

FORMULACIONES DE FULVESTRANT Y MÉTODOS DE SU USO

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

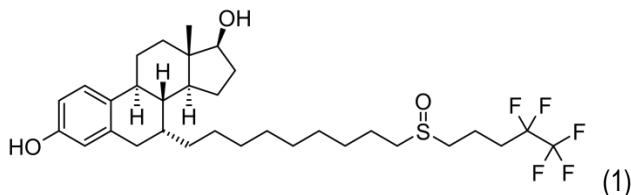
[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 62/583,403, presentada el 8 de Noviembre de 2017, la totalidad de la cual se incorpora como referencia en la presente.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La descripción está dirigida a formulaciones que contienen fulvestrant y métodos de su uso en el tratamiento de enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] El Fulvestrant o 7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, tiene la estructura de fórmula (1):



[0004] El Fulvestrant es un degradador de receptor de estrógeno selectivo (SERD) indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico positivo a receptor de hormona en mujeres postmenopáusicas con progreso de la enfermedad después de la terapia antiestrógeno.

[0005] Como con otros compuestos similares a los esteroideos, el fulvestrant tiene propiedades físicas que hacen difícil la preparación de suspensiones acuosas. El Fulvestrant es una molécula particularmente lipofílica, aun cuando se compara con otros compuestos esteroideos y su solubilidad acuosa es extremadamente baja.

[0006] Debido a la pobre solubilidad y biodisponibilidad oral del fulvestrant, el fármaco comúnmente se administra vía inyección intramuscular de una formulación de fulvestrant a base de aceite. La formulación comercial actual del fulvestrant, FASLODEX®, se dosifica a 500 mg y requiere que se administren intramuscularmente dos inyecciones de 5 mL de una formulación de 50 mg/mL de fulvestrant. 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 por hasta 100% p/v con aceite de ricino como un cosolvente adicional y modificador de la velocidad de liberación. La administración de la formulación es lenta (1-2 minutos por inyección) y dolorosa, debido al vehículo viscoso a base de aceite usado para solubilizar el fulvestrant. Se ha agregado una advertencia a la etiqueta del FASLODEX® concerniente a las inyecciones dolorosas, ciática, dolor neuropático y neuropatía periférica.

[0007] Previamente se ha reportado (US 6,774,122 de AstraZeneca) que las inyecciones intramusculares de fulvestrant en forma de una suspensión acuosa no fueron adecuadas para su uso. Aquellas suspensiones dieron como resultado irritación tisular local extensa en el sitio de inyección así como un pobre perfil de liberación debido a la presencia de fulvestrant en forma de partículas sólidas. Además, se reportó que la velocidad de liberación del fulvestrant

no es clínicamente significativa.

[0008] Existe la necesidad de formulaciones de fulvestrant con propiedades de dosificación mejorada. La descripción está dirigida a esas y otras necesidades importantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0009] La presente descripción proporciona suspensiones acuosas que comprenden fulvestrant solubilizado, partículas de fulvestrant no solubilizadas que tienen uno o más de un LD Dv(10) entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 2.1 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 5.5 y aproximadamente 9.0 micrómetros y un LD Dv(90) entre aproximadamente 15 y aproximadamente 35 micrómetros, las suspensiones acuosas comprenden además un tensoactivo, una polivinilpirrolidona y un alcohol de azúcar y un excipiente soluble en agua. El excipiente soluble en agua puede ser un aril-alquil de C₁₋₆-OH, un alquil de C₁₋₆-OH, una sal amortiguadora, un polisorbato, un polialquilenglicol, un alquilenglicol de C₁₋₁₂, una fosfatidilcolina o una combinación de los mismos.

[0010] La presente descripción proporciona métodos de tratamiento del cáncer de mama en un sujeto, que comprende administrar al sujeto las suspensiones acuosas de la descripción. El cáncer de mama puede ser cáncer de mama positivo al receptor de hormona (HR).

[0011] También se describen los métodos de preparación y uso de los productos descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La breve descripción, así como la siguiente descripción detallada, se comprende mejor cuando se lee en conjunto con las Figuras anexas. Para el propósito de ilustrar la descripción, ellas se muestran en las modalidades ejemplares de las Figuras de la descripción; sin embargo, la descripción no se limita a los métodos, composiciones y dispositivos específicos descritos. En las Figuras:

La Figura 1 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y algunas suspensiones acuosas ejemplares de la presente descripción para ratas.

La Figura 2 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y una suspensión acuosa ejemplar de la presente descripción para humanos.

La Figura 3 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y una suspensión acuosa ejemplar de la presente descripción para humanos.

La Figura 4 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y una suspensión acuosa ejemplar de la presente descripción para humanos.

La Figura 5 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y una suspensión acuosa ejemplar de la presente descripción para humanos.

La Figura 6 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y una suspensión acuosa ejemplar de la presente descripción para humanos.

La Figura 7 describe datos farmacocinéticos para la administración de formulaciones comerciales de fulvestrant (FASLODEX®) y una suspensión acuosa ejemplar de la presente descripción para humanos.

Todos los rótulos y anotaciones en las Figuras se incorporan por lo tanto en esta descripción como si se expusieran completamente en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] La presente descripción puede comprenderse más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada tomada en conexión con las Figuras y ejemplos acompañantes, los cuales forman parte de la descripción. Debe comprenderse que esta descripción no se limita a los dispositivos, métodos, aplicaciones, condiciones o parámetros específicos descritos y/o mostrados en la presente y que la terminología usada en la presente es para el propósito de describir modalidades particulares a manera de ejemplo únicamente y no pretende ser limitante de la descripción reclamada.

