéticos de dosis única y dosis múltiples mostrados en las Tablas 28 y 29. La Tabla 28 muestra parámetros farmacocinéticos para la dosificación de 500 mg de composiciones farmacéuticas de la divulgación. Para los datos etiquetados como "dosis única" en la Tabla 28, se muestran los datos de concentración plasmática sanguínea de fulvestrant para una dosis inicial de 500 mg, con una dosis adicional de 500 mg administrada el día 15. Para los datos etiquetados como "estado estacionario de dosis múltiple" en la Tabla 28, los datos de concentración plasmática sanguínea de fulvestrant se muestran para la medición en el mes 3, después de una dosis de 500 mg en los días 1, 15, 20, y una vez al mes a partir de entonces. La Tabla 29 muestra los parámetros farmacocinéticos para una dosificación única de 250 mg de composiciones farmacéuticas de la divulgación. En la Tabla 29, los datos se expresan como media geométrica (CV%), excepto para $T_{\max}$, que se muestra como un valor de la mediana con un rango indicado entre paréntesis.

Tabla 28

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$C_{\min}$ (ng/mL)	AUC (ng.h/ml)
Dosis única ¹	20,08–31,375	13,04–20,375	9120–14.250
Estado estacionario múltiples dosis ²	22,4–35,0	9,76–15,25	10.480–16.375

Tabla 29

	I	II	III	IV	V	VI	VII
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/l}$)	8,20 (63,8)	4,76 (68,1)	8,2	4–8,5	11,8 (6,6)	8,3 (8,8)	8–12
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/l}$)	2,62 (33,4)	2,38 (47,7)	2,6	2,0–3,0			
$T_{\max}$ (días)	6,97 (1,86– 7,95)	8,8 (6,97– 12,0)	7	6–9	4,2 (8,3)	4,6 (11,2)	4–5
AUC_{28} ($\mu\text{g}\cdot\text{día/l}$)	148 (45,3)	88,4 (47,3)	148	80–150	369 (4,1)	333 (3,0)	325–375

En formas de realización particulares, una dosis de alrededor 500 mg de una composición farmacéutica de fulvestrant de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™. En ciertas formas de realización, una dosis de menos de 500 mg de una composición farmacéutica fulvestrant de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™. En formas de realización adicionales, una dosis de alrededor de 400 a 450 mg de una composición farmacéutica de fulvestrant de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™. En otras formas de realización adicionales, una dosis de alrededor de 350 a 400 mg de una composición farmacéutica de fulvestrant de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™. En otras formas de realización adicionales, una dosis de alrededor de 300 a 350 mg de una composición farmacéutica fulvestrant de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™. Incluso en formas de realización adicionales, una dosis de alrededor de 250 a 300 mg de una composición farmacéutica fulvestrant de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX™.

En otras formas de realización de la invención, una dosis de 500 mg de una composición farmacéutica de la invención proporciona intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ dentro del 80% al 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de una dosis de 500 mg de FASLODEX™.

En otras formas de realización de la invención, una dosis de menos de 500 mg de una composición farmacéutica de la invención proporciona intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ dentro del 80% al 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de una dosis de 500 mg de FASLODEX™.

En algunas formas de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención pueden administrarse como una única inyección intramuscular, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro del 80% al 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant administradas como una única inyección intramuscular comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant. Aún en formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant administradas como una única inyección intramuscular comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en un volumen de inyección de alrededor de 3,0 ml a alrededor de 5,0 ml, alrededor de 3,5 ml a alrededor de 4,5 ml, o alrededor de 4,0 ml.

En ciertas formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, y la media relativa $C_{\max}$ de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es de menos del 80% de la media relativa $C_{\max}$ de FASLODEX™. Se cree que tales formas de realización pueden proporcionar beneficios al proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de exposición a fulvestrant a un sujeto, al tiempo que reduce el grado de uno o más efectos secundarios o toxicidades impulsados por $C_{\max}$, en comparación con el grado de efectos secundarios o

toxicidades experimentados por un sujeto al recibir una cantidad terapéuticamente efectiva de exposición a fulvestrant de una o más dosis de FASLODEX™.

En algunas formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, y la media relativa C_{max} de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es menos de 80%, menos de 75%, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 45%, o menos de 40% de la media relativa C_{max} de FASLODEX™. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant se administran como una única inyección intramuscular, y comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.

En aún otras formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, y la media relativa C_{max} de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es menos de 80%, menos de 75%, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 45%, o menos de 40% de la media relativa C_{max} de FASLODEX™ en el estado de ayuno. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant se administran como una única inyección intramuscular, y comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.

En aún otras formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, y la media relativa C_{max} de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es menos de 80%, menos de 75%, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 45%, o menos de 40% de la media relativa C_{max} de FASLODEX™ en el estado alimentado. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas

de fulvestrant se administran como una única inyección intramuscular y comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.

En algunas formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, y la media relativa C_{max} de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, dentro de alrededor de 45% a alrededor de 55%, dentro de alrededor de 55% a alrededor de 65%, dentro de alrededor de 65% a alrededor de 75%, dentro de alrededor de 50% a alrededor de 60%, dentro de alrededor de 60% a alrededor de 70%, o dentro de alrededor de 70% a alrededor de 80% de la media relativa C_{max} de FASLODEX™. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant se administran como una única inyección intramuscular y comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.

En aún otras formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, la media relativa C_{max} de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, dentro de alrededor de 45% a alrededor de 55%, dentro de alrededor de 55% a alrededor de 65%, dentro de alrededor de 65% a alrededor de 75%, dentro de alrededor de 50% a alrededor de 60%, dentro de alrededor de 60% a alrededor de 70%, o dentro de alrededor de 70% a alrededor de 80% de la media relativa C_{max} de FASLODEX™ en el estado de ayuno. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant se administran como una única inyección intramuscular y comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.

En aún otras formas de realización de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$, media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, o ambas, de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención están dentro del 80% al 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de FASLODEX™, y la media relativa C_{max} de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la invención es alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, dentro de alrededor de 45% a alrededor de 55%, dentro de alrededor de 55% a alrededor de 65%, dentro de alrededor de 65% a alrededor de 75%, dentro de alrededor de 50% a alrededor de 60%, dentro de alrededor de 60% a alrededor de 70%, o dentro de alrededor de 70% a alrededor de 80% de la media relativa C_{max} de FASLODEX™ en el estado alimentado. En formas de realización adicionales, dichas composiciones farmacéuticas de fulvestrant se administran como una única inyección intramuscular y comprenden una dosis de alrededor de 500 mg de fulvestrant en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.

E. Métodos de tratamiento

En formas de realización adicionales, la invención se dirige a métodos de tratamiento que comprenden la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant descritas en el presente documento a un paciente que lo necesita. En formas de realización particulares, la invención está dirigida a un método para tratar el cáncer de mama, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las composiciones farmacéuticas fulvestrant descritas en el presente documento. En ciertas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En otras formas de realización de la invención, el cáncer de mama es cáncer de mama positivo para el receptor hormonal (HR). En aún otras formas de realización de la invención, la invención está dirigida a un método para tratar el cáncer de mama positivo para el receptor hormonal (HR) en una mujer posmenopáusica, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas fulvestrant descritas en el presente documento. En otras formas de realización más, la invención se dirige a un método para tratar el cáncer de mama positivo para el receptor hormonal (HR) en una mujer posmenopáusica con progresión de la

enfermedad después de la terapia con antiestrógeno, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas fulvestrant descritas aquí. En otras formas de realización adicionales, la invención se dirige a un método para tratar el cáncer de mama avanzado o metastásico negativo para el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y positivo para HR en una mujer con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

En formas de realización particulares de la invención, una composición farmacéutica de fulvestrant como se describe en este documento se administra los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces. En formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces. En otras formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra en los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.

En ciertas formas de realización de la invención, una composición farmacéutica de fulvestrant como se describe en el presente documento se administra como una única inyección. En otras formas de realización de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una única inyección. En otras formas de realización más de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una sola inyección de 5 ml. En formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una única inyección de 4 ml. En otras formas de realización adicionales, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una única inyección de 3 ml. En aún otras formas de realización de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una única inyección. En formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una única inyección de 2,5 ml. En otras formas de realización

adicionales de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como una única inyección de 5 ml.

En formas de realización particulares de la invención, una composición farmacéutica de fulvestrant como se describe en el presente documento se administra como dos inyecciones. En formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como dos inyecciones. En otras formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como dos inyecciones de 5 ml. En otras formas de realización adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como dos inyecciones de 2 ml, dos inyecciones de 2,5 ml, dos inyecciones de 3 ml, dos inyecciones de 3,5 ml o dos inyecciones de 4 ml. En otras formas de realización de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como dos inyecciones. En otras formas de realización más de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de fulvestrant como se describe en este documento se administra como dos inyecciones de 2,5 ml.

Las composiciones farmacéuticas de fulvestrant descritas en el presente documento pueden administrarse solas, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se define en el presente documento. Se puede usar un agente terapéutico adicional para tratar uno o más síntomas centrales y/o comorbilidades asociadas con el cáncer en general, o el cáncer de mama, en particular. En un aspecto, el fulvestrant se formula (y se administra) con por lo menos un agente terapéutico como una dosis fija. En otro aspecto, fulvestrant se formula (y se administra) de manera separada de los uno o más agentes terapéuticos

Algunos ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con fulvestrant incluyen, entre otros, un inhibidor de la EGFR quinasa, un inhibidor de PDGFR quinasa, un inhibidor de FGFR quinasa, o cualquiera de los otros agentes citotóxicos, quimioterapéuticos, antihormonales, antiangiogénicos, antiproliferativos, proapoptóticos, anti-HER2, radiación o un radiofármaco, inhibidores de la transducción de señales u otros agentes o tratamientos contra el cáncer. Los ejemplos de agentes particulares que se pueden usar en

combinación con las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la divulgación incluyen palbociclib, letrozol, anastrozol, doxorrubicina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y 5-fluorouracilo. En otras formas de realización, los agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con fulvestrant incluyen, sin limitación, agentes o tratamientos para uno o más de dolor, náuseas, emesis, sofocos, estreñimiento y mareos.

Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse numerosos cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas de la divulgación, y que tales cambios y modificaciones pueden efectuarse sin apartarse del espíritu de la divulgación. Por lo tanto, se pretende que los siguientes ejemplos y las reivindicaciones adjuntas cubran todas dichas variaciones equivalentes que se encuentren dentro del verdadero espíritu y alcance de la divulgación.

Las divulgaciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citadas o descriptas en este documento se incorporan aquí como referencia, en su totalidad.

EJEMPLOS

EJEMPLO: Preparación de composiciones farmacéuticas de Fulvestrant/Variantes.

Algunas composiciones farmacéuticas de fulvestrant ejemplares se prepararon con concentraciones de 50 mg/ml y 100 mg/ml de fulvestrant en suspensiones acuosas. Las Tablas 1–20 muestran aspectos de las composiciones farmacéuticas y los métodos de preparación de algunas de las composiciones farmacéuticas, también denominadas formulaciones, variantes o lotes en las Tablas. Las Tablas 4–7 y 23–27 y las Figs. 4–12 y 15 muestran aspectos de los métodos de preparación utilizados para preparar algunas de las composiciones farmacéuticas.

Donde se indique en las Tablas y en las Figuras, las formulaciones B, E, I, J, K, L, L3F, L6, F003a, F003b, F003e, F004a, F003k2, F003k3, F005a2, F003l, F005b1, F015a1, F015a3, F005d1, F005c3, F005g5 evaluadas en los Estudios 1–3 a continuación se prepararon a través de una o más de las etapas de proceso de (1) mezcla de bajo corte, indicado en las Tablas 23–27 y en las Figs. 4–12 como etapas de “Mezcla” o “Mezcla con mezclador de torgellino”; (2) mezcla de alto corte, indicada como etapas “HSM” u “Homogeneizar”; (3) homogeneización a alta presión, indicada como etapas de “HPH” o “Proceso con Nano DeBee”; (4) concentración a través de la eliminación del sobrenadante; y (5) aplicación de sonicación. Cuando se indica, la eliminación del sobrenadante se realizó separando por fases la composición farmacéutica y

retirando la cantidad deseada de sobrenadante para concentrar las suspensiones a las concentraciones objetivo de fulvestrant, ya sea 50 mg/ml, ya sea 100 mg/ml, de acuerdo con la composición farmacéutica. Donde se indica, la separación de fases se realizó colocando durante la noche en un tubo centrífugo de vidrio transparente. También se pudo utilizar la aplicación de la centrífuga para la separación de fases.

El ingrediente farmacéutico activo Fulvestrant (que también se puede denominar "API" (ingrediente farmacéutico activo, conforme a sus siglas en inglés) en este documento y en las Tablas y Figuras) se obtuvo en formas no molidas, o en formas molidas, micronizadas o recrystalizadas, de proveedores comerciales. Las distribuciones de tamaño de partícula obtenidas para el API no molido variaron de un LD Dv (90) de alrededor de 240 micrones a un LD Dv (90) de alrededor de 2130 micrones. Las distribuciones de tamaño de partícula obtenidas para el API molido, micronizado y recrystalizado variaron de un LD Dv (90) de alrededor de 7 micrones a un LD Dv (90) de alrededor de 18 micrones. El API Fulvestrant se puede obtener en diversas distribuciones de tamaño de partícula de fuentes comerciales, y procesarse como se describe en otra parte del presente documento para lograr las distribuciones de tamaño de partícula deseadas. Las distribuciones de tamaño de partícula se pueden monitorear a lo largo de las etapas de procesamiento a través del análisis de muestras, como se describe en otra parte en este documento.

Donde se indique en las Tablas y en las Figuras, las formulaciones B, E, I, J, K, L, L3F, L6, F003a, F003b, F003e, F004a, F003k2, F003k3, F005a2, F003l, F005b1, F015a1, F015a3, F005d1, F005c3, F005g5 evaluadas en los Estudios 1–3 a continuación se prepararon mediante etapas de mezcla de alto corte (HSM). La preparación de formulaciones se puede realizar con un dispersador básico IKA T10 Basic Disperser, con una herramienta de dispersión IKA S10N–10G. A las velocidades indicadas (~ 20.000 a 30.000 rpm), la mezcla de fulvestrant y el vehículo de suspensión se procesaron en ciclos hasta que se alcanzó el tiempo total de procesamiento indicado. Entre cada ciclo, una formulación se agitó en torbellino a ~ 3000 rpm durante 30 segundos, y luego se sonicó durante 1 minuto para eliminar o reducir la espuma generada durante la mezcla de alto corte por el dispersador. Las formulaciones también se hicieron reposar cuando fue necesario entre ciclos a temperatura ambiente, para permitir que el dispersador se enfriara y evitar el sobrecalentamiento del producto y del equipo. La sonicación se realizó con un baño de ultrasonido Branson 3800 Ultrasonics Bath

(Branson Ultrasonics Corp., Danbury, CT) a una frecuencia de 40 kHz. También se pueden usar otros aparatos de mezcla y ultrasonido para lograr la mezcla y la distribución del tamaño de partícula deseadas.

En algunas formas de realización, se realizó una homogeneización a alta presión. En ciertas formas de realización, las etapas de homogeneización a alta presión (HPH) se realizaron con un homogeneizador de alta presión Nano DeBEE High Pressure Homogenizer (BEE International, South Easton, MA) en un sistema de equilibrio filtrado Labconco XPert Filtered Balance System (modelo 3950630) (Labconco, Kansas City, MO), con el portamuestras de 100 ml y la boquilla Z5 instalados en configuración de flujo paralelo en el homogeneizador de alta presión Nano DeBEE. El homogeneizador se cebó con agua de llenado hasta que la presión del proceso alcanzó la presión de procesamiento como se indica en las Tablas y en las Figuras. El agua se eliminó del sistema utilizando el émbolo para minimizar la dilución del lote con el agua de cebado residual. Aproximadamente ~ 50 ml de la suspensión para el procesamiento de HPH se cargaron desde la botella de vidrio Pyrex transparente de 50 ml en el homogeneizador de alta presión Nano DeBEE. El instrumento Nano DeBEE se ejecutó en modo continuo hasta que la presión alcanzó la presión de procesamiento objetivo indicada. Luego se procesó la suspensión el número indicado de pasadas a la presión de procesamiento. A fin de evitar perder el cebado del sistema y, en consecuencia, la presión de procesamiento, solo se procesaron y recolectaron de cada pasada un total de ~40 ml (8 golpes de ~ 5 ml por golpe) de la suspensión. La suspensión de 40 ml se cargó de nuevo en el depósito para que la suspensión se procesara en la siguiente pasada. Después de que se completó el procesamiento, se recogieron 40 ml de suspensión fina en una botella de vidrio Pyrex transparente de 100 ml, ejecutando un homogeneizador de alta presión Nano DeBEE hasta que no se extrajo por bombeo ninguna muestra. En ciertas formas de realización, la homogeneización a alta presión se realizó con otros aparatos a presiones de procesamiento que oscilaron entre alrededor de 34,4 MPa (5000 psi) y alrededor de 310,2 MPa (45.000 psi). También se pueden usar otros aparatos de homogeneización de alta presión para lograr las distribuciones de tamaño de partícula deseadas descritas en este documento.

Algunas formulaciones para el Estudio 3 a continuación se liofilizaron y se reconstituyeron con agua estéril para inyección, USP, antes de la administración, como se indica en el Ejemplo a continuación.

Las referencias a "Ensayo" se refieren a la medición por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de la concentración de fulvestrant de la composición farmacéutica en las etapas intermedias de procesamiento o en el resultado final según se preparó. Los resultados del "Ensayo" se proporcionan en mg/ml medidos absolutos, o como porcentaje (%) o (% LC), donde los porcentajes indican la concentración de fulvestrant en relación con la declaración de etiqueta de 50 mg/ml del producto FASLODEX™ disponible comercialmente. Las impurezas totales también se midieron y se proporcionan en las figuras como porcentaje por área (% a/a), donde se indica. La HPLC se realizó con Agilent Technologies Agilent 1260 Infinity Quaternary LC module G1311B (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). También se pueden usar otros aparatos de HPLC para analizar las concentraciones de fulvestrant.

En algunos aspectos, las distribuciones de tamaño de partícula y el tamaño de partícula se analizaron con el instrumento Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, Reino Unido), con una unidad de dispersión de muestra adjunta con una sonda de sonicación en línea para la dispersión de aglomerados antes del análisis por difracción láser.

En algunos aspectos, se analizaron las distribuciones de tamaño de partícula y el tamaño de partícula con el instrumento Malvern Morphologi G3 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, Reino Unido), para determinar los diámetros equivalentes circulares (CE) mediante captura y análisis de imágenes de microscopía.

Las mediciones de pH se obtuvieron a temperatura ambiente con un medidor de pH Thermo Scientific Orion Star A211 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA).

EJEMPLO: Estudio farmacocinético 1 de la administración intramuscular a perros hembras.

Las composiciones farmacéuticas de Fulvestrant B, E, I, J, K y L se prepararon como se describe en otra parte en este documento y en las Figuras. Se realizó un estudio preclínico para determinar la farmacocinética de las composiciones farmacéuticas después de una administración intramuscular única de 15,4 mg/kg a perras. La farmacocinética de 15,4 mg/kg de IM FASLODEX™ (inyección de fulvestrant, 250 mg/5 ml) también se determinó y se utilizó para la comparación con las tres composiciones farmacéuticas prototipo. La dosis de 15,4 mg/kg utilizada en este estudio es el equivalente canino, en mg/m^2 , de la dosis máxima

(500 mg) para uso humano, y se amplió la escala para el uso en caninos al dividir la dosis (sobre la base de un humano de 60 kg) por un factor de conversión de especie canina de 0,54.