[0013] Como se usan en la especificación incluyendo las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “uno” y “el” incluyen el plural y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

[0014] Cuando se expresa un intervalo de valores, otra modalidad incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Todos los intervalos son incluyentes y combinables. Además, la referencia a valores establecidos en intervalos incluye todos y cada uno de los valores dentro de ese intervalo. Cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se comprenderá que el valor particular forma otra modalidad. El término “aproximadamente” como se usa en la presente cuando se hace referencia a un valor medible como una cantidad, una duración temporal y similar, significa que abarca variaciones razonables del valor, como, por ejemplo, $\pm 10\%$ del valor especificado. Por ejemplo, la frase “aproximadamente 50%” puede incluir $\pm 10\%$ de 50 o de 45% a 55%.

[0015] También debe apreciarse que ciertas características de la descripción las cuales, por claridad, se describen aquí en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, varias características de la descripción que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también pueden proporcionarse separadas o en cualquier subcombinación.

TÉRMINOS

[0016] Como se usan en la presente, ya sea por sí mismas o en conjunto con otro término o términos, deberá comprenderse que las frases “método para tratar” y “método de tratamiento” pueden usarse de manera intercambiable con la frase “para usarse en el tratamiento de” una enfermedad particular.

[0017] Como se usa en la presente, ya sea por sí mismo o en conjunto con otro término o términos, “farmacéuticamente aceptable” indica que la entidad diseñada como, por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable generalmente es química y/o físicamente compatible con otros ingredientes en una formulación y/o generalmente es fisiológicamente compatible con el receptor del mismo.

[0018] Como se usan en la presente, ya sea por sí mismos o en conjunto con otro término o términos, “sujeto(s)”, “individuo(s)” y “paciente(s)”, se refieren a mamíferos, incluyendo humanos. El término humano(s) se refiere a e incluye, un niño, adolescente o adulto humano.

[0019] Como se usan en la presente, ya sea por sí mismos o en conjunto con otro término o términos, “trata”, “tratar”, “tratado” y “tratamiento”, se refieren a e incluyen usos y resultados mejoradores, paliativos y/o curativos o cualquier combinación de los mismos. En otras modalidades, los métodos descritos en la presente pueden usarse

profilácticamente. Deberá comprenderse que la “profilaxis” o un uso o resultado profiláctico no se refiere a ni requiere la prevención absoluta o total (es decir, un uso o resultado 100% preventivo o protector). Como se usa en la presente, profilaxis o un uso o resultado profiláctico se refiere a usos y resultados en los cuales la administración de un compuesto o formulación disminuye o reduce la severidad de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad particular descrita en la presente; disminuye o reduce la probabilidad de experimentar una condición, síntoma, trastorno o enfermedad particular descrita en la presente; o retrasa la aparición o recaída (recurrencia) de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad particular descrita en la presente; o cualquier combinación de las anteriores.

[0020] Como se usa en la presente, ya sea que se use solo o en conjunto con otro término o términos, “terapéutico” y “cantidad terapéuticamente efectiva”, se refieren a una cantidad de un compuesto o formulación que (a) trata una condición, síntoma, trastorno o enfermedad particular descrita en la presente; (b) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de una condición, trastorno o enfermedad particular descrita en la presente; (c) retrasa la aparición o recaída (recurrencia) de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad particular descrita en la presente. Deberá comprenderse que los términos “terapéutico” y “terapéuticamente efectivo” abarcan cualquiera de los efectos (a)-(c) mencionados anteriormente, ya sea solos o en combinación con cualquiera de los otros (a)-(c).

[0021] Como se usa en la presente, ya sea que se use solo o en conjunto con otro término o términos, “agente terapéutico” se refiere a cualquier sustancia incluida en una formulación que sea útil en el tratamiento de una enfermedad, condición o trastorno o comorbilidad (es decir, una enfermedad, condición o trastorno que existe simultáneamente con el cáncer de mama) y que no es fulvestrant.

[0022] Como se usa en la presente, ya sea que se use solo o en conjunto con otro término o términos, “suspensión” se refiere a partículas sólidas dispersas en un vehículo líquido. Como se usa en la presente, ya sea que se use solo o en conjunto con otro término o términos, “suspensión acuosa” se refiere a una suspensión en la cual el vehículo líquido comprende al menos aproximadamente 50% p/p de agua. Como se usa en la presente, ya sea que se use solo o en conjunto con otro término o términos, un “vehículo” es un medio de suspensión, preferiblemente un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable.

[0023] Como se usa en la presente, ya sea solo o en conjunto con otro término o términos, “dosis” y “dosificación” se refiere a una cantidad de fulvestrant en una suspensión acuosa.

[0024] Como se usa en la presente, ya sea solo o en conjunto con otro término o términos, “arilo” cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo aromático mono o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Preferiblemente las porciones de arilo incluyen fenilo y naftilo.

[0025] Como se usa en la presente, ya sea solo o en conjunto con otro término o términos, “alquilo de C₁-C₆” cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a un enlazante alifático que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, y -C(CH₃)₂-. El término “alquilo de C₀” se refiere a un enlace.

[0026] Como se usa en la presente, ya sea solo o en conjunto con otro término o términos, “alquilo”, cuando se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que

tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("C₁-C₁₂"), preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono ("C₁-C₆"), en el grupo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, alquilo de C₁), etilo (Et, alquilo de C₂), n-propilo (alquilo de C₃), isopropilo (alquilo de C₃), butilo (alquilo de C₄), isobutilo (alquilo de C₄), sec-butilo (alquilo de C₄), ter-butilo (alquilo de C₄), pentilo (alquilo de C₅), isopentilo (alquilo de C₅), ter-pentilo (alquilo de C₅), hexilo (alquilo de C₆), isohexilo (alquilo de C₆), y similares.

[0027] Cuando se usa un intervalo de átomos de carbono en la presente, por ejemplo, C₁-C₆, todos los intervalos, así como los números individuales de átomos de carbono son abarcados. Por ejemplo, "C₁-C₃" incluye C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃, C₁, C₂, y C₃.

[0028] Como se usan en la presente "Dv(10)", "Dv(50)" y "Dv(90)" se definen como los diámetros de partícula ponderados por volumen donde un acumulativo de 10%, 50% o 90% v/v de las partículas tienen un diámetro igual o más pequeño, respectivamente, cuando se miden. Por ejemplo, si una población de partículas tiene un Dv(50) de aproximadamente 25 micrómetros, 50% de las partículas en el volumen tienen un diámetro menor que o igual a aproximadamente 25 micrómetros.

[0029] Como se usan en la presente, "Dn(10)", "Dn(50)" y "Dn(90)" se definen como los diámetros de partícula ponderados numéricamente donde un acumulativo de 10%, 50% o 90% de las partículas tienen un diámetro igual o más pequeño, respectivamente, cuando se miden. Por ejemplo, si una población de partículas tiene un Dn(50) de aproximadamente 25 micrómetros, 50% de las partículas en número tienen un diámetro de menos que o igual a aproximadamente 25 micrómetros.

[0030] El tamaño de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula pueden determinarse por medición vía difracción de láser. El análisis del tamaño de partícula por métodos de difracción de láser se conoce en el estado de la técnica y se explica más completamente en la ISO 13320:2009(E), "Particle size analysis – Laser diffraction methods," International Organization for Standardization, la cual se incorpora como referencia en la presente 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 de acuerdo a lo determinado por la teoría de difracción de luz de Mie. Las mediciones vía difracción de láser pueden obtenerse "como tales" o "sonicadas". Los valores medidos vía difracción de láser "como tales" se indican como tales en las Tablas, o se refieren aquí como "Dv(##) de difracción de laser", "LD Dv(##)", "diámetro de difracción de láser" o "diámetro de LD". Los datos para muestras "sonicadas" indican que la muestra de medición se sometió a sonicación para dispersar aglomerados inmediatamente antes del análisis, como se describe más completamente en la ISO 13320:2009(E). Los valores medidos vía difracción de láser para muestras sometidas a sonicación se refieren específicamente aquí como "Dv(##)de difracción de láser sonicada", "LD Dv(##)sonicada", "diámetro de difracción de láser sonicada" o "diámetro LD sonicada". Las tablas 3-6 proporcionan datos de tamaño de partícula de difracción de láser y distribución del tamaño de partícula ("PSD") para algunas modalidades ejemplares de la presente descripción.

[0031] El tamaño de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula también pueden determinarse por capturas y análisis de imágenes por microscopía. La captura y análisis de imágenes por microscopía captura una imagen bidimensional (2D) y una partícula 3D y calcula diferentes parámetros de tamaño y forma de la imagen 2D. Los

tamaños de partícula determinados por captura y análisis de imágenes por microscopía se representan como el diámetro de un círculo con un área equivalente como la imagen 2D de la partícula, referida aquí como un equivalente circular o diámetro “CE”. El análisis del tamaño de partícula por captura y análisis de imágenes por microscopía se conoce en el estado de la técnica y se explica más completamente en la ISO 13322-1:2014, “Particle size analysis -- Image analysis methods -- Part 1: Static image analysis methods,” International Organization for Standardization, la cual se incorpora como referencia en la presente en su totalidad para todos los propósitos. Los valores medidos por captura y análisis de imágenes por microscopía se refieren en la presente como “diámetro equivalente del círculo”, “diámetro CE”, “Dv (##) equivalente al círculo”, “CE Dv(##)”, o “CE Dn(##)”. La Tabla 6 proporciona datos de distribución de tamaño de partícula y captura y análisis de imágenes por microscopía de tamaño de partícula para algunas modalidades ejemplares de la presente descripción

Suspensiones Acuosas

[0032] En modalidades particulares, la descripción está dirigida a suspensiones acuosas que comprenden fulvestrant solubilizado y partículas de fulvestrant no solubilizadas. Las partículas fulvestrant no solubilizadas pueden tener distribuciones de tamaño de partícula diferentes como se describe más completamente en otra parte de la presente. En algunas modalidades, las suspensiones acuosas de la descripción tienen una concentración total de fulvestrant de fulvestrant solubilizado y fulvestrant no solubilizado de aproximadamente 80 mg/ml hasta aproximadamente 170 mg/ml, incluyendo todos los intervalos y subintervalos entre ellos. En otras modalidades, la concentración total de fulvestrant es de aproximadamente 75 mg/ml hasta aproximadamente 125 mg/ml. En modalidades particulares, la concentración total de fulvestrant es de aproximadamente 75 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL, o hasta aproximadamente 170 mg/mL. En modalidades particulares, la concentración total de fulvestrant es de aproximadamente 100 mg/mL.

[0033] Las suspensiones acuosas de la descripción comprenden fulvestrant solubilizado, es decir, fulvestrant que está presente en forma no particulada y que puede disolverse en el medio acuoso de la suspensión. En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas pueden tener entre aproximadamente 0.01 mg/mL y aproximadamente 0.10 mg/mL, entre aproximadamente 0.05 mg/mL y aproximadamente 0.10 mg/mL, entre aproximadamente 0.05 mg/mL y aproximadamente 0.08 mg/mL, o aproximadamente 0.06 mg/mL de fulvestrant solubilizado. Por ejemplo, las suspensiones acuosas pueden tener 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, o 0.1 mg/mL del fulvestrant solubilizado.