Veinticuatro perros Beagle hembras con tratamientos previos fueron utilizados en el estudio. Los animales pesaban entre aproximadamente 5 y 10 kg. El bienestar de los animales para este estudio cumplió con la Ley de Bienestar de Animales del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, conforme a sus siglas en inglés) (9 Código de Regulaciones Federales (CFR, conforme a sus siglas en inglés), Partes 1, 2 y 3). Se siguió la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, Instituto de Recursos de Animales de Laboratorio, National Academy Press, Washington, D. C. La instalación mantuvo una declaración de Garantía de Bienestar Animal con los Institutos Nacionales de Salud, Oficina de Bienestar de Animales de Laboratorio.

Los artículos de prueba FASLODEX™ contenían una pequeña molécula que se usó tal como se recibió, y no se hizo ningún ajuste para la pureza, corrección de sal, etc. Los artículos de prueba FASLODEX™ se agitaron suavemente antes de la administración y el suministro de la dosis. La composición farmacéutica B, la composición farmacéutica E, la composición farmacéutica I, la composición farmacéutica J, la composición farmacéutica K y la composición farmacéutica L se almacenaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz antes del uso, y se agitaron suavemente antes de administrar y dosificar la dosis.

Los animales no estaban en ayunas antes de la dosificación. Cada animal recibió una sola dosis intramuscular (IM) de solo una de las composiciones farmacéuticas apropiadas del artículo de prueba como se describe en la siguiente tabla de diseño del estudio, Tabla 30. Las dosis IM se administraron con una aguja de 20 G mediante inyección en bolo en la misma masa muscular grande (utilizando la técnica de inyección de pista Z) en la extremidad posterior izquierda de cada animal. Se hicieron intentos de inyecciones uniformes entre animales [selección del sitio de la dosis (músculo), profundidad, etc.]. El pelo se recortó en el sitio de inyección antes de la dosificación. El lugar de la inyección se marcó después de la dosificación, y se marcó nuevamente según fue necesario durante todo el estudio. Las especificaciones para la administración de todas las dosis se registraron e informaron en el informe del estudio [que incluye, sin limitación, calibre/longitud de la aguja, el tamaño de la jeringa/tipo de barril con el fabricante y el número de pieza, la profundidad de inyección estimada en el músculo, la duración aproximada requerida para administrar la inyección; se

documentó cualquier resistencia sustancial (ya sea el flujo a través de la jeringa/aguja y/o hacia el músculo durante la administración)].

Tabla 30

Grupo	Artículo de prueba	Nro. de hembras	Composición farmacéutica concentración de Fulvestrant (mg/ml)	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (mL/kg)
1	FASLODEX TM	3	50	15,4	0,308
2	Composición farmacéutica B	3	50	15,4	0,308
3	Composición farmacéutica E	3	50	15,4	0,308
4	FASLODEX TM	3	50	15,4	0,308
5	Composición farmacéutica I	3	50	15,4	0,308
6	Composición farmacéutica J	3	50	15,4	0,308
7	Composición farmacéutica K	3	50	15,4	0,308
8	Composición farmacéutica L	3	100	15,4	0,154

Todos los animales se observaron por lo menos dos veces por día para establecer la morbilidad, mortalidad, la lesión y la disponibilidad de alimentos y agua. Se identificó cualquier animal con salud deficiente para el monitoreo adicional y la posible eutanasia.

Se recogieron muestras de sangre en diversos intervalos de tiempo, a fin de medir la concentración plasmática de fulvestrant. Las muestras de sangre para los Grupos 1–3 se recogieron previamente a la dosis y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 12 (el Día 1); y 24 (el Día 2), 48 (el Día 3), 120 (el Día 6), 192 (el Día 9), 264 (el Día 12), 336 (el Día 15), 384 (el Día 17), 456 (el Día 20), 528 (el Día 23), 600 (el Día 26) y 672 (el Día 29) horas después de la dosis. Las muestras de sangre para los Grupos 4–8 se recogieron previamente a la dosis y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 12 (el Día 1); y 24 (el Día 2), 48 (el Día 3), 72 (el Día 4), 96 (el Día 5), 120 (el Día 6), 192 (el Día 9), 264 (el Día 12), 336 (el Día 15), 384 (el Día 17), 528 (el Día 23) y 672 (el Día 29) horas después de la dosis.

Se tomaron muestras de sangre venosa completa de aproximadamente 2 ml cada una, de una vena periférica de todos los animales para determinar la exposición a fulvestrant. La sangre se recogió con anticoagulante de heparina sódica (tubo de vidrio, sin separador de gel). Todas las muestras de sangre se colocaron en hielo húmedo después de la recolección hasta que se centrifugaron. La sangre se centrifugó a 3500 rpm durante 7 minutos a una temperatura de 2 a 8°C. El plasma (mínimo de 0,8 ml de volumen) se separó de las células sanguíneas dentro de las 0,75 horas de la extracción de sangre, y se congeló. Las muestras de plasma se colocaron inicialmente en hielo seco antes de almacenarlas en el congelador apropiado (–60 a –90°C). Las muestras fueron transportadas en hielo seco para el análisis bioanalítico.

Se usó un método independiente del modelo para determinar los valores de $C_{\max}$ y AUC a partir de los datos de concentración plasmática de fulvestrant–tiempo. Los resultados se muestran en las Tablas 31–37 y las Figs. 1B, 2A, 2C y 3. La Tabla 31 muestra los datos farmacocinéticos de las dosificaciones de 15,4 mg/kg dosificadas nominalmente (sobre la base de la concentración objetivo de fulvestrant para cada composición farmacéutica). Se muestra un "% Ensayo " para las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la presente divulgación utilizadas en el estudio. El "% Ensayo" representa el porcentaje de equivalencia de la composición farmacéutica en particular en comparación con la concentración de fulvestrant de la declaración de etiqueta de FASLODEX™, donde los valores de "% Ensayo" fueron determinados mediante HPLC, las muestras de medición fueron tomadas antes y después de la dosis, con un valor seleccionado para la normalización. Los datos en las Tablas 32–37 se normalizan utilizando los valores del "% Ensayo" para comparar los resultados de PK en función de los mg/kg reales de fulvestrant administrados, asumiendo una escala lineal. Las Figs. 1B, 2A, 2C y 3 representan gráficos de la media de concentraciones plasmáticas de fulvestrant normalizadas a la dosis.

TABLA 31

Parámetros PK sobre la base de la dosis nominal 15,4 mg/kg					
Variante (Media geométrica de n como se indica)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC0–14d (hr*ng/mL)	AUC0–28d (hr*ng/mL)	Ensayo (%) (predosis medida)	Ensayo (%) (posdosis medida)

				Valor estrella usado para la normalización	
Faslodex (LW466, n=9)	35,0	7015	8917		
Faslodex (MB122, n=6)	45,7	7666	9306		
Faslodex (MB948, n=3)	32,0	7177	9018		
Faslodex (MC949, n=4)	36,9	8149	9817		
Faslodex (Todos, n=22)	37,5	7408	9195		
B (n=3)	8,7	1930	3250	100,0*	138,9
E (n=3)	29,1	5750	8380	93,4*	91,8
I (n=3)	41,5	8840	12300	95,6*	99,6
J (n=3)	44,8	5750	8100	87,6*	93,6
K (n=3)	69,7	7540	9630	84,6*	91,2
L (n=3)	63,9	8430	11000	94,1*	97,3
L3F (n=3)	22,6	5140	7130	83,8*	79,0
L6 (n=3)	24,7	6050	9360	113,9*	113,9
F003a (n=3)	27,7	5860	8610	95,0*	97,1
F003b (n=3)	32,5	7210	9650	96,3*	97,4
F003e (n=3)	28,5	6400	9080	100,6*	100,5
F004a (n=3)	31,7	4310	6190	99,8*	100,4
F003k2 (n=4)	33	3910	5960	97,8*	100,1
F003k3 (n=4)	26,8	5430	7060	99,6*	100,7
F005a2 (L, n=3)	19,7	4370	6840	—	93,2*
F003l (L, n=3)	25,1	5510	8680	—	99,2*
F005b1 (n=3)	49,7	9420	12100	100,2*	—
F015a1 (n=3)	63,6	4750	7120	103,8*	—
F015a3 (L, n=3)	34,4	3850	6000	—	98,6*
F005d1 (n=3)	37,9	7180	9910	100,5*	99,2
F005c3 (L, n=3)	17,7	3680	5820	95,2*	—

TABLA 32

Parámetros PK normalizados contra la dosis real

Variante (Media geométrica de n como se indica)	C _{max} (ng/mL por mg/kg)	AUC _{0-14d} (hr*ng/mL por mg/kg)	AUC _{0-28d} (hr*ng/mL por mg/kg)
---	------------------------------------	---	---

Faslodex (LW466, n=9)	2,3	456	579
Faslodex (MB122, n=6)	3,0	498	604
Faslodex (MB948, n=3)	2,1	466	586
Faslodex (MC949, n=4)	2,4	529	637
Faslodex (Todos, n=22)	2,4	481	597
B (n=3)	0,6	125	211
E (n=3)	2,0	400	583
I (n=3)	2,8	600	835
J (n=3)	3,3	426	600
K (n=3)	5,3	579	739
L (n=3)	4,4	582	759
L3F (n=3)	1,8	398	552
L6 (n=3)	1,4	345	534
F003a (n=3)	1,9	401	589
F003b (n=3)	2,2	486	651
F003e (n=3)	1,8	413	586
F004a (n=3)	2,1	280	403
F003k2 (n=4)	2,2	260	396
F003k3 (n=4)	1,7	354	460
F005a2 (L, n=3)	1,4	304	477
F003l (L, n=3)	1,6	361	568
F005b1 (n=3)	3,2	610	784
F015a1 (n=3)	4,0	297	445
F015a3 (L, n=3)	2,3	254	395
F005d1 (n=3)	2,4	464	640
F005c3 (L, n=3)	1,2	251	397

TABLA 33

Comparación de parámetros PK normalizados contra todos los lotes de Faslodex

Variante (Media geométrica de n como se indica)	Relación Cmax a Faslodex (%)	Relación AUC0–14d a Faslodex (%)	Relación AUC0–28d a Faslodex (%)
Faslodex (LW466, n=9)	93	95	97
Faslodex (MB122, n=6)	122	103	101
Faslodex (MB948, n=3)	85	97	98
Faslodex (MC949, n=4)	98	110	107
Faslodex (Todos, n=22)	100	100	100
B (n=3)	23	26	35
E (n=3)	83	83	98
I (n=3)	116	125	140
J (n=3)	136	89	101
K (n=3)	219	120	124
L (n=3)	181	121	127
L3F (n=3)	72	83	93
L6 (n=3)	58	72	89
F003a (n=3)	78	83	99
F003b (n=3)	90	101	109
F003e (n=3)	75	86	98
F004a (n=3)	85	58	67
F003k2 (n=4)	90	54	66
F003k3 (n=4)	72	74	77
F005a2 (L, n=3)	56	63	80
F003l (L, n=3)	67	75	95
F005b1 (n=3)	132	127	131
F015a1 (n=3)	163	62	75
F015a3 (L, n=3)	93	53	66
F005d1 (n=3)	100	96	107
F005c3 (L, n=3)	50	52	66

TABLA 34

Comparación de parámetros PK normalizados contra Faslodex lote LW466

Variante (Media geométrica de n como se indica)	Cmax relación a Faslodex (%)	AUC0–14d relación a Faslodex (%)	AUC0–28d relación a Faslodex (%)
Faslodex (LW466, n=9)	100	100	100
Faslodex (MB122, n=6)	131	109	104
Faslodex (MB948, n=3)	92	102	101
Faslodex (MC949, n=4)	106	116	110
Faslodex (Todos, n=22)	107	106	103
B (n=3)	25	28	36
E (n=3)	89	88	101
I (n=3)	124	132	144
J (n=3)	146	94	104
K (n=3)	236	127	128
L (n=3)	194	128	131
L3F (n=3)	77	87	95
L6 (n=3)	62	76	92
F003a (n=3)	83	88	102
F003b (n=3)	97	107	112
F003e (n=3)	81	91	101
F004a (n=3)	91	62	70
F003k2 (n=4)	97	57	68
F003k3 (n=4)	77	78	79
F005a2 (L, n=3)	60	67	82
F003l (L, n=3)	72	79	98
F005b1 (n=3)	142	134	135
F015a1 (n=3)	175	65	77
F015a3 (L, n=3)	100	56	68
F005d1 (n=3)	108	102	111
F005c3 (L, n=3)	53	55	69

TABLA 35

Comparación de parámetros PK normalizados contra Faslodex lote MB122

Variante (Media geométrica de n como se indica)	Cmax relación a Faslodex (%)	AUC0–14d relación a Faslodex (%)	AUC0–28d relación a Faslodex (%)
Faslodex (LW466, n=9)	76	92	96
Faslodex (MB122, n=6)	100	100	100
Faslodex (MB948, n=3)	70	94	97
Faslodex (MC949, n=4)	81	106	105
Faslodex (Todos, n=22)	82	97	99
B (n=3)	19	25	35
E (n=3)	68	80	96
I (n=3)	95	121	138
J (n=3)	112	86	99
K (n=3)	180	116	122
L (n=3)	148	117	126
L3F (n=3)	59	80	91
L6 (n=3)	47	69	88
F003a (n=3)	64	80	97
F003b (n=3)	74	98	108
F003e (n=3)	62	83	97
F004a (n=3)	69	56	67
F003k2 (n=4)	74	52	65
F003k3 (n=4)	59	71	76
F005a2 (L, n=3)	46	61	79
F003l (L, n=3)	55	72	94
F005b1 (n=3)	108	123	130
F015a1 (n=3)	134	60	74
F015a3 (L, n=3)	76	51	65
F005d1 (n=3)	82	93	106
F005c3 (L, n=3)	41	50	66

TABLA 36

Comparación de parámetros PK normalizados contra Faslodex lote MB948

Variante (Media geométrica de n como se indica)	Cmax relación a Faslodex (%)	AUC0–14d relación a Faslodex (%)	AUC0–28d relación a Faslodex (%)
Faslodex (LW466, n=9)	109	98	99
Faslodex (MB122, n=6)	143	107	103
Faslodex (MB948, n=3)	100	100	100
Faslodex (MC949, n=4)	115	114	109
Faslodex (Todos, n=22)	117	103	102
B (n=3)	27	27	36
E (n=3)	97	86	99
I (n=3)	136	129	143
J (n=3)	160	91	103
K (n=3)	257	124	126
L (n=3)	212	125	130
L3F (n=3)	84	85	94
L6 (n=3)	68	74	91
F003a (n=3)	91	86	100
F003b (n=3)	105	104	111
F003e (n=3)	89	89	100
F004a (n=3)	99	60	69
F003k2 (n=4)	105	56	68
F003k3 (n=4)	84	76	79
F005a2 (L, n=3)	66	65	81
F003l (L, n=3)	79	77	97
F005b1 (n=3)	155	131	134
F015a1 (n=3)	191	64	76
F015a3 (L, n=3)	109	54	67
F005d1 (n=3)	118	100	109
F005c3 (L, n=3)	58	54	68

TABLA 37

Comparación de parámetros PK normalizados contra Faslodex lote MB949

Variante (Media geométrica de n como se indica)	Cmax relación a Faslodex (%)	AUC0–14d relación a Faslodex (%)	AUC0–28d relación a Faslodex (%)
Faslodex (LW466, n=9)	95	86	91
Faslodex (MB122, n=6)	124	94	95
Faslodex (MB948, n=3)	87	88	92
Faslodex (MC949, n=4)	100	100	100
Faslodex (Todos, n=22)	102	91	94
B (n=3)	24	24	33
E (n=3)	84	76	91
I (n=3)	118	113	131
J (n=3)	139	81	94
K (n=3)	223	109	116
L (n=3)	184	110	119
L3F (n=3)	73	75	87
L6 (n=3)	59	65	84
F003a (n=3)	79	76	92
F003b (n=3)	91	92	102
F003e (n=3)	77	78	92
F004a (n=3)	86	53	63
F003k2 (n=4)	91	49	62
F003k3 (n=4)	73	67	72
F005a2 (L, n=3)	57	58	75
F003l (L, n=3)	69	68	89
F005b1 (n=3)	134	115	123
F015a1 (n=3)	166	56	70
F015a3 (L, n=3)	94	48	62
F005d1 (n=3)	102	88	100
F005c3 (L, n=3)	50	47	62

EJEMPLO: Estudio farmacocinético 2 de la administración intramuscular a perros hembras.

Las composiciones farmacéuticas Fulvestrant L3F y L6 se prepararon como se describe en otra parte en este documento y en las Figuras. Se realizó un estudio preclínico para determinar la farmacocinética de las composiciones farmacéuticas después de una administración intramuscular única de 15,4 mg/kg a perras. La farmacocinética de 15,4 mg/kg IM de FASLODEX™ (inyección de fulvestrant, 250 mg/5 ml) también se determinó y se utilizó para la comparación con las tres composiciones farmacéuticas prototipo. La dosis de 15,4 mg/kg utilizada en este estudio es el equivalente canino, en mg/m², de la dosis máxima (500 mg) para uso humano, y se amplió en escala para uso en caninos al dividir la dosis (sobre la base de un humano de 60 kg) por un factor de conversión de especie canina de 0,54.

Se utilizaron nueve perros Beagle hembras con tratamiento previo, en el estudio. Los animales pesaban entre aproximadamente 5 y 13 kg. El bienestar de los animales para este estudio cumplió con la Ley de Bienestar Animal del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) (9 Código de Regulaciones Federales (CFR), Partes 1, 2 y 3). Se siguió la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, Instituto de Recursos de Animales de Laboratorio, National Academy Press, Washington, D.C. La instalación mantuvo una declaración de Garantía de Bienestar Animal con los Institutos Nacionales de Salud, Oficina de Bienestar de Animales de Laboratorio.

Los artículos de prueba FASLODEX™ contenían una pequeña molécula que se usó tal como se recibió, y no se hizo ningún ajuste para la pureza, corrección de sal, etc. Los artículos de prueba FASLODEX™ se agitaron suavemente antes de la administración y el suministro de la dosis. Las composiciones farmacéuticas L3F y L6 se almacenaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz antes del uso, y se agitaron suavemente antes de la administración y del suministro de la dosis.

Tabla 38

Grupo de dosis	Artículo de prueba	Dosificación (mg/kg)	Conc. Fulvestrant (mg/ml)	Volumen de dosis (mL/kg)
1	FASLODEX™	15,4	50	0,308
2	Composición farmacéutica L3F	15,4	100	0,154
3	Composición farmacéutica L6	15,4	100	0,154

Los animales no estaban en ayunas antes de la dosificación. Cada animal recibió una sola dosis intramuscular (IM) de solo una de las composiciones farmacéuticas apropiadas del artículo de prueba como se describe en la siguiente tabla de diseño del estudio, Tabla 38. Las dosis IM se administraron con una aguja de 20 G mediante inyección en bolo en la misma masa muscular grande (utilizando la técnica de inyección de pista Z) en la extremidad posterior izquierda de cada animal. Se hicieron intentos de inyecciones uniformes entre animales [selección del sitio de la dosis (músculo), profundidad, etc.]. El pelo se recortó en el sitio de inyección antes de la dosificación. El lugar de la inyección se marcó después de la dosificación, y se volvió a marcar si fue necesario durante todo el estudio. Las especificaciones para la administración de todas las dosis se registraron e informaron en el informe del estudio [que incluye, sin limitación, el calibre/longitud de la aguja, el tamaño de la jeringa/tipo de barril con el fabricante y el número de pieza, la profundidad de inyección estimada en el músculo, la duración aproximada requerida para administrar la inyección; se documentó cualquier resistencia sustancial (ya sea el flujo a través de la jeringa/aguja y/o hacia el músculo durante la administración)].