[0034] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas que comprenden fulvestrant solubilizado y partículas de fulvestrant no solubilizadas también comprenden un tensoactivo, una polivinilpirrolidona, un alcohol de azúcar y un excipiente soluble en agua.

[0035] En algunas modalidades de la invención, los tensoactivos pueden ser, pero no se limitan a, óxido de

polietileno (PEO), un derivado de PEO, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxamer 188 (incluyendo, pero sin limitarse a, poloxamer PLURONIC® F-68 vendido por BASF Corp. (Wyandotte, MI, USA)), poloxamer 124 (incluyendo, pero sin limitarse a, poloxamer PLURONIC® L44 vendido por BASF Corp. (Wyandotte, MI, USA)), aceites vegetales polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado (incluyendo, pero sin limitarse a KOLLIPHOR® EL, anteriormente conocido como CREMOPHOR® EL vendido por BASF Corp. (Wyandotte, MI, USA)), palmitato de sorbitán (incluyendo, pero sin limitarse a SPAN™ 40 vendido por Croda International Plc), lecitina, poli(alcohol vinílico) ("PVA"), albumina de suero humano y mezclas de los mismos.

[0036] En algunas modalidades de la invención, las polivinilpirrolidonas pueden ser, pero no se limitan a, povidona K12, povidona K17, povidona PLASDONE™ C-12 (Ashland, Inc., Covington, KY, USA), povidona PLASDONE™ C-17 (Ashland, Inc., Covington, KY, USA), povidona PLASDONE™ C-30 (Ashland, Inc., Covington, KY, USA), y mezclas de las mismas. En ciertas modalidades de la invención, la polivinilpirrolidona es povidona PLASDONE™ C-12, la cual tiene un valor de K de 10.2-13.8 y un peso molecular nominal de 4,000 daltons.

[0037] En algunas modalidades de la invención, los alcoholes de azúcar pueden ser, pero no se limitan a, dextrosa, glicerol, manitol, eritritol, treitol, arabitol, xilitol, ribitol, sorbitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalta, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol, poliglicitol y mezclas de los mismos. En modalidades adicionales de la invención, el alcohol de azúcar es manitol, xilitol, maltitol, lactitol, maltotriitol, sorbitol, glicerol, o una mezcla de los mismos. En modalidades de la invención aun adicionales, el alcohol de azúcar es manitol.

[0038] De acuerdo con la descripción, la suspensión acuosa comprende un excipiente soluble en agua que puede ser un aril-alquil de C₁₋₆-OH, un alquil de C₁₋₆-OH, una sal amortiguadora, un polisorbato, un polialquilenglicol, un alquilenglicol de C₁₋₁₂, una fosfatidilcolina o una combinación de los mismos.

[0039] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la descripción comprenden entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 5% (p/p), entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% (p/p), entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 2.5% (p/p), entre aproximadamente 0.9% y aproximadamente 1.5% (p/p), aproximadamente 4% (p/p) o aproximadamente 1% (p/p) del aril-alquil de C₁₋₆-OH. Por ejemplo, las suspensiones acuosas pueden comprender 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 o 5% (p/p) del aril-alquil de C₁₋₆-OH. El aril-alquil de C₁₋₆-OH es preferiblemente un fenil-alquil de C₁₋₆-OH, por ejemplo, un fenil-C₁₋₂-OH. En modalidades adicionales, el aril-alquil de C₁₋₆-OH es alcohol bencílico (fenil-CH₂-OH).

[0040] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (p/p), entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% (p/p), entre aproximadamente 2% y aproximadamente 4% (p/p), aproximadamente 2% (p/p), aproximadamente 4% (p/p), aproximadamente 5% (p/p) o aproximadamente 8% (p/p) del alquil de C₁₋₆-OH. Por ejemplo, las suspensiones acuosas pueden comprender aproximadamente 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 o 10% (p/p) del alquil de C₁₋₆-OH. El alquil de C₁₋₆-OH preferido incluye metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, s-butanol, t-butanol y combinaciones de los mismos. En modalidades adicionales, el alquil de C₁₋₆-OH es etanol.

[0041] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la descripción comprenden una o

más sales amortiguadoras, las cuales pueden ser un agente que cuando se agregue a una suspensión acuosa, resulte en una suspensión acuosa que resiste cambios de pH o que resulte en un cambio en el pH. De acuerdo con la descripción, el pH es mencionado usando instrumentación convencional a temperatura ambiente, por ejemplo, entre 20°C y 25°C, preferiblemente 23°C. La sal amortiguadora puede ser, por ejemplo, una sal de fosfato de sodio (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), una sal de fosfato de potasio (por ejemplo, fosfato de potasio dibásico (K_2HPO_4), fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4)), ácido cítrico o una sal de los mismos (por ejemplo, citrato de sodio), trometano (tris(hidroximetil)aminometano, "Tris") o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades de la invención, la suspensión acuosa comprende aproximadamente 1 mM a 20 mM, de sales amortiguadoras y todos los intervalos y subintervalos entre ellas. En modalidades particulares de la invención, la suspensión acuosa comprende de aproximadamente 1 a 2 mM, de 1 a 3 mM, de 1 a 5 mM, de 2 a 8 mM, de 5 a 6 mM, de 5 a 10 mM, de 8 a 12 mM, de 10 a 15 mM o de 15 a 20 mM de una o más sales amortiguadoras y todos los intervalos y subintervalos entre ellas. En modalidades adicionales de la invención, la suspensión acuosa comprende aproximadamente 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 una o más sales amortiguadoras.

[0042] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas pueden comprender entre aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 2% (p/p), entre aproximadamente 0.25% y aproximadamente 1.80% (p/p) o aproximadamente 0.75% (p/p), de un polisorbato. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la descripción pueden comprender aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o aproximadamente 2% (p/p) del polisorbato. Los polisorbatos se conocen en el estado de la técnica como una clase de compuestos derivados de sorbitán etoxilado esterificado con ácidos grasos. En algunas modalidades, el polisorbato puede ser polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 o una combinación de los mismos.

[0043] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas pueden comprender entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (p/p), entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 8% (p/p) o aproximadamente 5% (p/p) de un polialquilenglicol. Por ejemplo, las suspensiones acuosas pueden comprender aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 o aproximadamente 10% (p/p) del polialquilenglicol. Los polialquilenglicoles se conocen en el estado de la técnica. Los polialquilenglicoles preferidos incluyen polietilenglicoles. Los polietilenglicoles útiles en la descripción tendrán un peso molecular de entre aproximadamente 300 g/mol y aproximadamente 10,000 g/mol, incluyendo pero sin limitarse a PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1540, PEG 3350, PEG 3500, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 o una combinación de los mismos.

[0044] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la descripción pueden comprender entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 5% (p/p), entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 4% (p/p) o aproximadamente 2.5% (p/p) de un alquilenglicol de C_{1-12} . Por ejemplo, las suspensiones acuosas pueden comprender aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 o aproximadamente 5% (p/p) del alquilenglicol de C_{1-12} . Como se usa en la presente, un "alquilenglicol de C_{1-12} " se refiere a

un glicol alifático que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Los alquilenglicoles de C₁₋₁₂ ejemplares incluyen, por ejemplo, propilenglicol y etilenglicol. En algunas modalidades de la invención, el alquilenglicol de C₁₋₁₂ es propilenglicol.

[0045] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la descripción comprenden entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 5% (p/p), entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% (p/p) o aproximadamente 0.3% (p/p) de una fosfatidilcolina. Por ejemplo, las suspensiones acuosas pueden comprender aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 o aproximadamente 5% (p/p) de la fosfatidilcolina. Las fosfatidilcolinas se conocen en el estado de la técnica como una clase de fosfolípidos que incluyen un grupo con cabeza de colina. En algunas modalidades de la invención, la fosfatidilcolina es lecitina.

[0046] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas pueden comprender uno o más excipiente farmacéuticamente aceptables adicionales. Como se usa en la presente, un excipiente farmacéuticamente aceptable generalmente es química y/o físicamente compatible con otros ingredientes en una suspensión acuosa y/o generalmente es fisiológicamente compatible con el sujeto receptor del mismo. En algunas modalidades, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales se seleccionan del grupo que consiste de conservadores, antioxidantes, agentes antiespumantes o mezclas de los mismos. En modalidades de la invención todavía adicionales, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un conservador como, pero sin limitarse a, fenol, cresol, éster de ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol o mezclas de los mismos. En modalidades de la invención todavía adicionales, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un antioxidante como, sin limitarse a, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, ácido palmítico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, tocoferoles o mezclas de los mismos. En modalidades de la invención todavía adicionales, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un agente antiespumante como, pero sin limitarse a, dimeticona, simeticona o mezclas de los mismos.

[0047] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas pueden comprender un excipiente soluble en agua que es un aril-alquil de C₁₋₆-OH, un alquil de C₁₋₆-OH, un polisorbato o una sal amortiguadora o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades de la invención, el excipiente soluble en agua es un aril-alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, alcohol bencílico), un alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, etanol) y un polisorbato. En modalidades adicionales de la invención, el excipiente soluble en agua es un alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, etanol) y un polisorbato. En modalidades de la invención todavía adicionales, el excipiente soluble en agua es un aril-alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, alcohol bencílico). En otras modalidades de la invención, el excipiente soluble en agua es un aril-alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, alcohol bencílico) y un polisorbato. En algunas modalidades de la invención, el excipiente soluble en agua es un aril-alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, alcohol bencílico), un polisorbato y una o más sales amortiguadoras. En algunas modalidades de la invención, el excipiente soluble en agua es un alquil de C₁₋₆-OH (por ejemplo, etanol), un polisorbato y una o más sales amortiguadoras.

[0048] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden aproximadamente 100 mg/mL de fulvestrant, aproximadamente 0.5% (p/p) polisorbato 80, aproximadamente 5.0% (p/p) de manitol,

aproximadamente 0.16% (p/p) de PLASDONE™ C-12, aproximadamente 1.2% (p/p) de alcohol bencílico, aproximadamente 0.75% (p/p) de polisorbato 20 y 5 mM de sales amortiguadoras.

[0049] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden (aproximadamente) 100 mg/mL de fulvestrant, polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
5 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), etanol (aproximadamente 4% (p/p)) y polisorbato 20 (aproximadamente 0.75% (p/p)).

[0050] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden fulvestrant (aproximadamente 100 mg/mL), polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
10 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), etanol (aproximadamente 2% (p/p)), polisorbato 20 (aproximadamente 0.25% (p/p)) y 5 mM de sales amortiguadoras.

[0051] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden fulvestrant (aproximadamente 100 mg/mL), polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
15 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), alcohol bencílico (aproximadamente 2% (p/p)), polisorbato 20 (aproximadamente 1.5% (p/p)) y 10 mM de sales amortiguadoras. En modalidades adicionales de la invención, las sales amortiguadoras comprenden fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (aproximadamente 0.24% (p/p)).

[0052] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden fulvestrant (aproximadamente 100 mg/mL), polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
20 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), alcohol bencílico (aproximadamente 1.2% (p/p)), polisorbato 20 (aproximadamente 0.75% (p/p)) y 15 mM de sales amortiguadoras. En modalidades adicionales de la invención, las sales amortiguadoras comprenden fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (aproximadamente 0.36% (p/p)).