Todos los animales se observaron por lo menos dos veces por día en cuanto a morbilidad, mortalidad, lesiones y disponibilidad de alimentos y agua. Cualquier animal con mala salud fue identificado para un mayor seguimiento y posible eutanasia.

Se tomaron muestras de sangre venosa completa de aproximadamente 2 ml cada una de una vena periférica de todos los animales para determinar la exposición al fulvestrant. Las muestras fueron recolectadas en los siguientes puntos de tiempo objetivo; predosis, 0,25, 0,5,1,2, 4, 8, 12, 24 (Día 2), 48 (Día 3), 72 (Día 4), 96 (Día 5), 120 (Día 6), 192 (Día 9), 264 (Día 12), 336 (Día 15), 384 (Día 17), 528 (Día 23) y 672 (Día 29) horas después de la

administración. La sangre se recogió con anticoagulante de heparina sódica (tubo de vidrio, sin separador de gel). Todas las muestras de sangre se colocaron en hielo húmedo después de la recolección hasta que se centrifugaron. La sangre se centrifugó a 3500 rpm durante 7 minutos a una temperatura de 2 a 8°C. El plasma (mínimo de 0,8 ml de volumen) se separó de las células sanguíneas dentro de las 0,75 horas de la extracción de sangre y se congeló. Las muestras de plasma se colocaron inicialmente en hielo seco antes de almacenarlas en el congelador apropiado (-60 a -90°C). Las muestras fueron transportadas en hielo seco para el análisis bioanalítico.

Se usó un método independiente del modelo para determinar los valores de C_{max} y AUC a partir de los datos de concentración plasmática de fulvestrant-tiempo. Los resultados se muestran en las Tablas 31-37 y en las Figs. 2A y 2C. La Tabla 31 muestra los datos farmacocinéticos de las dosis de 15,4 mg/kg dosificadas nominalmente (sobre la base de la concentración objetivo de fulvestrant para cada composición farmacéutica). Se muestra un "% Ensayo" para las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la presente divulgación utilizadas en el estudio. El "% Ensayo" representa el porcentaje de equivalencia de la composición farmacéutica particular en comparación con la concentración fulvestrant de la declaración de etiqueta de FASLODEX™, con los valores de "% Ensayo" determinados mediante HPLC, las muestras de medición tomadas antes y después de la dosis, con un valor seleccionado para la normalización. Los datos en las Tablas 32-37 se normalizan utilizando los valores de "% Ensayo" para comparar los resultados de PK en función de los mg/kg reales de fulvestrant administrados, asumiendo una escala lineal. Las Figs. 2A y 2C representan gráficas de la media de concentraciones plasmáticas de fulvestrant normalizadas a la dosis.

EJEMPLO: estudio farmacocinético 3 de la administración intramuscular e intravenosa a perros hembras.

Las formulaciones Fulvestrant F F003a, F003b, F004a, F003e, F003k2, F003k3, F005a2, F003l, F005b1, F015a1, F005d1, F005c3, F015a3, F005g5, Del-1S, Del-2S, F005H3, Lot 15, Lote 26, Lote 27, Lote 28, Lote 42, Lote 43, Lote 45, Lote 46, Lote 47 y Lote 48 se prepararon como se describe en otra parte en este documento y en las Figuras. En algunos casos, las formulaciones se prepararon utilizando diferentes procesos como se indica, a los que hace referencia por un identificador de proceso alfanumérico, como "Proceso A1",

"Proceso A2" y similares. Una composición farmacéutica de fulvestrant para inyección intravenosa, denominada lote FV-004/15M, se preparó como se describe a continuación. Se realizó un estudio preclínico para determinar la farmacocinética de las composiciones farmacéuticas después de una administración intramuscular (IM) única de 15,4 mg/kg a perras. La farmacocinética de 15,4 mg/kg IM de FASLODEX™ (inyección de fulvestrant, 250 mg/5 ml) también se determinó y se utilizó para la comparación con las tres composiciones farmacéuticas prototipo. La dosis de 15,4 mg/kg utilizada en este estudio es el equivalente canino, en mg/m^2 , de la dosis máxima (500 mg) para uso humano, y se amplió en escala para el uso en caninos al dividir la dosis (sobre la base de un humano de 60 kg) por un factor de conversión de especie canina de 0,54.

Ciento cincuenta y seis perros Beagle hembra con tratamiento previo, con un rango de peso corporal de 5,65 a 11,40 kilogramos, se usaron en el estudio y se asignaron a los Grupos 1-48, como se muestra en la Tabla 39 a continuación.

El bienestar de los animales para este estudio cumplió con la Ley de Bienestar Animal del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) (9 Código de Regulaciones Federales (CFR), Partes 1, 2 y 3). Se siguió la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, Instituto de Recursos de Animales de Laboratorio, National Academy Press, Washington, D. C. La instalación mantuvo una declaración de Garantía de Bienestar Animal con los Institutos Nacionales de Salud, Oficina de Bienestar de Animales de Laboratorio.

Tabla 39

Número de grupo	Artículo de prueba	Número de hembras	Vía de dosis	Concentración de Fulvestrant (mg/ml)	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (mL/kg)
1	Faslodex (lote LW466)	3	IM	50	15,4	0,308
2	Faslodex (lote MB122)	3	IM	50	15,4	0,308
3	Faslodex (lote MB948)	3	IM	50	15,4	0,308
4	Formulación F003a	3	IM	100	15,4	0,154
5	Formulación F003b	3	IM	100	15,4	0,154
6	Formulación F004a	3	IM	100	15,4	0,154
7	Formulación F003e	3	IM	100	15,4	0,154
8	Formulación F003k2	4	IM	100	15,4	0,154
9	Formulación F003k3	4	IM	100	15,4	0,154

Tabla 39 (cont. de lo anterior)

Nro. de grupo	Artículo de prueba	Nro. de hembras	Vía de dosis	Conc. Fulvestrant (mg/ml)	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (mL/kg)
33	Lote 42, por Proceso G1	3	IM	100	15,4	0,154
34	Lote 42, por Proceso G2	3	IM	100	15,4	0,154
35	Lote 43, por Proceso H1	3	IM	100	15,4	0,154
36	Lote 43, por Proceso H2	3	IM	100	15,4	0,154
37	Lote 27, por Proceso A1	3	IM	100	15,4	0,154
38	Lote 27, por Proceso A2	3	IM	100	15,4	0,154
39	Lote 27, por Proceso A3	3	IM	100	15,4	0,154
40	Lote 27, por Proceso A4	3	IM	100	15,4	0,154
41	Lote 28, por Proceso B1	3	IM	100	15,4	0,154
42	Lote 28, por Proceso B2	3	IM	100	15,4	0,154
43	Lote 28, por Proceso B3	3	IM	100	15,4	0,154
44	Lote 28, por Proceso B4	3	IM	100	15,4	0,154
45	Lote 45, por Proceso C1	3	IM	100	15,4	0,154
46	Lote 46	3	IM	100	15,4	0,154
47	Lote 47	3	IM	100	15,4	0,154
48	Lote 48	3	IM	100	15,4	0,154

Las composiciones farmacéuticas F003a, F003b, F004a, F003e, F003k2, F003k3, F005a2, F003l, F005b1, F015a1, F005d1, F005c3, F015a3, FV-004/15M, Del-1S y Del-2S se almacenaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz antes de usar, y se agitaron suavemente por inversión antes de la administración y el suministro de la dosis. Si se observaron grumos visibles de material en el vial dentro de la pared o el sello interno de la tapa del vial después de 3 minutos de inversión, el vial herméticamente cerrado se agitó con torbellino a intensidad moderada y una duración ilimitada hasta que los grumos no fueron

visibles. FASLODEX™ se suministró como dos barriles de jeringa de vidrio neutro transparente de 5 ml (Tipo 1), cada uno, con una solución de 250 mg/5 ml (50 mg/ml) para inyección intramuscular. Al recibirlo, FASLODEX™ se almacenó refrigerado (2° –8°C) y se protegió contra la luz. El procedimiento para preparar y administrar FASLODEX™ se realizó como se describe en la información de prescripción del fabricante.

Las composiciones farmacéuticas liofilizadas de formulaciones F005g5, F005H3, F015a3, Lote 15, Lote 26, Lote 27, Lote 28, Lote 42, Lote 43, Lote 45, Lote 46, Lote 47 y Lote 48 se reconstituyeron antes de la dosificación. Usando una jeringa vacía y una aguja hipodérmica, se extrajeron aproximadamente 5 ml de aire del espacio de la cabeza del vial (por encima del contenido liofilizado) a través del tabique, y se descartaron la jeringa y la aguja. Usando una jeringa estéril y una aguja hipodérmica, se agregaron 5 ml de agua estéril para inyección, USP al vial perforando el tabique e inyectando una corriente de agua lentamente alrededor de la pared interna del cuello del vial para humedecer la torta liofilizada sin tocar ninguno de los contenidos del vial. La aguja se retiró del tabique, y el vial se agitó suavemente hasta que se formó una suspensión de partículas visualmente homogénea, sin grumos visuales ni material adherido a la pared interior del vial. Si no se formó una suspensión homogénea después de 5 minutos de agitación, el vial se agitó en torbellino hasta que se formó una suspensión homogénea. Los viales no se agitaron a fin de evitar la formación de burbujas o excesiva espuma.

Al grupo 18 se le administró un lote intravenoso de fulvestrant (lote FV–004/15M) preparado como sigue por (% p/v): fulvestrant al 2%, EtOH al 10%, propilenglicol al 79%, Poloxámero 407 al 1%, agua para inyección al 8%, USP. El API de Fulvestrant se almacenó a 2–8°C, protegido de la luz. Se tuvo cuidado de proteger el API de la humedad durante el pesaje. El polvo de Fulvestrant se disolvió en etanol y se agitó y se sometió a torbellino cuando fue necesario para disolverlo completamente. Se añadió propilenglicol y se mezcló para disolverlo hasta un estado líquido transparente. El poloxámero 407 se disolvió en agua para inyección, USP en un recipiente separado y se mezcló, se agitó en torbellino y se sonicó según fue necesario para disolverlo a un estado líquido transparente. El Poloxámero 407 en solución de agua para inyección se añadió a la solución de fulvestrant/etanol. Se añadió propilenglicol, y la solución se mezcló y se agitó en torbellino para obtener un líquido transparente. La solución se filtró a través de un filtro de punta de jeringa de 0,2 µm o 0,22 µm

(para garantizar que todo el volumen de líquido fuera utilizable) (PVDF) en un recipiente de vidrio transparente. La formulación preparada es conservada a temperatura ambiente hasta cuatro horas antes de la dosificación bajo protección de la exposición a la luz. Las dosis intravenosas se administraron a través de la vena cefálica (u otra adecuada) como una inyección lenta durante aproximadamente 1 minuto. El lote FV-004/15M se administró por vía intravenosa en una dosis de 2,5 mg/kg.

Los animales no estaban en ayunas antes de la dosificación. Cada animal en los Grupos 4-9, 11-17 y 19-48 recibió una sola dosis intramuscular (IM) de solo una de las composiciones farmacéuticas apropiadas del artículo de prueba como se describe en la Tabla 39. Las dosis IM se administraron con una aguja de 20 G a través de inyección de bolo en la misma masa muscular grande (utilizando la técnica de inyección de pista Z) en la extremidad trasera izquierda de cada animal. Se hicieron intentos de inyecciones uniformes entre animales [selección del sitio de la dosis (músculo), profundidad, etc.). El pelo se recortó en el sitio de inyección antes de la dosificación. El lugar de la inyección se marcó después de la dosificación, y se volvió a marcar según fue necesario durante todo el estudio. Las especificaciones para la administración de todas las dosis se registraron e informaron en el informe del estudio [que incluye, entre otros, el calibre/longitud de la aguja, el tamaño de la jeringa/tipo de barril con el fabricante y el número de pieza, la profundidad de inyección estimada en el músculo, la duración aproximada requerida para administrar la inyección; se documentó cualquier resistencia sustancial (o bien el flujo a través de la jeringa/aguja, y/o hacia el músculo durante la administración)]. A los animales de los Grupos 13-17 y 19-48 se les administró 1 comprimido o cápsula (25 mg) de (PO) difenhidramina aproximadamente 1 hora antes de la dosificación.

Todos los animales se observaron por lo menos dos veces por día en cuanto a morbilidad, mortalidad, lesiones y disponibilidad de alimentos y agua. Cualquier animal con mala salud fue identificado para un mayor seguimiento y posible eutanasia.

Se tomaron muestras de sangre venosa completa de aproximadamente 2 ml cada una, de una vena periférica de todos los animales para determinar la exposición al fulvestrant. Las muestras de sangre para los Grupos 1-7 fueron recogidas antes de la dosis, y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, y 12 (el Día 1); y 24 (el Día 2), 48 (el Día 3), 72 (el Día 4), 96 (el Día 5), 120 (el Día 6), 192 (el Día 9), 264 (el Día 12), 336 (el Día 15), 384 (el Día 17), 528 (el Día 23), y 672 (el Día

29) horas después de la dosis. Las muestras de sangre para los Grupos 8–14 se recogieron previamente a la dosis y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, y 12 (el Día 1); y 24 (el Día 2), 48 (el Día 3), 72 (el Día 4), 96 (el Día 5), 120 (el Día 6), 192 (el Día 9), 264 (el Día 12), 336 (el Día 15), 384 (el Día 17), 456 (el Día 20), 528 (el Día 23), 600 (el Día 26), 672 (el Día 29), 696 (Día 30), 768 (Día 33), 816 (Día 35), 864 (Día 37), 936 (Día 40) y 1008 (Día 43) horas después de la dosis. Las muestras de sangre para los Grupos 15–17 y 19–21 se recogieron previamente a la dosis y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 (Día 1), 24 (Día 2), 48 (Día 3), 72 (Día 4), 96 (Día 5), 120 (Día 6), 192 (Día 9), 264 (Día 12), 336 (Día 15), 384 (Día 17), 456 (Día 20), 528 (Día 23), 600 (Día 26), 672 (Día 29), 696 (Día 30), 768 (Día 33), 816 (Día 35), 864 (Día 37), 936 (Día 40), 1008 (Día 43) y 1176 (Día 50) horas después de la dosis. Las muestras de sangre para el Grupo 18 se recogieron previamente a la dosis y a 0,033 (2 minutos), 0,1 (6 minutos), 0,13 (8 minutos), 0,27 (16 minutos), 0,52 (31 minutos), 0,77 (46 minutos), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, y 12 horas después de la dosis el Día 1, y a 24 (el Día 2), 30 (el Día 2), 48 (el Día 3) y 72 (el Día 4) horas después de la dosis, con mediciones posteriores a la dosis desde el inicio de la administración de la dosis, que llevó alrededor de 1 minuto en completar. Las muestras de sangre para los Grupos 22–48 se recogieron previamente a la dosis y a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 (Día 1), 24 (Día 2), 48 (Día 3), 72 (Día 4), 96 (Día 5), 120 (Día 6), 144 (Día 7), 168 (Día 8), 192 (Día 9), 216 (Día 10), 240 (Día 11), 264 (Día 12), 336 (Día 15), 384 (Día 17), 456 (Día 20), 528 (Día 23), 600 (Día 26), 672 (Día 29), 696 (Día 30), 768 (Día 33), 816 (Día 35), 864 (Día 37), 936 (Día 40), 1008 (Día 43), y 1176 (Día 50) horas después de la dosis. La sangre se recogió con anticoagulante de heparina sódica (tubo de vidrio, sin separador de gel). Todas las muestras de sangre se colocaron en hielo húmedo después de la recolección hasta que se centrifugaron. La sangre se centrifugó a 3500 rpm durante 7 minutos a una temperatura de 2 a 8°C. El plasma (mínimo de 0,8 ml de volumen) se separó de las células sanguíneas dentro de las 0,75 horas de la extracción de sangre y se congeló. Las muestras de plasma se colocaron inicialmente en hielo seco antes de almacenarlas en el congelador apropiado (–60 a –90°C). Las muestras se transportaron en hielo seco para el análisis bioanalítico a fin de determinar el fulvestrant ng/mL absoluto en el plasma.

TABLA 40

	Parámetros PK sobre la base de la dosis nominal 15,4 mg/kg			Parámetros PK en comparación con lotes de Faslodex sobre la base de la dosis nominal 15,4 mg/kg		
Formulación (Media geométrica, n=3 a menos que se indique lo contrario)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-14d} (hr*ng/mL)	AUC_{0-28d} (hr*ng/mL)	Cmax relación a Faslodex (%)	AUC_{0-14d} relación a Faslodex (%)	AUC_{0-28d} relación a Faslodex (%)
Faslodex (Todos, n=22)	37,5	7408	9195	100	100	100
F005g5	32,1	6950	10400	86	94	113
Lote 15, por Proceso E1	20,1	3890	5500	54	53	60
Lote 15, por Proceso E2	20,3	4190	6230	54	57	68
Lote 26, por Proceso F1	19,5	4150	6650	52	56	72
Lote 26, por Proceso F2	30,5	5510	7850	81	74	85
Lote 26, por Proceso F3	25,7	5350	8260	68	72	90
Lote 26, por Proceso F4	30,8	7210	10200	82	97	111
Lote 26, por Proceso J1	25,2	5490	7910	67	74	86
Lote 26, por Proceso J2	20,8	4640	7190	55	63	78
Lote 26, por Proceso J3	21,1	4720	7310	56	64	80
Lote 26, por Proceso J4	21,3	4320	5900	57	58	64
Lote 42, por Proceso G1	28,1	4640	7410	75	63	81
Lote 42, por Proceso G2	33,8	6110	8800	90	82	96
Lote 43, por Proceso H1	25,0	5190	7500	67	70	82
Lote 43, por Proceso H2	22,2	4430	6250	59	60	68
Lote 27, por Proceso A1	92,6	6150	8710	247	83	95
Lote 27, por Proceso	27,9	6240	9170	74	84	100

A2						
Lote 27, por Proceso A3	26,3	5100	7680	70	69	84
Lote 27, por Proceso A4	29,1	6030	8620	78	81	94
Lote 28, por Proceso B1	21,9	3950	6230	58	53	68
Lote 28, por Proceso B2	36,3	7010	9870	97	95	107
Lote 28, por Proceso B3	31,6	6880	9660	84	93	105
Lote 28, por Proceso B4	31,0	6330	9000	83	85	98
Lote 45, por Proceso C1	29,8	5320	8560	79	72	93
Lote 46	30,2	5570	8240	80	75	90
Lote 47	27,9	5230	8070	74	71	88
Lote 48	26,3	4900	7410	70	66	81

Se usó un método independiente del modelo para determinar los valores de $C_{\max}$ y AUC a partir de los datos de concentración plasmática de fulvestrant–tiempo. Los resultados se muestran en las Tablas 31–37 y 40 y en las Figs. 1A, 1B, 2A, 2B, 2C, 13 y 14. La Tabla 31 muestra los datos farmacocinéticos de las dosis de 15,4 mg/kg dosificadas nominalmente (sobre la base de la concentración objetivo de fulvestrant para cada composición farmacéutica). Un "% Ensayo" se muestra en la Tabla 31 para las composiciones farmacéuticas de fulvestrant de la presente divulgación utilizada en el estudio. El "% Ensayo" representa el porcentaje de equivalencia de la composición farmacéutica particular en comparación con la concentración de fulvestrant de la declaración de etiqueta de FASLODEX™, con los valores de "% Ensayo" determinados mediante HPLC, las muestras de medición tomadas antes y después de la dosis, con un valor seleccionado para la normalización. Los datos en las Tablas 32–37 se normalizan utilizando los valores del "% Ensayo" para comparar los resultados de PK en función de los mg/kg reales de fulvestrant administrados, asumiendo una escala lineal. Las Figs. 1A, 1B, 2A, 2B y 2C representan gráficas de la media de concentraciones plasmáticas de fulvestrant normalizadas a la dosis. La Tabla 40 muestra los datos farmacocinéticos de las dosificaciones de 15,4 mg/kg dosificadas

nominalmente (sobre la base de la concentración objetivo de fulvestrant para cada composición farmacéutica) en comparación con la media geométrica de todos los lotes de Faslodex evaluados ($n = 22$). Las Figs. 13 y 14 representan mediciones de plasma de fulvestrant para la administración de Faslodex Lote MB948 a tres perros hembras y la administración de la formulación de fulvestrant Lote 27 procesada por el Proceso A2 a tres perros hembras (referidos en la Figura 14 como sujetos 924, 925 y 926).