[0053] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden fulvestrant (aproximadamente 100 mg/mL), polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
25 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), alcohol bencílico (aproximadamente 2% (p/p)), polisorbato 20 (aproximadamente 1.5% (p/p)) y 10 mM de sales amortiguadoras. En modalidades adicionales de la invención, las sales amortiguadoras comprenden fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (aproximadamente 0.24% (p/p)).

[0054] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden fulvestrant (aproximadamente 100 mg/mL), polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
30 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), alcohol bencílico (aproximadamente 1.6% (p/p)), polisorbato 20 (aproximadamente 1.2% (p/p)) y 5 mM de sales amortiguadoras. En modalidades adicionales de la invención, las sales amortiguadoras comprenden fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (aproximadamente 0.12% (p/p)). En modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas pueden comprender además cloruro de sodio (aproximadamente 0.9% (p/p)).

[0055] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas comprenden fulvestrant (aproximadamente 100 mg/mL), polisorbato 80 (aproximadamente 0.5% (p/p)), manitol (aproximadamente 5.0% (p/p)),
35 PLASDONE™ C-12 (aproximadamente 0.16% (p/p)), alcohol bencílico (aproximadamente 1.2% (p/p)), polisorbato 20 (aproximadamente 1.5% (p/p)) y 5 mM de sales amortiguadoras. En modalidades adicionales de la invención, las sales

amortiguadoras comprenden fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (aproximadamente 0.12% (p/p)).

[0056] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas tienen un pH de aproximadamente 3-10, por ejemplo, aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10. De acuerdo con la descripción, pH se menciona usando instrumentación convencional a temperatura ambiente, por ejemplo, entre 20°C y 25°C, preferiblemente 23°C. En modalidades adicionales de la invención, la suspensión acuosa tiene un pH de aproximadamente 5-8. En modalidades adicionales de la invención, la suspensión acuosa tiene un pH de aproximadamente 6-8. En modalidades adicionales de la invención, la suspensión acuosa tiene un pH de aproximadamente 3-7. En ciertas modalidades de la invención, la suspensión acuosa tiene un pH de aproximadamente 6.0 a 8.0. En modalidades particulares de la invención, la suspensión acuosa tiene un pH de aproximadamente 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 modalidades adicionales de la invención, la suspensión acuosa tiene un pH de aproximadamente 7.0.

Métodos de Formación de las Suspensiones Acuosas

[0057] En algunas modalidades de la invención, los métodos de formación de una suspensión acuosa comprenden mezclar un medio acuoso y al menos un tensoactivo, una polivinilpirrolidona, un alcohol de azúcar y un excipiente soluble en agua 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. En modalidades adicionales, esos métodos pueden comprender la homogeneización de la suspensión acuosa. En modalidades adicionales más, los métodos con o sin paso de homogeneización pueden comprender además concentración de la suspensión acuosa por separación de fases de la suspensión acuosa y remoción de una porción del sobrenadante. En modalidades adicionales a particulares, después del paso de concentración, los métodos pueden comprender además agregar uno o más tensoactivos, polivinilpirrolidonas, alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua a la suspensión acuosa de fulvestrant homogenizada y mezclar uno o más tensoactivos, polivinilpirrolidonas, alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua en la suspensión. En algunas modalidades de la invención, los métodos comprenden un paso de dispersión efectuado usando mezclado de alto corte, un paso de homogeneización efectuado usando homogeneización a alta presión o ambos de un paso de dispersión efectuado usando mezclado de alto corte y un paso de homogeneización efectuado usando homogeneización a alta presión

[0058] En modalidades adicionales de la invención que incluyen uno o más tensoactivos, polivinilpirrolidonas, alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua, pueden incorporarse uno o más tensoactivos, polivinilpirrolidonas, alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua en las formulaciones en una o más etapas de los métodos de formación de las suspensiones acuosas. En algunas modalidades, al menos una porción de o todos los tensoactivos, polivinilpirrolidonas, alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua de una suspensión acuosa se agregan a un medio acuoso junto con una cantidad de fulvestrant antes de alguno o todos de cualquiera de los pasos de mezclado, homogeneización y remoción de sobrenadante. En otra modalidad más, al menos una porción o todos de uno o más tensoactivos, polivinilpirrolidonas, alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua de una suspensión acuosa se agregan a las suspensiones acuosas después de alguno o todos de cualquiera de los pasos de mezclado, homogeneización o remoción de sobrenadante hayan sido completados. En modalidades adicionales, al menos una

porción de o todos los tensoactivos, polivinilpirrolidonas y excipientes solubles en agua de las suspensiones acuosas se combinan con el medio acuoso y fulvestrant antes de que algunos o todos de cualquiera de los pasos de mezclado, homogeneización o remoción de sobrenadante y al menos una porción de o todos de los alcoholes de azúcar y excipientes solubles en agua se agreguen a la suspensión acuosa después de alguno o todos de cualquiera de los pasos de mezclado, homogeneización o remoción de sobrenadante.

[0059] Las partículas de fulvestrant descritas aquí pueden prepararse en un método que comprende los pasos 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 las partículas de fulvestrant no solubilizadas al tamaño deseado.

[0060] En modalidades adicionales de la invención, uno o más solventes, como agua o un alcohol o una combinación de los mismos, presentes en una suspensión acuosa pueden removerse parcial o completamente por técnicas apropiadas conocidas en el estado de la técnica, como liofilización o secado por rocío, para formar una composición farmacéutica seca. En ciertas modalidades de la invención, una composición farmacéutica seca puede comprender hasta aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 5%, o aproximadamente 10% de uno o más solventes. Las composiciones farmacéuticas secas formadas por liofilización pueden estar en forma de una torta liofilizada.

[0061] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas pueden formarse reconstituyendo una composición farmacéutica seca (por ejemplo, torta liofilizada). La reconstitución puede efectuarse con un diluyente apropiado. En algunas modalidades, el diluyente puede ser agua para inyección (WFI). En modalidades adicionales, el diluyente puede ser WFI con cloruro de sodio en una cantidad entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 1.8% p/p, como, pero sin limitarse a, solución salina normal con 0.9% p/p de cloruro de sodio. En algunas modalidades de la invención, al menos una porción de los excipientes diferente al fulvestrant puede omitirse de la suspensión acuosa e incorporarse como parte del diluyente e introducirse en la suspensión acuosa después de la reconstitución de una composición farmacéutica seca por el diluyente para arribar a la formulación final. En modalidades adicionales, el diluyente puede ser WFI y uno o más de los excipientes solubles en agua descritos en otra parte de la presente. En modalidades adicionales más, el diluyente puede ser WFI, uno o más de excipientes solubles en agua descritos en otra parte de la presente y uno o más de tensoactivos, las polivinilpirrolidonas y los alcoholes de azúcar descritos en otra parte de la presente. En modalidades adicionales, las suspensiones acuosas pueden prepararse con concentraciones mayores o menores de los componentes constituyentes que se deseen en la suspensiones acuosas para la administración, formadas en composiciones farmacéuticas secas y colocadas en frascos en cantidades apropiadas de composiciones farmacéuticas secas para alcanzar las cantidades de dosis objetivo de fulvestrant por frasco para la reconstitución posterior con un diluyente apropiado para formar la suspensión acuosa deseada para la administración.

Farmacocinética

[0062] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas son bioequivalentes a las composiciones farmacéuticas comerciales, FASLODEX®. Los parámetros de PK de una sola dosis en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado administradas con FASLODEX® dosificados intramuscularmente con 500 mg con una dosis adicional el día 15 se reportan como, en la media geométrica y coeficiente de variación (%), $C_{\text{máx}}$

25.1 (35.3) ng/mL, $C_{\min}$ 16.3 (25.9) ng/mL y AUC 11,400 (33.4) ng/mL.

[0063] En modalidades 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 suspensión acuosa de la invención está dentro del 80% a 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, del FASLODEX®. En modalidades de la invención todavía adicionales, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la suspensión acuosa de la invención están dentro de 80% a 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, del FASLODEX® en ayuno. En modalidades de la invención todavía adicionales, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de la suspensión acuosa de la invención están dentro de 80% a 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, del FASLODEX® en estado alimentado.

[0064] En otras modalidades 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 suspensión acuosa de la invención que tiene una concentración de fulvestrant de 100 mg/ml están dentro de 80% al 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente del FASLODEX®. En modalidades 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 suspensión acuosa de la invención que tiene una concentración de fulvestrant de 100 mg/ml están dentro de 80% a 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, del FASLODEX® respectivamente en ayunas. En otras modalidades 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 suspensión acuosa de la invención que tiene una concentración de fulvestrant de 100 mg/ml están dentro de 80% a 125% de la media relativa $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, del FASLODEX® en estado alimentado.

[0065] En modalidades particulares de la invención, la suspensión acuosa tiene los parámetros farmacocinéticos de una sola dosis y múltiples dosis mostrados en las Tablas 1 y 2. La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos para la dosis de 500 mg de suspensiones acuosas de la descripción. Para los datos marcados como “Dosis única” en la Tabla 1, se muestran los datos de concentración en plasma sanguíneo del fulvestrant para una dosis inicial de 500 mg con una dosis adicional de 500 mg proporcionada el día 15. Para los datos marcados como “Dosis Múltiples en Estado Estacionario” en la Tabla 1, los datos de concentración en plasma sanguíneo del fulvestrant se muestran para la medición al mes 3, después de una dosis de 500 mg en los días 1, 15, 20 y una vez al mes posteriormente. La Tabla 2 muestra los parámetros farmacocinéticos para una sola dosis de 250 mg de suspensiones acuosas de la descripción. En la Tabla 2, los datos se expresan como la media geométrica (CV%), excepto para $T_{\max}$, la cual se muestra como un valor mediano con un intervalo indicado entre paréntesis.

Tabla 1

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$C_{\min}$ (ng/mL)	AUC (ng.hr/mL)
Dosis Única	20.08-31.375	13.04-20.375	9,120-14,250
Múltiples Dosis en Estado Estacionario	22.4-35.0	9.76-15.25	10,480-16,375

Tabla 2

	I	II	III	IV	V	VI	VII
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/L}$)	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			
$T_{\text{máx}}$ (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
AUC28 ($\mu\text{g}\cdot\text{día/L}$)	148 (45.3)	88.4 (47.3)	148	80-150	369 (4.1)	333 (3.0)	325-375

[0066] En modalidades particulares, una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. En ciertas modalidades, una dosis de menos de 500 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. En modalidades adicionales, una dosis de aproximadamente 400 a 450 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. En otras modalidades adicionales, una dosis de aproximadamente 350 a 400 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. Aún en otras modalidades, una dosis de aproximadamente 300 a 350 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. Incluso en otras modalidades, una dosis de aproximadamente 250 a 300 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®.

[0067] En otras modalidades de la invención, una dosis de 500 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención proporciona intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de una dosis de 500 mg de FASLODEX®.

[0068] En otras modalidades de la invención, una dosis de menos de 500 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención proporciona intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de una dosis de 500 mg de FASLODEX®.