EJEMPLO: Obtención de imágenes microscópicas de partículas de Fulvestrant en suspensiones.

Algunas composiciones farmacéuticas de fulvestrant ejemplares de la presente divulgación se examinaron mediante microscopia electrónica óptica y de barrido. Suspensiones de composiciones farmacéuticas de fulvestrant Variantes B, E, I, J, K, L, L3F, L6, F003a, F003b, F004a, F003e, F00k2 y F003k3 se examinaron mediante microscopia óptica. La microscopia óptica se realizó con un aumento de 400x con un filtro de luz polarizada utilizando muestras de suspensión homogéneas totalmente dispersas.

EJEMPLO: Caracterización de la distribución de tamaño de partícula de composiciones farmacéuticas de Fulvestrant.

Los lotes de la composición farmacéutica de fulvestrant Lote 27, descrito en otra parte en el presente documento, se prepararon mediante los métodos de preparación 101 de la FIG. 15. Se tomaron muestras periódicamente durante la mezcla de alto corte, antes de cualquier etapa de homogeneización a alta presión. Algunas muestras de prueba, denominadas "Muestra 1", se tomaron después de aproximadamente cinco horas de mezcla de alto corte, y otras muestras de prueba, denominadas "Muestra 2", se tomaron después de aproximadamente 13,7 horas de una mezcla de alto corte. Los tamaños de partícula de las muestras de prueba se analizaron utilizando microscopia óptica con un aparato Malvern Morphologi G3 para la captura y el análisis de imágenes de microscopia. Los diámetros de CE se midieron, y los parámetros de distribución de tamaño de partícula ponderados en número y en volumen se determinaron como se muestra en las Tablas 41 y 42. Los rangos de diámetros de CE de las alícuotas de medición también se muestran, con el valor de rango inferior de 0,54 micrones que representa el límite inferior de detección para la configuración del aparato. Las muestras

de prueba se analizaron con un aparato Malvern Mastersizer 3000 para la caracterización del tamaño de partícula por difracción láser de diámetros LD.

TABLA 41

Parámetros de distribución ponderados en volumen							
Formulación	CE Dv(10) (μm)	CE Dv(50) (μm)	CE Dv(90) (μm)	Equivalente circular (CE)—rango diámetro (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
Lote 27 (Muestra 1)	6,113	13,77	32,71	0,54—49,72	1,81	6,68	16,6
Lote 27 (Muestra 1)	6,509	14,34	28,64	0,54—54,14	1,85	6,93	17,7
Lote 27 (Muestra 1)	6,378	12,76	23,90	0,54—55,04			
Lote 27 (Muestra 1)	5,297	10,73	24,57				
Lote 27 (Muestra 1)	6,015	13,03	25,25				
Lote 27 (Muestra 1)	5,446	11,41	22,10				
Lote 27 (Muestra 1)	7,222	14,93	28,99				
Lote 27 (Muestra 1)	8,747	18,31	32,93				
Lote 27 (Muestra 1)	7,663	14,96	26,58				
Lote 27 (Muestra 2)	6,733	13,61	24,70	0,54—42,64	1,96	7,54	19,3
Lote 27 (Muestra 2)	7,182	14,12	25,15	0,54—44,65			
Lote 27 (Muestra 2)	6,920	13,26	22,63	0,54—38,24			
Lote 27 (Muestra 2)	7,400	14,86	27,82				
Lote 27 (Muestra 2)	6,857	14,08	27,39				
Lote 27 (Muestra 2)	8,117	16,58	30,90				

TABLA 42

Parámetros de distribución ponderados en número				
Formulación	CE Dn10 (μm)	CE Dn50 (μm)	CE Dn90 (μm)	Equivalente circular (CE)– rango diámetro (μm)
Lote 27 (Muestra 1)	1,10	3,92	8,91	0,54—49,72
Lote 27 (Muestra 1)	1,14	4,06	9,61	0,54—54,14
Lote 27 (Muestra 1)	0,95	4,16	9,85	0,54—55,04
Lote 27 (Muestra 2)	1,08	4,24	10,34	0,54—42,64
Lote 27 (Muestra 2)	0,85	3,71	10,52	0,54—44,65
Lote 27 (Muestra 2)	0,91	4,07	10,55	0,54—38,24

EJEMPLO: Caracterización de la distribución del tamaño de partícula de composiciones farmacéuticas Fulvestrant.

Las composiciones farmacéuticas de Fulvestrant F005g5, Lote 27, Lote 28 y Lote 45, descritos en otra parte en este documento, se prepararon mediante los métodos de preparación mostrados esquemáticamente como el proceso 101 de la FIG. 15. Las muestras de cada lote se prepararon utilizando diferentes procesos como se indica en las Tablas 43 a 50, para lograr tamaños de partícula y distribuciones de tamaño de partícula de fulvestrant. Se hace referencia a los procesos de preparación con identificadores alfanuméricos, tales como "Proceso A1", "Proceso A2" y similares, y cada proceso representa un conjunto de etapas de reducción de tamaño de partícula de fulvestrant, como se describe más detalladamente en este documento, para lograr tamaños de partícula y distribuciones de tamaño de partícula de fulvestrant finales como se muestra en las Tablas 43 a 50. Las muestras de prueba se evaluaron para determinar el tamaño de partícula tanto antes del secado mediante liofilización, que se indican como "(100x Suspensiones)", como después de la liofilización y reconstitución, que se indican como "(100x Suspensiones reconstituidas)" en las Tablas 43 a 50. Las muestras se analizaron con un aparato Malvern Morphologi G3 para la captura y el análisis de imágenes mediante microscopia. Se midieron los diámetros de CE, y se determinaron los parámetros de

distribución de tamaño de partícula ponderados en volumen. También se exponen los rangos de diámetro CE de las muestras de medición, con el valor de rango inferior de 0,54 micrones que representa el límite inferior de detección para la configuración del aparato. Las muestras se analizaron con un aparato Malvern Mastersizer 3000 para la caracterización de tamaño de partícula por difracción láser de diámetros LD.

TABLA 43

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones reconstituidas)					
Formulación	Proceso	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	Equivalente circular (CE)–rango de diámetro (μm)
Lote 27	Proceso A1	6,606	16,14	36,36	0,54–59,46
	Proceso A2	7,031	31,23	84,50	0,54–107,10
	Proceso A3	6,725	24,83	53,11	0,54–84,16
	Proceso A4	6,790	43,74	98,32	0,54–105,94
Lote 28	Proceso B1	5,333	17,64	41,18	0,54–53,33
	Proceso B2	4,863	12,71	42,29	0,54–75,19
	Proceso B3	5,376	15,85	49,64	0,54–75,62
	Proceso B4	4,144	25,86	82,19	0,54–107,08
Lote 45	Proceso C1	8,904	35,32	66,41	0,54–85,05
	Proceso C2	8,135	34,79	56,77	0,54–81,50

TABLA 44

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones reconstituidas)											
						As-Is			Sonicada		
Formulación	Proceso	CE Dv10 (µm)	CE Dv50 (µm)	CE Dv90 (µm)	Equivalen. circular (CE)– rango diámetro (µm)	LD Dv10 (µm)	LD Dv50 (µm)	LD Dv90 (µm)	LD Dv10 (µm)	LD Dv50 (µm)	LD Dv90 (µm)
Lote 45	Proceso C9	5,140	14,44	42,62	0,54–71,31	3,42	8,21	33,8	2,81	5,57	10,6
Lote 45	Proceso C9	6,558	17,10	44,70	0,54–74,57	3,37	7,81	32,6	2,82	5,58	10,5
Lote 45	Proceso C9	6,648	19,97	56,47	0,54–112,57	3,50	9,34	43,1	2,81	5,57	10,5
Lote 45	Proceso C10	6,541	15,68	37,75	0,54–55,93	3,20	7,08	24,3	2,80	5,52	10,7
Lote 45	Proceso C10	5,787	13,11	32,25	0,54–55,82	3,33	7,83	33,9	2,98	5,80	11,1
Lote 45	Proceso C10	5,375	14,59	55,02	0,54–88,17	3,38	8,02	35,6	2,97	5,79	11,1
F005g5	Como se muestra en la Tabla 34					3,07	29,2	95,1	2,20	5,25	14,0

TABLA 45

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones reconstituidas)					
Formulación	Proceso	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	Equivalente circular (CE)– rango diámetro (μm)
Lote 27	Proceso A2	4,547	11,10	33,19	0,54–55,75
Lote 27	Proceso A2	4,290	10,15	23,66	0,54–49,72
Lote 27	Proceso A2	5,908	12,98	25,55	0,54–42,63
Lote 27	Proceso A2	6,075	12,81	23,11	0,54–47,71
Lote 27	Proceso A2	7,022	15,59	30,94	0,54–69,41
Lote 27	Proceso A2	5,399	12,22	34,36	0,54–51,56
Lote 27	Proceso A13	4,89	11,84	32,47	
Lote 27	Proceso A13	6,46	15,33	32,47	
Lote 27	Proceso A13	4,93	11,90	31,23	
Lote 27	Proceso A13	5,54	14,17	50,26	
Lote 27	Proceso A13	4,19	10,16	32,22	
Lote 27	Proceso A13	5,91	13,71	33,81	
Lote 27	Proceso A13	5,10	13,26	45,32	
Lote 27	Proceso A13	4,61	11,47	39,79	
Lote 27	Proceso A13	4,79	12,50	46,19	
Lote 27	Proceso A13	4,71	10,33	22,64	
Lote 27	Proceso A13	5,66	12,66	29,72	
Lote 27	Proceso A13	4,96	11,62	37,81	
Lote 27	Proceso A13	4,22	12,46	42,59	
Lote 27	Proceso A13	5,80	19,69	57,80	
Lote 27	Proceso A13	5,12	11,53	28,37	
Lote 27	Proceso A13	3,84	9,28	32,42	
Lote 27	Proceso A13	4,64	10,32	25,28	
Lote 27	Proceso A13	4,86	11,69	32,44	

TABLA 46

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones reconstituidas)							
		As-Is			Sonicada		
Formulación	Proceso	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
Lote 27	Proceso A13	2,03	8,41	36,0	1,20	3,93	7,97
Lote 27	Proceso A13	1,96	7,83	35,0	1,14	3,69	7,57
Lote 27	Proceso A13	2,08	9,14	41,3	1,20	3,92	7,94
Lote 27	Proceso A13	2,10	9,65	40,3	1,15	3,66	7,53
Lote 27	Proceso A13	1,67	6,10	26,5	1,08	3,42	7,19
Lote 27	Proceso A13	1,70	5,71	21,6	1,17	3,80	7,78
Lote 27	Proceso A13	2,53	15,8	48,4	1,27	4,07	8,72
Lote 27	Proceso A13	2,01	12,6	57,6	1,01	3,04	6,85
Lote 27	Proceso A13	1,62	6,34	29,5	0,96	2,76	5,89

TABLA 47

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones)					
Formulación	Proceso	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	Equivalente circular (CE)–rango diámetro (μm)
Lote 27	Proceso A15	5,199	10,4	17,52	0,54 – 27,89
	Proceso A16	3,766	7,411	12,15	0,54 – 25,43
	Proceso A17	3,053	6,256	10,81	0,54 – 38,27
	Proceso A18	3,727	7,277	13,91	0,54 – 31,30
Lote 28	Proceso B5	4,442	8,585	15,04	0,54–41,23

	Proceso B6	4,134	7,773	13,25	0,54–22,59
	Proceso B7	3,835	7,311	13,11	0,54–25,94
	Proceso B8	3,417	6,644	11,62	0,54–28,25
Lote 45	Proceso C3	7,160	14,79	25,70	0,54- 47,55
	Proceso C4	8,587	18,15	36,68	0,54–62,10

TABLA 48

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones)							
		As-Is			Sonicada		
Formulación	Proceso	LD Dv10 (µm)	LD Dv50 (µm)	LD Dv90 (µm)	LD Dv10 (µm)	LD Dv50 (µm)	LD Dv90 (µm)
Lote 27	Proceso A15	1,08	3,29	7,68	0,91	2,62	6,98
	Proceso A16	1,03	3,15	7,00	0,83	2,32	5,72
	Proceso A17	0,97	2,96	6,52	0,78	2,13	5,01
	Proceso A18	0,92	2,91	6,32	0,72	1,96	4,38
Lote 45	Proceso C3	1,50	6,03	12,0	0,83	2,30	5,69
	Proceso C4	1,59	5,82	11,0	0,85	2,37	5,74

TABLA 49

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones)											
						As–Is			Sonicada		
Formulación	Proceso	CE Dv10 (µm)	CE Dv50 (µm)	CE Dv90 (µm)	Equivalent e circular (CE)– rango diámetro (µm)	LD Dv10 (µm)	LD Dv50 (µm)	LD Dv90 (µm)	LD Dv10 (µm)	LD Dv50 (µm)	LD Dv90 (µm)
Lote 45	Proceso C3	12,32 0	29,88	57,24	0,54- 90,58	1,51	5,40	10,7	0,80	2,11	4,64
Lote 45	Proceso C4	7,454	17,37	40,29	0,54- 76,61	1,71	6,36	12,5	0,82	2,26	5,20
Lote 45	Proceso C5	12,13 0	27,59	50,08	0,54- 87,69	1,73	6,38	12,7	0,79	2,15	4,77
Lote 45	Proceso C5	8,193	17,89	35,05	0,54- 54,50	1,63	5,85	11,7	0,79	2,13	4,68
Lote 45	Proceso C5	8,690	19,36	35,53	0,54- 64,77	1,70	6,12	12,0	0,77	2,05	4,45
Lote 45	Proceso C6	8,218	17,00	46,80	0,54- 80,21	1,46	4,92	9,59	1,36	4,71	9,55
Lote 45	Proceso C7	6,455	14,94	38,47	0,54- 65,55	1,27	4,21	8,61	0,77	2,11	4,66
Lote 45	Proceso C8	7,795	17,20	31,60	0,54- 45,03	1,55	5,37	10,7	0,77	2,14	4,81
Lote 45	Proceso C8	9,257	20,16	39,47	0,54- 84,26	1,64	5,64	11,2	0,78	2,19	4,99
Lote 45	Proceso C8	10,05 0	21,35	36,43	0,54–59,43	1,59	5,55	11,1	0,76	2,10	4,66

TABLA 50

Parámetros de distribución ponderados en volumen (100x Suspensiones)								
Formulación	Proceso	CE Dv10 (µm)	CE Dv50 (µm)	CE Dv90 (µm)	Equivalent e circular (CE)– rango diámetro (µm)	As–Is LD Dv10 (µm)	As– Is LD Dv50 (µm)	As– Is LD Dv90 (µm)
Lote 27	Proceso A5	5,506	12,94	26,24	0,54–52,71	1,54	5,70	11,3
Lote 27	Proceso A6	8,740	19,30	35,62	0,54–54,43	1,42	5,10	10,1
Lote 27	Proceso A7	7,862	18,92	36,09	0,54- 52,63	1,48	5,30	10,4
Lote 27	Proceso A8	8,184	17,49	33,02	0,54- 63,56	1,46	5,04	9,69
Lote 27	Proceso A9	7,451	15,99	29,94	0,54- 55,58	1,49	5,00	9,65
Lote 27	Proceso A10	7,673	18,50	36,71	0,54- 74,22	1,59	5,55	10,6
Lote 27	Proceso A11	9,093	20,01	45,26	0,54- 61,26	1,72	6,11	12,1
Lote 27	Proceso A12	6,355	14,92	46,31	0,54- 63,98	1,66	5,77	10,9
Lote 27	Proceso A13	7,029	15,66	31,06	0,54–55,89	1,07	3,51	7,32
Lote 27	Proceso A14	7,870	20,15	43,79	0,54–62,35	1,74	5,87	11,0
Lote 27	Proceso A14	8,499	19,06	37,90	0,54–70,88	1,67	5,49	10,5
Lote 27	Proceso A14	8,072	17,43	30,90	0,54–56,50	1,76	6,01	11,5
Lote 27	Proceso A14	8,078	18,98	45,32	0,54–69,82	1,81	6,43	12,5

Cuando en la presente solicitud se usan rangos para propiedades físicas o químicas, tales como el tamaño de partícula o la distribución del tamaño de partícula, las concentraciones de los componentes de formulación o las propiedades farmacocinéticas, se tiene el propósito de incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos para las formas de realización específicas.

Las divulgaciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citadas o descriptas en este documento se incorporan aquí como referencia, en su totalidad.

Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse numerosos cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas de la invención, y que tales cambios y modificaciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran todas dichas variaciones equivalentes que se encuentren dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.

La invención reivindicada es:

1. Una suspensión que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo.
2. La suspensión de la reivindicación 1, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (10) de alrededor de 1–2 micrones, un LD Dv (50) de alrededor de 2–4 micrones, y un LD Dv (90) de alrededor de 6– 9 micrones.
3. La suspensión de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el vehículo es un vehículo no oleoso.
4. La suspensión de la reivindicación 3, donde el vehículo no oleoso es agua.
5. La suspensión de la reivindicación 3, donde el vehículo no oleoso es no acuoso.
6. La suspensión de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 100 mg/ml.
7. La suspensión de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas tienen un LD Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones, un LD Dv (50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones, y un LD Dv (90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones.
8. La suspensión de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está sustancialmente libre de aceite.
9. Una suspensión que comprende fulvestrant y un vehículo, donde el fulvestrant está en una concentración igual o superior a alrededor de 50 mg/ml.
10. La suspensión de la reivindicación 9, donde fulvestrant está en una concentración de alrededor de 50 mg/ml.
11. La suspensión de la reivindicación 9, donde fulvestrant está a una concentración de alrededor de 100 mg/ml.
12. La suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el vehículo es un vehículo no oleoso.

13. La suspensión de la reivindicación 12, donde el vehículo no oleoso es agua.
14. La suspensión de la reivindicación 12, donde el vehículo no oleoso es no acuoso.
15. La suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, que está sustancialmente libre de aceite.
16. Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo no oleoso.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, donde el vehículo no oleoso es agua.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, donde el vehículo no oleoso es no acuoso.
19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16–18, que comprende además por lo menos un estabilizador seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, polímeros, polímeros reticulados, agentes tamponantes, electrolitos y no electrolitos.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde el estabilizador se selecciona del grupo que consiste en óxido de polietileno (PEO), un derivado de PEO, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188, poloxámero 124, poloxámero 407, aceites vegetales polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, palmitato de sorbitano, lecitina, poli (vinil alcohol), albúmina de suero humano y mezclas de los anteriores.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde el estabilizador se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, povidona K12, povidona K17, PLASDONE™ povidona C–12, PLASDONE™ povidona C–17, PLASDONE™ povidona C–30, polietilenglicol 3350, y mezclas de los anteriores.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde el estabilizador se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio y mezclas de los anteriores.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde el estabilizador es del grupo que consiste en dextrosa, glicerol, manitol y mezclas de los anteriores.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde el estabilizador es un polímero reticulado.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, donde el polímero reticulado es carboximetilcelulosa sódica.

26. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, que comprende además por lo menos un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 anhidro, citrato de sodio, ácido cítrico, Tris, hidróxido de sodio, HCl, o una mezcla de los anteriores.

27. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, que comprende además fulvestrant solubilizado.

28. Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) de alrededor de 1–2 micrones;

un LD Dv (50) de alrededor de 2–6 micrones;

un LD Dv (90) de alrededor de 7–15 micrones.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 12–14 micrones.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 9–11 micrones.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 6–9 micrones.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 6–8 micrones.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 7–8 micrones.

35. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1–2 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 2–4 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 6–9 micrones.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 2–3 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 4–6 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 12–14 micrones.

37. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 36, en forma de suspensión.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, donde la suspensión es una suspensión acuosa.

39. Una composición farmacéutica que comprende fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 100 mg/ml, y donde, con la administración a un

sujeto, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant de la composición farmacéutica están dentro del 80% a 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant luego de la administración de un producto de fulvestrant listado de referencia, por ejemplo, FASLODEX™.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, donde el producto de fulvestrant listado de referencia comprende fulvestrant en una concentración de alrededor de 50 mg/ml.

41. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 y 40, donde, con la administración a un sujeto, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 40% al 80% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración del producto de fulvestrant listado de referencia

42. Una composición farmacéutica que comprende fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 100 mg/ml, y donde después de una administración inicial a un sujeto, de la composición farmacéutica que comprende 500 mg de fulvestrant el día 1 y una administración adicional de la composición farmacéutica que comprende 500 mg de fulvestrant en el día 15 al sujeto, se proporciona:

una AUC en el rango de 9,120–14.250 ng · hora/ml de fulvestrant.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, donde la composición farmacéutica se administra como una inyección única de alrededor de 5 ml.

44. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, donde la composición farmacéutica se administra como dos inyecciones de alrededor de 2,5 ml.

45. Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 40 a alrededor de 125 mg/ml.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, donde por lo menos alrededor del 70% del fulvestrant está presente como partículas de fulvestrant

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, donde por lo menos alrededor del 80% del fulvestrant está presente como partículas de fulvestrant

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, donde por lo menos alrededor del 90% del fulvestrant está presente como partículas fulvestrant.

49. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, donde no más de alrededor del 20% del fulvestrant está solubilizado.

50. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, donde no más de alrededor del 10% del fulvestrant está solubilizado

51. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, donde no más de alrededor del 5% del fulvestrant está solubilizado.

52. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones.

53. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1–2 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 2–4 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 6–9 micrones.

54. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 12–14 micrones.

55. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 9–11 micrones.

56. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 6–9 micrones.

57. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 6–8 micrones.

58. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 51, donde las partículas de fulvestrant tienen un LD Dv (90) de alrededor de 7–8 micrones.

59. Un método para formar una suspensión acuosa de fulvestrant, que comprende:

- mezclar un medio acuoso y por lo menos un estabilizador para formar un vehículo de suspensión;
- agregar una cantidad de fulvestrant al vehículo de suspensión; y
- dispersar el fulvestrant en el vehículo de suspensión para formar la suspensión acuosa de fulvestrant.

60. El método de la reivindicación 59, donde el método comprende además homogeneizar la suspensión acuosa de fulvestrant.

61. El método de la reivindicación 59 o la reivindicación 60, donde el método comprende además concentrar la suspensión de fulvestrant separando la suspensión por fases y eliminando una porción del sobrenadante.

62. El método de la reivindicación 60 o la reivindicación 61, que comprende además:

- añadir un electrolito a la suspensión acuosa homogeneizada de fulvestrant; y
- mezclar el electrolito en la suspensión.

63. El método de la reivindicación 60 o la reivindicación 61, donde el método además comprende:

- añadir un no electrolito a la suspensión de fulvestrant acuosa homogeneizada; y
- mezclar el no electrolito en la suspensión.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 63, donde el por lo menos un estabilizador comprende un tensioactivo y un polímero.

65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 63, donde el por lo menos un estabilizador comprende un tensioactivo y un no electrolito

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 65, donde la etapa de dispersión se realiza usando una mezcla de alto corte.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 60 a 66, donde la homogeneización se realiza utilizando una homogeneización a alta presión, preferentemente a una presión de alrededor de 103,4 MPa (15.000 psi) a alrededor de 310,2 MPa (45.000 psi).

68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 67, que comprende además secar la suspensión acuosa para formar una composición farmacéutica seca.

69. El método de la reivindicación 68, que comprende además esterilizar la composición farmacéutica secada usando irradiación gamma.

70. El método de la reivindicación 68 o la reivindicación 69, que comprende además reconstituir la composición farmacéutica seca en una segunda suspensión acuosa agregando por lo menos uno de agua para inyección (WFI), solución salina normal (NS) y dextrosa al 5% en agua (D5W)).

71. Una suspensión acuosa de fulvestrant preparada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 59–70.

72. Una composición farmacéutica que comprende la suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 71.

73. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, que comprende partículas fulvestrant que tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones.

74. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, que comprende partículas fulvestrant que tienen uno o más de:

- un LD Dv (10) entre alrededor de 1–2 micrones;
- un LD Dv (90) entre alrededor de 6–9 micrones; y
- un LD Dv (50) entre alrededor de 2–4 micrones.

75. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, que comprende partículas fulvestrant que tienen uno o más de:

- un CE Dv (90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones;
- un CE Dv (50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; y
- un CE Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

76. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, que comprende partículas fulvestrant que tienen un CE Dv (90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones.

77. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, que comprende partículas fulvestrant que tienen un CE Dv (50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, que comprende partículas fulvestrant que tienen un CE Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

79. Una suspensión acuosa de fulvestrant que comprende:

- una cantidad de fulvestrant;
- alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores; y
- una cantidad de medio acuoso;

donde, con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant están dentro del 80% a 125 % de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX™ administrado por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

80. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 79, donde la cantidad de fulvestrant es de alrededor de 500 mg.

81. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 79, donde la cantidad de fulvestrant es de alrededor de 450 mg.

82. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 79, donde la cantidad de fulvestrant es de alrededor de 400 mg.

83. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 79, donde la cantidad de fulvestrant es de alrededor de 350 mg.

84. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 79, donde la cantidad de fulvestrant es de alrededor de 300 mg.

85. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 79, donde la cantidad de fulvestrant es de alrededor de 250 mg.

86. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 80 a 85, donde la suspensión tiene un volumen de alrededor de 3,0 a alrededor de 5,0 ml.

87. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 80 a 85, donde la suspensión tiene un volumen de alrededor de 3,5 a alrededor de 4,5 ml.

88. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 80 a 85, donde la suspensión tiene un volumen de alrededor de 4,0 ml.

89. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 88, donde el uno o más estabilizadores se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos, polímeros, polímeros reticulados, agentes tamponantes, electrolitos y no electrolitos.

90. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 88, donde el uno o más estabilizadores se seleccionan del grupo que consiste en óxido de polietileno (PEO), un derivado de PEO, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188, poloxámero 124, poloxámero 407, aceites vegetales polietoxilados, aceite de ricino

polietoxilado, palmitato de sorbitano, lecitina, poli (vinil alcohol), albúmina de suero humano y mezclas de los anteriores.

91. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 88, donde el uno o más estabilizadores se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, povidona K12, povidona K17, PLASDONE™ C-12 povidona, PLASDONE™ C-17 povidona, PLASDONE™ C-30 povidona, polietilenglicol 3350 y mezclas de los anteriores.

92. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 88, donde el uno o más estabilizadores se seleccionan del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio y mezclas de los anteriores.

93. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 88, donde el uno o más estabilizadores se seleccionan del grupo que consiste en dextrosa, glicerol, manitol y sus mezclas.

94. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 88, donde uno o más estabilizadores comprenden un polímero reticulado.

95. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 94, donde el polímero reticulado es carboximetilcelulosa sódica.

96. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 95, que comprende además por lo menos un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 anhidro, citrato de sodio, ácido cítrico, Tris, hidróxido de sodio, HCl, o sus mezclas

97. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 96, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv (50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un LD Dv (90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones.

98. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 96, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv (10) entre alrededor de 1–2 micrones

un LD Dv (50) entre alrededor de 2–4 micrones;

un LD Dv (90) entre alrededor de 6–9 micrones

99. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 96, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv (10) entre alrededor de 4–10 micrones,

un CE Dv (50) entre alrededor de 10–35 micrones, y

un CE Dv (90) entre alrededor de 35–110 micrones.

100. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 96, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv (10) entre alrededor de 4–8 micrones,

un CE Dv (50) entre alrededor de 10–25 micrones, y

un CE Dv (90) entre alrededor de 25–60 micrones.

101. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 96, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv (10) entre alrededor de 4–8 micrones,

un CE Dv (50) entre alrededor de 10–20 micrones, y

un CE Dv (90) entre alrededor de 20–35 micrones.

102. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 93 y 97–101, donde:

la suspensión comprende alrededor de 56 mg/ml a alrededor de 59 mg/ml de uno o más estabilizadores; y

el uno o más estabilizadores comprenden:

alrededor de 1,0 mg/ml a alrededor de 4,0 mg/ml de una o más polivinilpirrolidonas;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol.

103. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 93 y 97–101, donde:

la suspensión comprende alrededor de 56,6 mg/ml a alrededor de 57,4 mg/ml de uno o más estabilizadores; y

el uno o más estabilizadores comprenden:

alrededor de 1,6 mg/ml a alrededor de 2,4 mg/ml de una o más polivinilpirrolidonas;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol.

104. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 93 y 97–101, en donde

la suspensión comprende:

alrededor de 1,6 mg/ml a alrededor de 2,4 mg/ml de PLASDONE™ C–12 povidona, povidona K12, o una de sus combinaciones;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol.

105. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 93 y 97–101, en donde

la suspensión comprende:

alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant;

alrededor de 1,6 mg/ml de PLASDONE™ C–12 povidona, povidona K12, o una combinación de las anteriores;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol.

106. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 93 y 97–101, donde

la suspensión comprende:

alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant;

alrededor de 2,4 mg/ml de PLASDONE™ C-12 povidona, povidona K12, o una combinación de las anteriores;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol.

107. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 10,04–12,55 ng/mL de fulvestrant, como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant;

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 12,55–15,06 ng/mL de fulvestrant, como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant;

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 15,06–17,57 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant; o

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 17,57–20,08 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr / mL de fulvestrant.

108. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde, después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 10,04–12,55 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/ml de fulvestrant.

109. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 12,55–15,06 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

110. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 15,06–17,57 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

111. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 17,57–20,08 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

112. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 10,04–11,295 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

113. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 11,295–12,55 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

114. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 12,55–13,805 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

115. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto una $C_{\max}$ en el rango de 13,805–15,06 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng · hr/mL de fulvestrant.

116. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 15,06–16,315 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

117. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 16,315–17,57 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

118. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 17,57–18,825 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

119. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 18,825–20,08 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

120. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 15,06–18,825 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

121. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 12,55–18,825 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

122. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 58, donde después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 10,04–15,06 ng/mL de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/mL de fulvestrant.

123. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 110 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones.

124. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 60 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 25 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones.

125. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 35 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 20 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones.

126. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 100 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 50 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones.

127. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 100 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 50 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 8 micrones.

128. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 75 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 40 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 10 micrones.

129. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 60 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

130. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o

la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 50 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

131. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

132. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 40 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

133. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 35 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

134. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones.

135. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones.

136. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen:

un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones.

137. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen:

un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

138. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

139. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones; y

un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones.

140. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

141. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 45 y 107–122, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 98, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

142. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 40% a 80% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de

la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

143. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 60% a 80% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

144. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 50% a 75% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

145. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 40% a 50% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

146. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 50% a 60% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

147. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 60% a 70% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

148. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79–106, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una sola inyección intramuscular, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa C_{max} de fulvestrant están dentro del 70% a 80% de la media relativa C_{max} de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

149. Un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer de mama, que comprende administrar al sujeto:

una suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 123 a 141;

una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 58, las reivindicaciones 72 a 78, y las reivindicaciones 107 a 141; o

una suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 79 a 106 y 123 a 148

150. El método de la reivindicación 150, donde la suspensión, la composición farmacéutica o la suspensión acuosa de fulvestrant comprenden alrededor de 50 mg/ml de fulvestrant

151. El método de la reivindicación 150, donde la suspensión, la composición farmacéutica o la suspensión acuosa de fulvestrant comprenden alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant

152. El método de la reivindicación 150, donde la suspensión, la composición farmacéutica o la suspensión acuosa de fulvestrant se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

153. El método de la reivindicación 152, donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden palbociclib.

154. El método de cualquiera de las reivindicaciones 149 a 153, donde el cáncer de mama es un cáncer de mama positivo para el receptor hormonal (HR).

155. El método de cualquiera de las reivindicaciones 149 a 154, donde el sujeto es una mujer humana posmenopáusica con progresión de la enfermedad después de la terapia con antiestrógenos

156. El método de cualquiera de las reivindicaciones 149 a 153, donde el cáncer de mama es cáncer de mama HR-positivo, negativo para el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), avanzado o metastásico.

157. El método de cualquiera de las reivindicaciones 149 a 153 y la reivindicación 156, donde el sujeto es una mujer humana con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

RESUMEN

La divulgación está dirigida a formulaciones de fulvestrant que incluyen suspensiones de partículas de fulvestrant adecuadas para inyección. Las formulaciones pueden comprender partículas de fulvestrant que tienen un LD Dv(10) de menos de alrededor de 3 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones, un LD Dv(50) de menos de alrededor de 35 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones, y un LD Dv(90) inferior a alrededor de 120 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones. Las formulaciones pueden comprender partículas de fulvestrant que tienen un CE Dv(90) inferior a alrededor de 200 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones, un CE Dv(50) inferior a alrededor de 60 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones, y un CE Dv(10) inferior a alrededor de 25 micrones, por ejemplo, entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

Before the International Bureau
of the World Intellectual Property Organization

International Application No. : PCT/US2017/031376
International Filing Date : 05 May 2017
Applicant(s) : EAGLE PHARMACEUTICALS, INC.
Agent's File Ref : 107071.000087 (FULV01-PCT)

LETTER ACCOMPANYING AMENDMENT
UNDER PCT ARTICLE 19

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

Dear Sir or Madam:

This reply is responsive to the Written Opinion dated 14 July 2017 for the subject patent application.

Attached please find sheets containing claim amendments submitted in accordance with PCT Article 19. A first "clean" set of amended claims is provided. For the Examiner's convenience, a second set of amended claims with annotations is also provided, wherein underlines show language added and strikethrough or double brackets show language that has been deleted.

Original claims 2-8, 10-15, 17-27, 29-38, 40-41, 43-44, 47-48, 50-51, 53-58, 60-70, 73-78, 80-88, 90-93, 95, 98, 100-101, 103-106, 108-122, 124-141, 143-148, 150-153 have been cancelled. Original claims 9, 16, 28, 39, 42, 45, 46, 49, 52, 59, 71, 72, 79, 89, 94, 96, 97, 99, 102, 107, 123, 142, 149, and 154-157 have been renumbered as claims 2-28, respectively.

No new matter has been added. Renumbered claims 8-10, 12-13, and 15-28 have been further amended to change their dependency to the renumbered claim(s) from which they depend. Support for the renumbered claims 1-28 can be found at original claims 1-8, 9-15, 16-27, 28-38, 39-41, 42-44, 45, 46-48, 49-51, 52-58, 59-70, 71, 72-78, 79-88, 89-93, 94-95, 96, 97-98, 99-101, 102-106, 107-122, 123-141, 142-148, 149-153, and 154-157, respectively.

Respectfully submitted,

/Hans P. Smith/

Hans P. Smith, 67,259
Agent for Applicant

Date: 14 September 2017

Baker & Hostetler LLP
Cira Centre
2929 Arch Street, 12th Floor
Philadelphia, PA 19104-2891
Telephone: (215) 568-3100
Facsimile: (215) 568-3439
Email: intlpatents@bakerlaw.com

What is claimed is:

1. A suspension comprising fulvestrant particles and a vehicle;

wherein optionally the fulvestrant particles have

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns, preferably an LD Dv(10) of about 1-2 microns,

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns, preferably an LD Dv(50) of about 2-4 microns, and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns, preferably an LD Dv(90) of about 6-9 microns, and;

wherein optionally the vehicle is a non-oil vehicle, preferably water or non-aqueous vehicle;

wherein optionally fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL; and

wherein optionally the suspension is substantially oil-free.

~~2. The suspension of claim 1, wherein the fulvestrant particles have an LD Dv(10) of about 1-2 microns, an LD Dv(50) of about 2-4 microns, and an LD Dv(90) of about 6-9 microns.~~

~~3. The suspension of claim 1 or claim 2, wherein the vehicle is a non-oil vehicle.~~

~~4. The suspension of claim 3 wherein the non-oil vehicle is water.~~

~~5. The suspension of claim 3 wherein the non-oil vehicle is non-aqueous.~~

~~6. The suspension of any one of the preceding claims, wherein fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL.~~

~~7. The suspension of any one of the preceding claims, wherein the particles have an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns, an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns, and an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns.~~

~~8. The suspension of any one of the preceding claims that is substantially oil-free.~~

~~9.2.~~ A suspension comprising fulvestrant and a vehicle,

~~wherein the fulvestrant is at a concentration equal to or greater than about 50 mg/mL,
preferably about 50 mg/mL or about 100 mg/mL;~~

~~wherein optionally the vehicle is a non-oil vehicle, preferably water or non-aqueous
vehicle;~~

~~wherein optionally the suspension is substantially oil-free.~~

~~10. The suspension of claim 9, wherein fulvestrant is at a concentration of about 50 mg/mL;~~

~~11. The suspension of claim 9, wherein fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL;~~

~~12. The suspension of any one of claims 9 to 11, wherein the vehicle is a non-oil vehicle;~~

~~13. The suspension of claim 12 wherein the non-oil vehicle is water;~~

~~14. The suspension of claim 12 wherein the non-oil vehicle is non-aqueous;~~

~~15. The suspension of any one of claims 9 to 14, that is substantially oil-free;~~

~~16.3.~~ A pharmaceutical composition comprising fulvestrant particles and a non-oil vehicle,

~~wherein optionally the pharmaceutical composition further comprises at least one
stabilizer selected from the group consisting of surfactants, polymers, cross-linked
polymers, buffering agents, electrolytes, and non-electrolytes, preferably wherein
the at least one stabilizer is a cross-linked polymer, preferably
carboxymethylcellulose sodium, or the at least one stabilizer is selected from:~~

~~the group of polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative, polysorbate 80,
polysorbate 20, poloxamer 188, poloxamer 124, poloxamer 407,
polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil, sorbitan
palmitate, lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, and
mixtures thereof,~~

~~the group consisting of polyvinylpyrrolidone, povidone K12, povidone
K17, PLASDONE™ C-12 povidone, PLASDONE™ C-17 povidone,
PLASDONE™ C-30 povidone, polyethylene glycol 3350, and~~

mixtures thereof,

the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, and mixtures thereof, or

the group consisting of dextrose, glycerol, mannitol, and mixtures thereof;

wherein optionally the pharmaceutical composition further comprises at least one buffering agent selected from the group consisting of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, anhydrous NaH_2PO_4 , sodium citrate, citric acid, Tris, sodium hydroxide, HCl, or a mixture thereof; and

wherein optionally the pharmaceutical composition further comprises solubilized fulvestrant.

~~17. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the non-oil vehicle is water;~~

~~18. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the non-oil vehicle is non-aqueous;~~

~~19. The pharmaceutical composition of any one of claims 16-18, further comprising at least one stabilizer selected from the group consisting of surfactants, polymers, cross-linked polymers, buffering agents, electrolytes, and non-electrolytes;~~

~~20. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the stabilizer is selected from the group consisting of polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative, polysorbate-80, polysorbate-20, poloxamer-188, poloxamer-124, poloxamer-407, polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil, sorbitan palmitate, lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, and mixtures thereof;~~

~~21. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the stabilizer is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, povidone-K12, povidone-K17, PLASDONETM C-12 povidone, PLASDONETM C-17 povidone, PLASDONETM C-30 povidone, polyethylene glycol-3350, and mixtures thereof;~~

~~22. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the stabilizer is selected from the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, and mixtures thereof~~

~~23. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the stabilizer is from the group~~

~~consisting of dextrose, glycerol, mannitol, and mixtures thereof.~~

~~24. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the stabilizer is a cross-linked polymer.~~

~~25. The pharmaceutical composition of claim 24, wherein the cross-linked polymer is carboxymethylcellulose sodium.~~

~~26. The pharmaceutical composition of any of claims 19 to 25, further comprising at least one buffering agent selected from the group consisting of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, anhydrous NaH_2PO_4 , sodium citrate, citric acid, Tris, sodium hydroxide, HCl , or a mixture thereof.~~

~~27. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 26, further comprising solubilized fulvestrant.~~

28.4. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant particles,

wherein the fulvestrant particles have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns, preferably between about 1 micron to about 2 microns or between about 2 microns and about 3 microns;

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns, preferably between about 2 microns to about 6 microns, more preferably between about 2 microns and about 4 microns; and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns, preferably between about 7 microns to about 15 microns, more preferably between about 12 microns to about 14 microns or between about 9 microns to about 11 microns, or preferably between about 6 microns and about 9 microns, more preferably between about 6 microns and about 8 microns, most preferably between about 7 microns and about 8 microns;

wherein optionally the pharmaceutical composition is in the form of a suspension, preferably an aqueous suspension.

- ~~29. The pharmaceutical composition of claim 28, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~
- ~~an LD-Dv(10) of about 1-2 microns;~~
 - ~~an LD-Dv(50) of about 2-6 microns; and~~
 - ~~an LD-Dv(90) of about 7-15 microns;~~
- ~~30. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29, wherein the fulvestrant particles have an LD-Dv(90) of about 12-14 microns.~~
- ~~31. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29, wherein the fulvestrant particles have an LD-Dv(90) of about 9-11 microns.~~
- ~~32. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29 wherein the fulvestrant particles have an LD-Dv(90) of about 6-9 microns.~~
- ~~33. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29, wherein the fulvestrant particles have an LD-Dv(90) of about 6-8 microns.~~
- ~~34. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29, wherein the fulvestrant particles have an LD-Dv(90) of about 7-8 microns.~~
- ~~35. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~
- ~~an LD-Dv(10) between about 1-2 microns;~~
 - ~~an LD-Dv(50) between about 2-4 microns; and~~
 - ~~an LD-Dv(90) between about 6-9 microns.~~
- ~~36. The pharmaceutical composition of claim 28 or claim 29, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~
- ~~an LD-Dv(10) between about 2-3 microns;~~
 - ~~an LD-Dv(50) between about 4-6 microns; and~~

~~an LD-Dv(90) between about 12-14 microns;~~

~~37. The pharmaceutical composition of any one of claims 28 to 36, in the form of a suspension;~~

~~38. The pharmaceutical composition of claim 37 wherein the suspension is an aqueous suspension;~~

~~39.5. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant,~~

wherein the fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL and wherein upon administration to a subject, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$ of fulvestrant of the pharmaceutical composition is within 80% to 125% of the relative mean $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$, respectively, of fulvestrant upon administration of a reference listed fulvestrant product, for example, FASLODEX™;

~~wherein optionally the reference listed fulvestrant product comprises fulvestrant at a concentration of about 50 mg/mL;~~

~~wherein optionally upon administration to a subject, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of the reference listed fulvestrant product.~~

~~40. The pharmaceutical composition of claim 39 wherein the reference listed fulvestrant product comprises fulvestrant at a concentration of about 50 mg/mL;~~

~~41. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 and 40,~~

~~wherein upon administration to a subject, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of the reference listed fulvestrant product;~~

~~42.6. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant wherein the fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL and wherein after an initial administration to a subject of the pharmaceutical composition comprising 500 mg fulvestrant on day 1 and an additional administration of the pharmaceutical composition comprising 500 mg fulvestrant on day 15 to the subject provides:~~

an AUC in the range of 9,120-14,250 ng-hr/mL of fulvestrant;

~~wherein optionally the pharmaceutical composition is administered as a single injection of about 5 mL or administered as two injections of about 2.5 mL.~~

~~43. The pharmaceutical composition of claim 42 wherein the pharmaceutical composition is administered as a single injection of about 5 mL.~~

~~44. The pharmaceutical composition of claim 42 wherein the pharmaceutical composition is administered as two injections of about 2.5 mL.~~

45. 7. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant particles wherein the fulvestrant is at a concentration of about 40 to about 125 mg/mL.

46. 8. The pharmaceutical composition of claim 45,

wherein at least about 70% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles, ~~preferably at least about 80% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles, more preferably at least about 90% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles.~~

~~47. The pharmaceutical composition of claim 45, wherein at least about 80% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles.~~

~~48. The pharmaceutical composition of claim 45, wherein at least about 90% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles.~~

49. 9. The pharmaceutical composition of any one of claims 45-7 to 48,

wherein no more than about 20% of the fulvestrant is solubilized, ~~preferably no more than about 10% of the fulvestrant is solubilized, more preferably no more than about 5% of the fulvestrant is solubilized.~~

~~50. The pharmaceutical composition of any one of claims 45 to 48, wherein no more than about 10% of the fulvestrant is solubilized.~~

~~51. The pharmaceutical composition of any one of claims 45 to 48, wherein no more than about 5% of the fulvestrant is solubilized.~~

52. 10. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, 6 to 9, wherein the fulvestrant particles;

have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns;

have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1-2 microns;

an LD Dv(50) between about 2-4 microns; and

an LD Dv(90) between about 6-9 microns;

have an LD Dv(90) of about 12-14 microns;

have an LD Dv(90) of about 9-11 microns;

have an LD Dv(90) of about 6-9 microns;

have an LD Dv(90) of about 6-8 microns; or

have an LD Dv(90) of about 7-8 microns.

~~53. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~an LD Dv(10) between about 1-2 microns;~~

~~an LD Dv(50) between about 2-4 microns; and~~

~~an LD Dv(90) between about 6-9 microns.~~

~~54. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, wherein the fulvestrant particles have an LD Dv(90) of about 12-14 microns.~~

~~55. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, wherein the fulvestrant particles have an LD Dv(90) of about 9-11 microns.~~

~~56. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, wherein the fulvestrant particles have an LD Dv(90) of about 6-9 microns.~~

~~57. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, wherein the fulvestrant particles have an LD Dv(90) of about 6-8 microns.~~

~~58. The pharmaceutical composition of any one of claims 39 to 51, wherein the fulvestrant particles have an LD Dv(90) of about 7-8 microns.~~

~~59.11.~~ A method of forming an aqueous fulvestrant suspension comprising:

mixing an aqueous medium and at least one stabilizer to form a suspension vehicle,

~~the at least one stabilizer preferably comprising one surfactant and one polymer or one surfactant and one non-electrolyte;~~

adding an amount of fulvestrant to the suspension vehicle; and

dispersing the fulvestrant in the suspension vehicle to form the aqueous fulvestrant suspension, ~~preferably performed using high shear mixing;~~

~~optionally further comprising homogenizing the aqueous fulvestrant suspension, the homogenizing preferably performed using high pressure homogenization, preferably at a pressure of about 15,000 psi to about 45,000 psi, the method preferably further comprising adding an electrolyte to the homogenized aqueous fulvestrant suspension and mixing the electrolyte into the suspension or adding a non-electrolyte to the homogenized aqueous fulvestrant suspension and mixing the non-electrolyte into the suspension;~~

~~the method optionally further comprising concentrating the fulvestrant suspension by phase separating the suspension and removing a portion of the supernatant;~~

~~the method optionally further comprising drying the aqueous suspension to form a dried pharmaceutical composition, the method preferably further comprising sterilizing the dried pharmaceutical composition using gamma irradiation, the method more preferably further comprising reconstituting the dried pharmaceutical composition into a second aqueous suspension by adding at least one of water for injection (WFI), normal saline (NS), and 5% dextrose in water (D5W).~~

~~60. The method of claim 59, the method further comprising homogenizing the aqueous fulvestrant suspension;~~

~~61. The method of claim 59 or claim 60, the method further comprising concentrating the fulvestrant suspension by phase separating the suspension and removing a portion of the supernatant;~~

~~62. The method of claim 60 or claim 61, further comprising;~~

~~adding an electrolyte to the homogenized aqueous fulvestrant suspension; and~~

~~mixing the electrolyte into the suspension;~~

~~63. The method of claim 60 or claim 61, the method further comprising:~~

~~adding a non-electrolyte to the homogenized aqueous fulvestrant suspension; and~~

~~mixing the non-electrolyte into the suspension.~~

~~64. The method of any one of claims 59 to 63, wherein the at least one stabilizer comprises one surfactant and one polymer.~~

~~65. The method of any one of claims 59 to 63, wherein the at least one stabilizer comprises one surfactant and one non-electrolyte.~~

~~66. The method of any one of claims 59 to 65, wherein the dispersing step is performed using high-shear mixing.~~

~~67. The method of any one of claims 60 to 66, wherein the homogenizing is performed using high-pressure homogenization, preferably at a pressure of about 15,000 psi to about 45,000 psi.~~

~~68. The method of any of claims 59 to 67, further comprising drying the aqueous suspension to form a dried pharmaceutical composition.~~

~~69. The method of claim 68, further comprising sterilizing the dried pharmaceutical composition using gamma irradiation.~~

~~70. The method of claim 68 or claim 69, further comprising reconstituting the dried pharmaceutical composition into a second aqueous suspension by adding at least one of water for injection (WFI), normal saline (NS), and 5% dextrose in water (DSW).~~

~~71.12. An aqueous fulvestrant suspension prepared according to any one of claims 59-70 claim 11.~~

~~72.13. A pharmaceutical composition comprising the aqueous fulvestrant suspension of claim 71.12,~~

~~wherein optionally the pharmaceutical composition comprises fulvestrant particles;~~

~~having one or more of:~~

~~an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;~~

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and
an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns;

having one or more of:

an LD Dv(10) between about 1-2 microns;
an LD Dv(90) between about 6-9 microns; and
an LD Dv(50) between about 2-4 microns;

having one or more of:

a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;
a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and
a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;

having a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;
having a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; or
having a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns.

~~73. The pharmaceutical composition of claim 72, comprising fulvestrant particles having one or more of:~~

~~an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;~~
~~an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and~~
~~an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns.~~

~~74. The pharmaceutical composition of claim 72, comprising fulvestrant particles having one or more of:~~

~~an LD Dv(10) between about 1-2 microns;~~
~~an LD Dv(90) between about 6-9 microns; and~~
~~an LD Dv(50) between about 2-4 microns;~~

~~75. The pharmaceutical composition of claim 72, comprising fulvestrant particles having one or more of:~~

~~a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;~~
~~a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and~~
~~a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns.~~

~~76. The pharmaceutical composition of claim 72, comprising fulvestrant particles having a~~

~~CE-D_v(90) between about 10 microns and about 200 microns.~~

~~77. The pharmaceutical composition of claim 72, comprising fulvestrant particles having a CE-D_v(50) between about 5 microns and about 60 microns.~~

~~78. The pharmaceutical composition of claim 72, comprising fulvestrant particles having a CE-D_v(10) between about 1 microns and about 25 microns.~~

~~79-14.~~ An aqueous fulvestrant suspension comprising:

an amount of fulvestrant preferably about 500 mg, about 450 mg, about 400 mg, about 350 mg, about 300 mg, or about 250 mg;

about 0.2 mg/mL to about 75 mg/mL of one or more stabilizers; and

an amount of aqueous medium;

wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean AUC(0-t) and AUC(0-∞) of fulvestrant is within 80% to 125% of the relative mean AUC(0-t) and AUC(0-∞), respectively, of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;

wherein optionally the suspension has a volume of about 3.0 to about 5.0 mL, preferably about 3.5 to about 4.5 mL, more preferably about 4.0 mL.

~~80. The aqueous fulvestrant suspension of claim 79, wherein the amount of fulvestrant is about 500 mg.~~

~~81. The aqueous fulvestrant suspension of claim 79, wherein the amount of fulvestrant is about 450 mg.~~

~~82. The aqueous fulvestrant suspension of claim 79, wherein the amount of fulvestrant is about 400 mg.~~

~~83. The aqueous fulvestrant suspension of claim 79, wherein the amount of fulvestrant is about 350 mg.~~

~~84. The aqueous fulvestrant suspension of claim 79, wherein the amount of fulvestrant is about 300 mg.~~

~~85. The aqueous fulvestrant suspension of claim 79, wherein the amount of fulvestrant is about 250 mg;~~

~~86. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 80 to 85, wherein the suspension has a volume of about 3.0 to about 5.0 mL;~~

~~87. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 80 to 85, wherein the suspension has a volume of about 3.5 to about 4.5 mL;~~

~~88. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 80 to 85, wherein the suspension has a volume of about 4.0 mL;~~

~~89.15. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 88~~ claim 14,

wherein the one or more stabilizers; are

is selected from the group consisting of surfactants, polymers, cross-linked polymers, buffering agents, electrolytes, and non-electrolytes;

is selected from the group consisting of polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative, polysorbate 80, polysorbate 20, poloxamer 188, poloxamer 124, poloxamer 407, polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil, sorbitan palmitate, lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, and mixtures thereof;

is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, povidone K12, povidone K17, PLASDONE™ C-12, povidone, PLASDONE™ C-17, povidone, PLASDONE™ C-30 povidone, polyethylene glycol 3350, and mixtures thereof;

is selected from the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, and mixtures thereof; or

is selected from the group consisting of dextrose, glycerol, mannitol, and mixtures thereof.

~~90. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 88, wherein the one or more stabilizers is selected from the group consisting of polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative, polysorbate 80, polysorbate 20, poloxamer 188, poloxamer 124, poloxamer 407, polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil, sorbitan palmitate, lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, and mixtures thereof;~~

~~91. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 88, wherein the one or more stabilizers is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, povidone K12, povidone K17, PLASDONE™ C-12 povidone, PLASDONE™ C-17 povidone, PLASDONE™ C-30 povidone, polyethylene glycol 3350, and mixtures thereof.~~

~~92. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 88, wherein the one or more stabilizers is selected from the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, and mixtures thereof.~~

~~93. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 88, wherein the one or more stabilizers is selected from the group consisting of dextrose, glycerol, mannitol, and mixtures thereof.~~

~~94.16. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 88 claim 14, wherein the one or more stabilizers comprises a cross-linked polymer, preferably carboxymethylcellulose sodium.~~

~~95. The aqueous fulvestrant suspension of claim 94, wherein the cross-linked polymer is carboxymethylcellulose sodium.~~

~~96.17. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 95 12 to 14, further comprising at least one buffering agent selected from the group consisting of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, anhydrous NaH_2PO_4 , sodium citrate, citric acid, Tris, sodium hydroxide, HCl, or mixtures thereof.~~

~~97.18. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79-14 to 96 17,~~

wherein the fulvestrant particles;

have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns; ~~or~~

have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1-2 microns;

an LD Dv(50) between about 2-4 microns; and

an LD Dv(90) between about 6-9 microns.

~~98. The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79 to 96, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~an LD Dv(10) between about 1-2 microns;~~

~~an LD Dv(50) between about 2-4 microns; and~~

~~an LD Dv(90) between about 6-9 microns.~~

~~99.19. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 96~~14 to 17, wherein the fulvestrant particles;

have one or more of:

a CE Dv(10) between about 4-10 microns,

a CE Dv(50) between about 10-35 microns, and

a CE Dv(90) between about 35-110 microns;

have one or more of:

a CE Dv(10) between about 4-8 microns.

a CE Dv(50) between about 10-25 microns, and

a CE Dv(90) between about 25-60 microns; or

have one or more of:

a CE Dv(10) between about 4-8 microns.

a CE Dv(50) between about 10-20 microns, and

a CE Dv(90) between about 20-35 microns.

~~100. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 96, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE Dv(10) between about 4-8 microns;~~

~~a CE Dv(50) between about 10-25 microns, and~~

~~a CE Dv(90) between about 25-60 microns.~~

~~101. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 96, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE Dv(10) between about 4-8 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 10-20 microns, and~~

~~a CE-Dv(90) between about 20-35 microns;~~

~~102-20~~.....The aqueous fulvestrant suspension of any of claims ~~79 to 93~~ 14-15 and ~~97-104~~ 18-19,

wherein:

the suspension comprises about 56 mg/mL to about 59 mg/mL of one or more stabilizers; and

the one or more stabilizers comprises:

about 1.0 mg/mL to about 4.0 mg/mL of one or more polyvinylpyrrolidones;

about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and

about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein:

the suspension comprises about 56.6 mg/mL to about 57.4 mg/mL of one or more stabilizers; and

the one or more stabilizers comprises:

about 1.6 mg/mL to about 2.4 mg/mL of one or more polyvinylpyrrolidones;

about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and

about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein the suspension comprises:

about 1.6 mg/mL to about 2.4 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a combination thereof;

about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and

about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein the suspension comprises:

about 100 mg/mL fulvestrant;

about 1.6 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a combination thereof;

about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and

about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein the suspension comprises:

about 100 mg/mL fulvestrant;

about 2.4 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a

combination thereof;
about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and
about 50 mg/mL of mannitol.

~~103. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 93^{12, 13} and 97-101¹⁶,~~

~~wherein:~~

~~the suspension comprises about 56.6 mg/mL to about 57.4 mg/mL of one or more stabilizers; and~~

~~the one or more stabilizers comprises:~~

~~about 1.6 mg/mL to about 2.4 mg/mL of one or more polyvinylpyrrolidones;~~

~~about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and~~

~~about 50 mg/mL of mannitol.~~

~~104. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 93^{12, 13} and 97-101¹⁶,~~

~~wherein~~

~~the suspension comprises:~~

~~about 1.6 mg/mL to about 2.4 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone,~~

~~povidone K12, or a combination thereof;~~

~~about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and~~

~~about 50 mg/mL of mannitol.~~

~~105. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 93^{12, 13} and 97-101¹⁶,~~

~~wherein~~

~~the suspension comprises:~~

~~about 100 mg/mL fulvestrant;~~

~~about 1.6 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a combination thereof;~~

~~about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and~~

~~about 50 mg/mL of mannitol.~~

~~106. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 93^{12, 13} and 97-101¹⁶,~~

~~wherein~~

~~the suspension comprises:~~

~~about 100 mg/mL fulvestrant;~~

~~about 2.4 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a~~

~~combination thereof;~~
~~about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and~~
~~about 50 mg/mL of mannitol.~~

~~407-21~~.....The pharmaceutical composition of any one of claims ~~42-46~~ 6-10, wherein after the initial administration the additional administration provides:

both a C_{max} in the range of 10.04-12.55 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;

both a C_{max} in the range of 12.55-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;

both a C_{max} in the range of 15.06-17.57 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant; ~~or~~

both a C_{max} in the range of 17.57-20.08 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;

~~both a C_{max} in the range of 10.04-11.295 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 11.295-12.55 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 12.55-13.805 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 13.805-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 15.06-16.315 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 16.315-17.57 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 17.57-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 18.825-20.08 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 15.06-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~both a C_{max} in the range of 12.55-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant; or~~

~~both a C_{max} in the range of 10.04-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~108. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 10.04-12.55 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~109. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 12.55-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~110. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 15.06-17.57 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~111. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 17.57-20.08 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~112. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 10.04-11.295 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~113. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 11.295-12.55 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~114. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 12.55-13.805 ng/mL of fulvestrant and an AUC in~~

~~the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~115. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 13.805-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~116. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 15.06-16.315 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~117. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 16.315-17.57 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~118. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 17.57-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~119. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 18.825-20.08 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~120. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 15.06-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;~~

~~121. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the~~

~~initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{max} in the range of 12.55–18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120–14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~122. The pharmaceutical composition of any one of claims 42 to 58, wherein after the initial administration the additional administration provides:~~

~~both a C_{min} in the range of 10.04–15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120–14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.~~

~~123.22. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45, 3 to 7 and 107–123.21, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, 14–18, or the suspension of any of claim 1 to 152, wherein the fulvestrant particles;~~

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 35 microns and about 110 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 35 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 10 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 25 microns and about 60 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 25 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 8 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 35 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 20 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 8 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 30 microns and about 100 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 50 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 10 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 50 microns and about 100 microns;
- a CE Dv(50) between about 20 microns and about 50 microns; and
- a CE Dv(10) between about 6 microns and about 8 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 50 microns and about 75 microns;
a CE Dv(50) between about 30 microns and about 40 microns; and
a CE Dv(10) between about 8 microns and about 10 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 20 microns and about 60 microns;
a CE Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and
a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 20 microns and about 50 microns;
a CE Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and
a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 20 microns and about 45 microns;
a CE Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and
a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 20 microns and about 40 microns;
a CE Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and
a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 20 microns and about 35 microns;
a CE Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and
a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 20 microns and about 45 microns;
a CE Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and
a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;

have a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns;

have a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;
a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and
a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns ;

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns; and

a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns;

have one or more of:

a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and

a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns; or

have one or more of:

a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns; and

a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns.

~~124. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE Dv(90) between about 25 microns and about 60 microns;~~

~~a CE Dv(50) between about 10 microns and about 25 microns; and~~

~~a CE Dv(10) between about 4 microns and about 8 microns;~~

~~125. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE Dv(90) between about 20 microns and about 35 microns;~~

~~a CE Dv(50) between about 10 microns and about 20 microns; and~~

~~a CE Dv(10) between about 4 microns and about 8 microns;~~

~~126. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE Dv(90) between about 30 microns and about 100 microns;~~

~~a CE Dv(50) between about 10 microns and about 50 microns; and~~

~~a CE Dv(10) between about 4 microns and about 10 microns;~~

~~127. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE Dv(90) between about 50 microns and about 100 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 20 microns and about 50 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 6 microns and about 8 microns;~~

~~128. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 50 microns and about 75 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 30 microns and about 40 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 8 microns and about 10 microns;~~

~~129. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 20 microns and about 60 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;~~

~~130. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 20 microns and about 50 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;~~

~~131. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 20 microns and about 45 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;~~

~~132. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 20 microns and about 40 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;~~

~~133. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 20 microns and about 35 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns.~~

~~134. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 20 microns and about 45 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns.~~

~~135. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have:~~

~~a CE-Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns.~~

~~136. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have:~~

~~a CE-Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns.~~

~~137. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have:~~

~~a CE-Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns.~~

~~138. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;~~

~~a CE-Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;~~

~~139. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns; and~~

~~a CE-Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns;~~

~~140. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;~~

~~141. The pharmaceutical composition of any one of claims 16 to 45 and 107-122, the aqueous fulvestrant suspension of any of claims 79 to 98, or the suspension of any of claim 1 to 15, wherein the fulvestrant particles have one or more of:~~

~~a CE-Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns; and~~

~~a CE-Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;~~

~~142-23. The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106~~ 14-20, wherein:

~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean Cmax of fulvestrant is within 40% to 80% of the relative mean Cmax of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;~~

~~upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean Cmax of fulvestrant is within 60% to 80% of the relative mean Cmax of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;~~

~~upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean Cmax of fulvestrant is within 50% to 75% of the relative mean Cmax of~~

fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;

upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 50% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections,

upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 50% to 60% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections,

upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 60% to 70% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;

upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 70% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections; or

upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 70% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections.

143. ~~The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106, wherein:~~

~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 60% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;~~

144. ~~The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106, wherein:~~
~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a~~
~~single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the~~
~~relative mean C_{max} of fulvestrant is within 50% to 75% of the relative mean~~
~~C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form~~
~~of FASLODEXTM administered intramuscularly as two 5 mL injections.~~
145. ~~The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106, wherein:~~
~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a~~
~~single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the~~
~~relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 50% of the relative mean~~
~~C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form~~
~~of FASLODEXTM administered intramuscularly as two 5 mL injections.~~
146. ~~The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106, wherein:~~
~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a~~
~~single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the~~
~~relative mean C_{max} of fulvestrant is within 50% to 60% of the relative mean~~
~~C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form~~
~~of FASLODEXTM administered intramuscularly as two 5 mL injections.~~
147. ~~The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106, wherein:~~
~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a~~
~~single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the~~
~~relative mean C_{max} of fulvestrant is within 60% to 70% of the relative mean~~
~~C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form~~
~~of FASLODEXTM administered intramuscularly as two 5 mL injections.~~
148. ~~The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 79-106, wherein:~~
~~wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a~~
~~single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the~~
~~relative mean C_{max} of fulvestrant is within 70% to 80% of the relative mean~~
~~C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form~~

~~of FASLODEXTM administered intramuscularly as two 5-mL injections~~

~~149-24~~.....A method of treating a subject having breast cancer, comprising administering to the subject:

a suspension of any one of claims 1 to ~~15~~ 2 and ~~123 to 141~~ 22;

a pharmaceutical composition of any one of claims ~~16 to 58~~ 3 to 10, claims ~~72 to 78~~ 13, and claims ~~107 to 141~~ 21 to 22; or

an aqueous fulvestrant suspension of any one of claims ~~79 to 106~~ 14 to 20 and ~~123 to 148~~ 22 to 23;

~~wherein optionally the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension comprises about 50 mg/mL or about 100 mg/mL fulvestrant;~~

~~wherein optionally the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension is administered in combination with one or more additional therapeutic agents, preferably palbociclib.~~

~~150. The method of claim 150, wherein the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension comprises about 50 mg/mL fulvestrant.~~

~~151. The method of claim 150, wherein the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension comprises about 100 mg/mL fulvestrant.~~

~~152. The method of claim 150, wherein the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension is administered in combination with one or more additional therapeutic agents.~~

~~153. The method of claim 152, wherein the one or more additional therapeutic agents comprises palbociclib.~~

~~154-25~~.....The method of ~~any of claims 149 to 153~~ claim 24, wherein the breast cancer is hormone receptor (HR)-positive breast cancer.

~~155-26~~.....The method of any of claims ~~149 to 154~~ 24 to 25, wherein the subject is a post-menopausal human woman with disease progression following antiestrogen therapy.

~~156-27~~.....The method of ~~any of claims 149 to 153~~ claim 24, wherein the breast cancer is HR-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or

metastatic breast cancer.

~~157-28~~.....The method of any of claims ~~149 to 153~~~~24~~ and ~~claim 156~~~~27~~, wherein the subject is a human woman with disease progression after endocrine therapy.

What is claimed is:

1. A suspension comprising fulvestrant particles and a vehicle;

wherein optionally the fulvestrant particles have

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns, preferably an LD Dv(10) of about 1-2 microns,

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns, preferably an LD Dv(50) of about 2-4 microns, and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns, preferably an LD Dv(90) of about 6-9 microns, and;

wherein optionally the vehicle is a non-oil vehicle, preferably water or non-aqueous vehicle;

wherein optionally fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL; and

wherein optionally the suspension is substantially oil-free.

2. A suspension comprising fulvestrant and a vehicle,

wherein the fulvestrant is at a concentration equal to or greater than about 50 mg/mL, preferably about 50 mg/mL or about 100 mg/mL;

wherein optionally the vehicle is a non-oil vehicle, preferably water or non-aqueous vehicle;

wherein optionally the suspension is substantially oil-free.

3. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant particles and a non-oil vehicle,

wherein optionally the pharmaceutical composition further comprises at least one stabilizer selected from the group consisting of surfactants, polymers, cross-linked polymers, buffering agents, electrolytes, and non-electrolytes, preferably wherein the at least one stabilizer is a cross-linked polymer, preferably carboxymethylcellulose sodium, or the at least one stabilizer is selected from:

the group of polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative, polysorbate 80,

polysorbate 20, poloxamer 188, poloxamer 124 , poloxamer 407, polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil , sorbitan palmitate, lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, and mixtures thereof,

the group consisting of polyvinylpyrrolidone, povidone K12, povidone K17, PLASDONE™ C-12 povidone, PLASDONE™ C-17 povidone, PLASDONE™ C-30 povidone, polyethylene glycol 3350, and mixtures thereof,

the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, and mixtures thereof, or

the group consisting of dextrose, glycerol, mannitol, and mixtures thereof;

wherein optionally the pharmaceutical composition further comprises at least one buffering agent selected from the group consisting of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, anhydrous NaH_2PO_4 , sodium citrate, citric acid, Tris, sodium hydroxide, HCl, or a mixture thereof; and

wherein optionally the pharmaceutical composition further comprises solubilized fulvestrant.

4. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant particles,

wherein the fulvestrant particles have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns, preferably between about 1 micron to about 2 microns or between about 2 microns and about 3 microns;

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns, preferably between about 2 microns to about 6 microns, more preferably between about 2 microns and about 4 microns; and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns, preferably between about 7 microns to about 15 microns, more preferably between about 12 microns to about 14 microns or between about 9 microns to about 11

microns, or preferably between about 6 microns and about 9 microns, more preferably between about 6 microns and about 8 microns, most preferably between about 7 microns and about 8 microns;

wherein optionally the pharmaceutical composition is in the form of a suspension, preferably an aqueous suspension.

5. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant,

wherein the fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL and wherein upon administration to a subject, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$ of fulvestrant of the pharmaceutical composition is within 80% to 125% of the relative mean $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$, respectively, of fulvestrant upon administration of a reference listed fulvestrant product, for example, FASLODEX™;

wherein optionally the reference listed fulvestrant product comprises fulvestrant at a concentration of about 50 mg/mL;

wherein optionally upon administration to a subject, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of the reference listed fulvestrant product.

6. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant wherein the fulvestrant is at a concentration of about 100 mg/mL and wherein after an initial administration to a subject of the pharmaceutical composition comprising 500 mg fulvestrant on day 1 and an additional administration of the pharmaceutical composition comprising 500 mg fulvestrant on day 15 to the subject provides:

an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;

wherein optionally the pharmaceutical composition is administered as a single injection of about 5 mL or administered as two injections of about 2.5 mL.

7. A pharmaceutical composition comprising fulvestrant particles wherein the fulvestrant is at a concentration of about 40 to about 125 mg/mL.

8. The pharmaceutical composition of claim 7,

wherein at least about 70% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles, preferably

at least about 80% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles, more preferably at least about 90% of the fulvestrant is present as fulvestrant particles.

9. The pharmaceutical composition of any one of claims 7 to 8,

wherein no more than about 20% of the fulvestrant is solubilized, preferably no more than about 10% of the fulvestrant is solubilized, more preferably no more than about 5% of the fulvestrant is solubilized.

10. The pharmaceutical composition of any one of claims 6 to 9, wherein the fulvestrant particles:

have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns;

have one or more of:

an LD Dv(10) between about 1-2 microns;

an LD Dv(50) between about 2-4 microns; and

an LD Dv(90) between about 6-9 microns;

have an LD Dv(90) of about 12-14 microns;

have an LD Dv(90) of about 9-11 microns;

have an LD Dv(90) of about 6-9 microns;

have an LD Dv(90) of about 6-8 microns; or

have an LD Dv(90) of about 7-8 microns.

11. A method of forming an aqueous fulvestrant suspension comprising:

mixing an aqueous medium and at least one stabilizer to form a suspension vehicle,

the at least one stabilizer preferably comprising one surfactant and one polymer or one surfactant and one non-electrolyte;

adding an amount of fulvestrant to the suspension vehicle; and

dispersing the fulvestrant in the suspension vehicle to form the aqueous fulvestrant suspension, preferably performed using high shear mixing;

optionally further comprising homogenizing the aqueous fulvestrant suspension, the homogenizing preferably performed using high pressure homogenization, preferably at a pressure of about 15,000 psi to about 45,000 psi, the method

preferably further comprising adding an electrolyte to the homogenized aqueous fulvestrant suspension and mixing the electrolyte into the suspension or adding a non-electrolyte to the homogenized aqueous fulvestrant suspension and mixing the non-electrolyte into the suspension;

the method optionally further comprising concentrating the fulvestrant suspension by phase separating the suspension and removing a portion of the supernatant;

the method optionally further comprising drying the aqueous suspension to form a dried pharmaceutical composition, the method preferably further comprising sterilizing the dried pharmaceutical composition using gamma irradiation, the method more preferably further comprising reconstituting the dried pharmaceutical composition into a second aqueous suspension by adding at least one of water for injection (WFI), normal saline (NS), and 5% dextrose in water (D5W).

12. An aqueous fulvestrant suspension prepared according to claim 11.

13. A pharmaceutical composition comprising the aqueous fulvestrant suspension of claim 12,

wherein optionally the pharmaceutical composition comprises fulvestrant particles:

having one or more of:

an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;

an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and

an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns;

having one or more of:

an LD Dv(10) between about 1-2 microns;

an LD Dv(90) between about 6-9 microns; and

an LD Dv(50) between about 2-4 microns;

having one or more of:

a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;

a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and

a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;

having a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;

having a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; or
having a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns.

14. An aqueous fulvestrant suspension comprising:

an amount of fulvestrant, preferably about 500 mg, about 450 mg, about 400 mg,
about 350 mg, about 300 mg, or about 250 mg;
about 0.2 mg/mL to about 75 mg/mL of one or more stabilizers; and
an amount of aqueous medium;

wherein upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a
single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the
relative mean AUC(0-t) and AUC(0-∞) of fulvestrant is within 80% to 125%
of the relative mean AUC(0-t) and AUC(0-∞), respectively, of fulvestrant
after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™
administered intramuscularly as two 5 mL injections;

wherein optionally the suspension has a volume of about 3.0 to about 5.0 mL,
preferably about 3.5 to about 4.5 mL, more preferably about 4.0 mL.

15. The aqueous fulvestrant suspension of claim 14,

wherein the one or more stabilizers:

is selected from the group consisting of surfactants, polymers, cross-linked polymers,
buffering agents, electrolytes, and non-electrolytes,

is selected from the group consisting of polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative,
polysorbate 80, polysorbate 20, poloxamer 188, poloxamer 124, poloxamer 407,
polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil, sorbitan palmitate,
lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, and mixtures thereof,

is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, povidone K12,
povidone K17, PLASDONE™ C-12 povidone, PLASDONE™ C-17 povidone,
PLASDONE™ C-30 povidone, polyethylene glycol 3350, and mixtures thereof,

is selected from the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, and
mixtures thereof, or

is selected from the group consisting of dextrose, glycerol, mannitol, and mixtures
thereof.

16. The aqueous fulvestrant suspension of claim 14, wherein the one or more stabilizers comprises a cross-linked polymer, preferably carboxymethylcellulose sodium.
17. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 12 to 14, further comprising at least one buffering agent selected from the group consisting of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, anhydrous NaH_2PO_4 , sodium citrate, citric acid, Tris, sodium hydroxide, HCl, or mixtures thereof.
18. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 14 to 17,
wherein the fulvestrant particles:
have one or more of:
an LD Dv(10) between about 1 micron to about 3 microns;
an LD Dv(50) between about 2 microns and about 35 microns; and
an LD Dv(90) between about 4 microns and about 120 microns; or
have one or more of:
an LD Dv(10) between about 1-2 microns;
an LD Dv(50) between about 2-4 microns; and
an LD Dv(90) between about 6-9 microns.
19. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 14 to 17, wherein the fulvestrant particles:
have one or more of:
a CE Dv(10) between about 4-10 microns,
a CE Dv(50) between about 10-35 microns, and
a CE Dv(90) between about 35-110 microns;
have one or more of:
a CE Dv(10) between about 4-8 microns,
a CE Dv(50) between about 10-25 microns, and
a CE Dv(90) between about 25-60 microns; or
have one or more of:
a CE Dv(10) between about 4-8 microns,
a CE Dv(50) between about 10-20 microns, and
a CE Dv(90) between about 20-35 microns.

20. The aqueous fulvestrant suspension of any of claims 14-15 and 18-19,

wherein:

the suspension comprises about 56 mg/mL to about 59 mg/mL of one or more stabilizers; and

the one or more stabilizers comprises:

about 1.0 mg/mL to about 4.0 mg/mL of one or more polyvinylpyrrolidones;
about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and
about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein:

the suspension comprises about 56.6 mg/mL to about 57.4 mg/mL of one or more stabilizers; and

the one or more stabilizers comprises:

about 1.6 mg/mL to about 2.4 mg/mL of one or more polyvinylpyrrolidones;
about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and
about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein the suspension comprises:

about 1.6 mg/mL to about 2.4 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a combination thereof;
about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and
about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein the suspension comprises:

about 100 mg/mL fulvestrant;
about 1.6 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a combination thereof;
about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and
about 50 mg/mL of mannitol; or

wherein the suspension comprises:

about 100 mg/mL fulvestrant;
about 2.4 mg/mL of PLASDONE™ C-12 povidone, povidone K12, or a combination thereof;
about 5.0 mg/mL of polysorbate 80; and
about 50 mg/mL of mannitol.

21. The pharmaceutical composition of any one of claims 6-10, wherein after the initial administration the additional administration provides:

- both a $C_{\max}$ in the range of 10.04-12.55 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 12.55-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 15.06-17.57 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 17.57-20.08 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 10.04-11.295 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 11.295-12.55 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 12.55-13.805 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 13.805-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 15.06-16.315 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 16.315-17.57 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 17.57-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 18.825-20.08 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 15.06-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant;
- both a $C_{\max}$ in the range of 12.55-18.825 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant; or
- both a $C_{\max}$ in the range of 10.04-15.06 ng/mL of fulvestrant and an AUC in the range of 9,120-14,250 ng·hr/mL of fulvestrant.

22. The pharmaceutical composition of any one of claims 3 to 7 and 21, the aqueous

fulvestrant suspension of any of claims 14-18, or the suspension of any of claim 1 to 2, wherein the fulvestrant particles:

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 35 microns and about 110 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 35 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 10 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 25 microns and about 60 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 25 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 8 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 35 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 20 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 8 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 30 microns and about 100 microns;
- a CE Dv(50) between about 10 microns and about 50 microns; and
- a CE Dv(10) between about 4 microns and about 10 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 50 microns and about 100 microns;
- a CE Dv(50) between about 20 microns and about 50 microns; and
- a CE Dv(10) between about 6 microns and about 8 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 50 microns and about 75 microns;
- a CE Dv(50) between about 30 microns and about 40 microns; and
- a CE Dv(10) between about 8 microns and about 10 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 60 microns;
- a CE Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and
- a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 50 microns;
- a CE Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and
- a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 45 microns;
- a CE Dv(50) between about 9 microns and about 20 microns; and
- a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 40 microns;
- a CE Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and
- a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 35 microns;
- a CE Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and
- a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 20 microns and about 45 microns;
- a CE Dv(50) between about 9 microns and about 15 microns; and
- a CE Dv(10) between about 3 microns and about 7 microns;

have a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;

have a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns;

have a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns;
- a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and
- a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns ;

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns; and
- a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns;

have one or more of:

- a CE Dv(50) between about 5 microns and about 60 microns; and
- a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns; or

have one or more of:

- a CE Dv(90) between about 10 microns and about 200 microns; and
- a CE Dv(10) between about 1 microns and about 25 microns.

23. The aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 14-20, wherein:

- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;
- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 60% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;
- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 50% to 75% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;
- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 40% to 50% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;
- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 50% to 60% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;
- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 60% to 70% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections;
- upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 70% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of

FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections; or upon administration of the aqueous fulvestrant suspension to a subject in a single intramuscular injection, the 90% confidence intervals (CI) of the relative mean C_{max} of fulvestrant is within 70% to 80% of the relative mean C_{max} of fulvestrant after administration of 500 mg of fulvestrant in the form of FASLODEX™ administered intramuscularly as two 5 mL injections.

24. A method of treating a subject having breast cancer, comprising administering to the subject:
- a suspension of any one of claims 1 to 2 and 22;
 - a pharmaceutical composition of any one of claims 3 to 10, claims 13, and claims 21 to 22; or
 - an aqueous fulvestrant suspension of any one of claims 14 to 20 and 22 to 23;
- wherein optionally the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension comprises about 50 mg/mL or about 100 mg/mL fulvestrant;
- wherein optionally the suspension, pharmaceutical composition, or aqueous fulvestrant suspension is administered in combination with one or more additional therapeutic agents, preferably palbociclib.
25. The method of claim 24, wherein the breast cancer is hormone receptor (HR)-positive breast cancer.
26. The method of any of claims 24 to 25, wherein the subject is a post-menopausal human woman with disease progression following antiestrogen therapy.
27. The method of claim 24, wherein the breast cancer is HR-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer.
28. The method of any of claims 24 and 27, wherein the subject is a human woman with disease progression after endocrine therapy.

La invención reivindicada es:

1. Una suspensión que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo,
donde, opcionalmente, las partículas de fulvestrant tienen:

5 un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones, preferentemente,
un LD Dv(10) de alrededor de 1–2 micrones,

un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones,
preferentemente un LD Dv(50) de alrededor de 2–4 micrones, y

10 un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones,
preferentemente un LD Dv(90) de alrededor de 6–9 micrones, y;

donde opcionalmente, el vehículo es un vehículo no oleoso, preferentemente agua o
vehículo no acuoso;

donde opcionalmente fulvestrant está en una concentración de alrededor de 100 mg/ml;

y

15 donde opcionalmente la suspensión está sustancialmente libre de aceite.

2. Una suspensión que comprende fulvestrant y un vehículo,

donde el fulvestrant está en una concentración igual o superior a alrededor de 50
mg/ml, preferentemente alrededor de 50 mg/ml o alrededor de 100 mg/ml;

20 donde, opcionalmente, el vehículo es un vehículo no oleoso, preferentemente agua o
vehículo no acuoso;

donde opcionalmente la suspensión está sustancialmente libre de aceite.

3. Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant y un
vehículo no oleoso,

25 donde, opcionalmente, la composición farmacéutica además comprende por lo menos
un estabilizador seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, polímeros, polímeros
reticulados, agentes tamponantes, electrolitos y no electrolitos, preferentemente, donde el por

lo menos un estabilizador es un polímero reticulado, preferentemente, carboximetilcelulosa de sodio, o el por lo menos un estabilizador se selecciona de:

el grupo de polietilenóxido (PEO), un derivado de PEO, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188, poloxámero 124, poloxámero 407, aceite vegetales polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, sorbitano palmitato, lecitina, poli(vinil alcohol), albúmina sérica humana, y sus mezclas,

el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, povidona K12, povidona K17, PLASDONE™ C-12 povidona, PLASDONE™ C-17 povidona, PLASDONE™ C-30 povidona, polietilenglicol 3350, y sus mezclas,

el grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, y sus mezclas, o

el grupo que consiste en dextrosa, glicerol, manitol, y sus mezclas;

donde opcionalmente la composición farmacéutica además comprende por lo menos un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 anhidro, citrato de sodio, ácido cítrico, Tris, hidróxido de sodio, HCl, o una de sus mezclas; y

donde opcionalmente la composición farmacéutica además comprende fulvestrant solubilizado.

4. Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant,

donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones, preferentemente entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 2 micrones o entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones, preferentemente entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 6 micrones, más preferentemente entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 4 micrones; y

un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones, preferentemente entre alrededor de 7 micrones y alrededor de 15 micrones, más preferentemente entre alrededor de 12 micrones y alrededor de 14 micrones o entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 11 micrones, o preferentemente entre alrededor de 6 micrones y
5 alrededor de 9 micrones, más preferentemente entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 8 micrones, más preferentemente entre alrededor de 7 micrones y alrededor de 8 micrones;

donde, opcionalmente, la composición farmacéutica se presenta en forma de una suspensión, preferentemente, una suspensión acuosa.

5. Una composición farmacéutica que comprende fulvestrant,

10 donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 100 mg/ml, y donde con la administración a un sujeto, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant de la composición farmacéutica están dentro del 80% a 125% de la media relativa $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant luego de la administración de un producto de fulvestrant listado de referencia, por ejemplo,
15 FASLODEX™;

donde opcionalmente el producto de fulvestrant listado de referencia comprende fulvestrant en una concentración de alrededor de 50 mg/ml;

donde opcionalmente, con la administración a un sujeto, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax de fulvestrant están dentro del 40% al 80% de la media
20 relativa Cmax de fulvestrant luego de la administración del producto de fulvestrant listado de referencia.

6. Una composición farmacéutica que comprende fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 100 mg/ml, y donde, después de una administración inicial a un sujeto, de la composición farmacéutica que comprende 500 mg de fulvestrant el
25 día 1, y una administración adicional al sujeto, de la composición farmacéutica que comprende 500 mg de fulvestrant el día 15, se proporciona:

una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

donde opcionalmente la composición farmacéutica se administra como una única inyección de alrededor de 5 ml, o se administra como dos inyecciones de alrededor de 2,5 ml.

7. Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde
5 el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 40 a alrededor de 125 mg/ml.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7,
donde por lo menos alrededor del 70% del fulvestrant se presenta como partículas de
fulvestrant, preferentemente por lo menos alrededor del 80% del fulvestrant se presenta como
partículas de fulvestrant, más preferentemente por lo menos alrededor del 90% del fulvestrant
10 se presenta como partículas de fulvestrant.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8,
donde no más de alrededor del 20% del fulvestrant está solubilizado, preferentemente
no más de alrededor del 10% del fulvestrant está solubilizado, más preferentemente no más de
alrededor del 5% del fulvestrant está solubilizado.

15 10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde
las partículas de fulvestrant:

tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

20 un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones;

tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1–2 micrones;

un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones; y

un LD Dv(90) entre alrededor de 6–9 micrones;

25 tienen un LD Dv(90) de alrededor de 12–14 micrones;

tienen un LD Dv(90) de alrededor de 9–11 micrones;

tienen un LD Dv(90) de alrededor de 6–9 micrones;

tienen un LD Dv(90) de alrededor de 6–8 micrones; o

tienen un LD Dv(90) de alrededor de 7–8 micrones.

11. Un método para formar una suspensión acuosa de fulvestrant, que comprende:

5 mezclar un medio acuoso y por lo menos un estabilizador para formar un vehículo de suspensión, donde el por lo menos un estabilizador preferentemente comprende un tensioactivo y un polímero, o un tensioactivo y un no electrolito;

agregar una cantidad de fulvestrant al vehículo de suspensión; y

10 dispersar el fulvestrant en el vehículo de suspensión para formar la suspensión acuosa de fulvestrant, preferentemente, realizado usando mezcla de alto corte;

que, opcionalmente, comprende además homogeneizar la suspensión acuosa de fulvestrant, donde la homogeneización preferentemente se realiza usando homogeneización de alta presión, preferentemente, a una presión de alrededor de 103,4 MPa (15.000 psi) a alrededor de 310,2 MPa (45.000 psi), donde el método además preferentemente comprende
15 agregar un electrolito a la suspensión acuosa de fulvestrant homogeneizada y mezclar el electrolito en la suspensión, o agregar un no electrolito a la suspensión acuosa de fulvestrant homogeneizada y mezclar le no electrolito en la suspensión;

donde el método además opcionalmente comprende concentrar la suspensión de fulvestrant mediante la separación de fases de la suspensión, y eliminar una porción del
20 sobrenadante;

donde el método comprende opcionalmente además secar la suspensión acuosa para formar una composición farmacéutica seca, donde el método comprende además preferentemente esterilizar la composición farmacéutica seca usando irradiación gamma, donde el método más preferentemente además comprende reconstituir la composición
25 farmacéutica seca en una segunda suspensión acuosa añadiendo al menos uno de agua para inyección (WFI), solución salina normal (NS) y dextrosa al 5% en agua (D5W).

12. Una suspensión acuosa de fulvestrant preparada de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Una composición farmacéutica que comprende la suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 12,

5 donde opcionalmente la composición farmacéutica comprende partículas de fulvestrant:

que tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

10 un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones;

que tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1–2 micrones;

un LD Dv(90) entre alrededor de 6–9 micrones; y

un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones;

15 que tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones;

que tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones;

20 que tienen un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; o

que tienen un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

14. Una suspensión acuosa de fulvestrant que comprende:

una cantidad de fulvestrant, preferentemente alrededor de 500 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 300 mg, o alrededor de 250 mg;

25 alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores; y

una cantidad de medio acuoso;

donde, con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa AUC(0-t) y AUC(0-∞) de fulvestrant están dentro del 80% al 125% de la media relativa AUC(0-t) y AUC(0-∞), respectivamente, de fulvestrant luego de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

donde, opcionalmente, la suspensión tiene un volumen de alrededor de 3,0 a alrededor de 5,0 ml, preferentemente alrededor de 3,5 a alrededor de 4,5 ml, más preferentemente, alrededor de 4,0 ml.

10 15. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 14,

donde el uno o más estabilizadores:

se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos, polímeros, polímeros reticulados, agentes tamponantes, electrolitos y no electrolitos,

15 se seleccionan del grupo que consiste en polietilenóxido (PEO), un derivado de PEO, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188, poloxámero 124 , poloxámero 407, aceites vegetales polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, sorbitano palmitato, lecitina, poli(vinil alcohol), albúmina sérica humana, y sus mezclas

20 se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, povidona K12, povidona K17, PLASDONE™ C-12 povidona, PLASDONE™ C-17 povidona, PLASDONE™ C-30 povidona, polietilenglicol 3350, y sus mezclas,

se seleccionan del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, y sus mezclas, o

se seleccionan del grupo que consiste en dextrosa, glicerol, manitol, y sus mezclas.

25 16. La suspensión acuosa de fulvestrant de la reivindicación 14, donde los uno o más estabilizadores comprenden a polímero reticulado, preferentemente carboximetilcelulosa de sodio.

17. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que además comprende por lo menos un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 anhidro, citrato de sodio, ácido cítrico, Tris, hidróxido de sodio, HCl, o sus mezclas.

5 18. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17,

donde las partículas de fulvestrant:

tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones;

10 un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones; o

tienen uno o más de:

un LD Dv(10) entre alrededor de 1–2 micrones;

un LD Dv(50) entre alrededor de 2–4 micrones; y

15 un LD Dv(90) entre alrededor de 6–9 micrones.

19. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, donde las partículas de fulvestrant:

tienen uno o más de:

un CE Dv(10) entre alrededor de 4–10 micrones,

20 un CE Dv(50) entre alrededor de 10–35 micrones, y

un CE Dv(90) entre alrededor de 35–110 micrones;

tienen uno o más de:

un CE Dv(10) entre alrededor de 4–8 micrones,

un CE Dv(50) entre alrededor de 10–25 micrones, y

25 un CE Dv(90) entre alrededor de 25–60 micrones; o

tienen uno o más de:

un CE Dv(10) entre alrededor de 4–8 micrones,
un CE Dv(50) entre alrededor de 10–20 micrones, y
un CE Dv(90) entre alrededor de 20–35 micrones.

20. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 14–15

5 y 18–19,

donde:

la suspensión comprende alrededor de 56 mg/ml a alrededor de 59 mg/ml de uno o más
estabilizadores; y

los uno o más estabilizadores comprenden:

10 alrededor de 1,0 mg/ml a alrededor de 4,0 mg/ml de una o más polivinilpirrolidonas;
alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y
alrededor de 50 mg/ml de manitol; o

donde:

la suspensión comprende alrededor de 56,6 mg/ml a alrededor de 57,4 mg/ml de uno o

15 más estabilizadores; y

los uno o más estabilizadores comprenden:

alrededor de 1,6 mg/ml a alrededor de 2,4 mg/ml de una o más polivinilpirrolidonas;
alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y
alrededor de 50 mg/ml de manitol; o

20 donde la suspensión comprende:

alrededor de 1,6 mg/ml a alrededor de 2,4 mg/ml de PLASDONE™ C–12 povidona,
povidona K12, o una de sus combinaciones;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol; o

25 donde la suspensión comprende:

alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant;

alrededor de 1,6 mg/ml de PLASDONE™ C-12 povidona, povidona K12, o una de sus combinaciones;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

alrededor de 50 mg/ml de manitol; o

5 donde la suspensión comprende:

alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant;

alrededor de 2,4 mg/ml de PLASDONE™ C-12 povidona, povidona K12, o una de sus combinaciones;

alrededor de 5,0 mg/ml de polisorbato 80; y

10 alrededor de 50 mg/ml de manitol.

21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6-10, donde, después de la administración inicial, la administración adicional proporciona:

tanto un C_{max} en el rango de 10,04-12,55 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

15 tanto un C_{max} en el rango de 12,55-15,06 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un C_{max} en el rango de 15,06-17,57 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

20 tanto un C_{max} en el rango de 17,57-20,08 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un C_{max} en el rango de 10,04-11,295 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un C_{max} en el rango de 11,295-12,55 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

25 tanto un C_{max} en el rango de 12,55-13,805 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120-14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 13,805–15,06 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 15,06–16,315 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

5 tanto un $C_{\max}$ en el rango de 16,315–17,57 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 17,57–18,825 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

10 tanto un $C_{\max}$ en el rango de 18,825–20,08 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 15,06–18,825 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant;

tanto un $C_{\max}$ en el rango de 12,55–18,825 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant; o

15 tanto un $C_{\max}$ en el rango de 10,04–15,06 ng/ml de fulvestrant como una AUC en el rango de 9120–14.250 ng·hr/ml de fulvestrant.

22. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 y 21, la suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 14–18, o la suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde las partículas de fulvestrant:

20 tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 35 micrones y alrededor de 110 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 35 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones;

tienen uno o más de:

25 un CE Dv(90) entre alrededor de 25 micrones y alrededor de 60 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 25 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones;
 tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 35 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 20 micrones;

5 un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 8 micrones;

tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 100 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 50 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 10 micrones;

10 tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 100 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 50 micrones;

un CE Dv(10) entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 8 micrones;

tienen uno o más de:

15 un CE Dv(90) entre alrededor de 50 micrones y alrededor de 75 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 30 micrones y alrededor de 40 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 8 micrones y alrededor de 10 micrones;

tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 60 micrones;

20 un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones;

tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 50 micrones;

un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones; y

25 un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones;

tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones;
 un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 20 micrones; y
 un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones;
 tienen uno o más de:

5 un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 40 micrones;
 un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones; y
 un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones;
 tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 35 micrones;
 10 un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones; y
 un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones;
 tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 45 micrones;
 un CE Dv(50) entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 15 micrones; y
 15 un CE Dv(10) entre alrededor de 3 micrones y alrededor de 7 micrones;
 tienen un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones;
 tienen un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones;
 tienen un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrones y alrededor de 25 micrones;
 tienen uno o más de:

20 un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones;
 un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; y
 un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrones y alrededor de 25 micrones;
 tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones; y
 25 un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones;
 tienen uno o más de:

un CE Dv(50) entre alrededor de 5 micrones y alrededor de 60 micrones; y

un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones; o

tienen uno o más de:

un CE Dv(90) entre alrededor de 10 micrones y alrededor de 200 micrones; y

5 un CE Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 25 micrones.

23. La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 14–
20, donde:

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única
inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax
10 de fulvestrant están dentro del 40% a 80% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de
la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por
vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única
inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax
15 de fulvestrant están dentro del 60% a 80% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de
la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por
vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única
inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax
20 de fulvestrant están dentro del 50% a 75% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de
la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por
vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única
inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax
25 de fulvestrant están dentro del 40% a 50% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de

la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax de fulvestrant están dentro del 50% a 60% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax de fulvestrant están dentro del 60% a 70% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml;

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax de fulvestrant están dentro del 70% a 80% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml; o

con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto en una única inyección intramuscular, los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa Cmax de fulvestrant están dentro del 70% a 80% de la media relativa Cmax de fulvestrant luego de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml.

24. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer de mama, que comprende administrar al sujeto:

una suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 22;

una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, reivindicación 13 y reivindicaciones 21 a 22; o

una suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 y 22 a 23;

5 donde, opcionalmente, la suspensión, composición farmacéutica, o suspensión acuosa de fulvestrant comprende alrededor de 50 mg/ml o alrededor de 100 mg/ml de fulvestrant;

 donde, opcionalmente, la suspensión, composición farmacéutica, o suspensión acuosa de fulvestrant se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, preferentemente, palbociclib.

10 25. El método de la reivindicación 24, donde el cáncer de mama es un cáncer de mama positivo para el receptor hormonal (HR).

 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 25, donde el sujeto es una mujer humana posmenopáusica con progresión de la enfermedad después de la terapia con antiestrógenos.

15 27. El método de la reivindicación 24, donde el cáncer de mama es cáncer de mama positivo para HR, negativo para el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), avanzado o metastásico.

 28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 y 27, donde el sujeto es una mujer humana con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.