[0069] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención pueden administrarse como una sola inyección intramuscular, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones

acuosas administradas como una sola inyección intramuscular comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant. Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como una sola inyección intramuscular comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant en un volumen de inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL. En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención pueden administrarse como una sola inyección subcutánea, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\max}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\max}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas administradas como una sola inyección subcutánea comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant. Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como una sola inyección subcutánea comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant en un volumen de inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[0070] En ciertas modalidades de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\max}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80% de la media relativa de $C_{\max}$ de FASLODEX®. Se cree que esas modalidades pueden proporcionar beneficios proporcionando una cantidad terapéuticamente activa de exposición al fulvestrant a un sujeto reduciendo a la vez el grado de uno o más efectos laterales o toxicidades impulsados por $C_{\max}$ en comparación con el grado de efectos laterales o toxicidades experimentadas por un sujeto al recibir una cantidad terapéuticamente efectiva de exposición al fulvestrant de una o más dosis de FASLODEX®.

[0071] En algunas modalidades de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\max}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\max}$ de FASLODEX®. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[0072] Aún en otras modalidades de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de

la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en ayunas. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[0073] En otras modalidades adicionales de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[0074] En algunas modalidades de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX®. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección subcutánea y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[0075] Aún en otras modalidades de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX®, la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%,

dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de FASLODEX® en ayunas. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección subcutánea y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[0076] En otras modalidades adicionales de la invención, los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de FASLODEX® en estado alimentado. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas se administran como una sola inyección subcutánea y comprenden una dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL.

[0077] En modalidades particulares, una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. En algunas modalidades, una dosis de aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. En modalidades adicionales, una dosis de aproximadamente 500 a 1000 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. En otras modalidades adicionales, una dosis de aproximadamente 1000 a 2000 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. Aún en otras modalidades, una dosis de aproximadamente 2000 a 3000 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica comercial, FASLODEX®. Incluso en otras modalidades, una dosis de aproximadamente 750 a 1000 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención es bioequivalente a 500 mg de la composición farmacéutica

comercial, FASLODEX®.

[0078] En otras modalidades de la invención, una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, proporciona intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de una dosis de 500 mg de FASLODEX®. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant en una suspensión acuosa de la invención proporciona intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de una dosis de 500 mg de FASLODEX®.

[0079] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como una sola inyección intramuscular, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención que comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant pueden administrarse como una sola inyección intramuscular, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL.

[0080] Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como una sola inyección intramuscular comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de fulvestrant, en un volumen de inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención administradas como una sola inyección intramuscular comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant en un volumen de inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[0081] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más

de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como una sola inyección subcutánea, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas administradas como una sola inyección subcutánea comprenden a dosis de 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant. Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como una sola inyección subcutánea comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, en un volumen de inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[0082] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de FASLODEX®.

[0083] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de FASLODEX® en ayunas.

[0084] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400,

1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

[0085] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX®.

[0086] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX®, la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en ayunas.

[0087] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como una sola inyección intramuscular y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

[0088] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como dos inyecciones intramusculares, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención que comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant pueden administrarse como dos inyecciones intramusculares, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL.

[0089] Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como dos inyecciones intramusculares comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de fulvestrant, en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención administradas como dos inyecciones intramusculares comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant en un

volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[0090] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como dos inyecciones subcutáneas, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas administradas como dos inyecciones subcutáneas que comprenden dosis de 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant. Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como dos inyecciones subcutáneas comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[0091] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como dos inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de FASLODEX®.

[0092] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como dos inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\text{máx}}$ de suspensiones

acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\max}$ de FASLODEX® en ayunas.

[0093] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como dos inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\max}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\max}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

[0094] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como dos inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\max}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{\max}$ de FASLODEX®.

[0095] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como dos inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX®, la media relativa de $C_{\max}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente

60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en ayunas.

[0096] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como dos inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

[0097] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como tres o más inyecciones intramusculares, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención que comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant pueden administrarse como tres o más inyecciones intramusculares, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL.

[0098] Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como tres o más inyecciones intramusculares comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de fulvestrant, en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5

mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención administradas como tres o más inyecciones intramusculares comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[0099] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como tres o más inyecciones subcutáneas, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{\max}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{\max}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas administradas como tres o más inyecciones subcutáneas que comprenden una dosis de 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant. Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como tres o más inyecciones subcutáneas que comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[00100] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{\max}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{\max}$ de FASLODEX®.

[00101] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta

aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en ayunas.

[00102] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, *por ejemplo*, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

[00103] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, *por ejemplo*, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX®.

[00104] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, *por ejemplo*, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400,

1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX®, la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, dentro de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, dentro de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%, dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente 110%, dentro de aproximadamente 110% a aproximadamente 120%, dentro de aproximadamente 120% a aproximadamente 130%, dentro de aproximadamente 130% a aproximadamente 140%, dentro de aproximadamente 140% a aproximadamente 150%, dentro de aproximadamente 150% a aproximadamente 160%, dentro de aproximadamente 160% a aproximadamente 170% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en ayunas.

[00105] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$, media relativa de $AUC_{(0-\infty)}$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC_{(0-t)}$ y la media relativa $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, dentro de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, dentro de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%, dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente 110%, dentro de aproximadamente 110% a aproximadamente 120%, dentro de aproximadamente 120% a aproximadamente 130%, dentro de aproximadamente 130% a aproximadamente 140%, dentro de aproximadamente 140% a aproximadamente 150%, dentro de aproximadamente 150% a aproximadamente 160%, dentro de aproximadamente 160% a aproximadamente 170% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

[00106] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como tres o más inyecciones intramusculares, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$, respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención que comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant pueden administrarse como tres o más inyecciones intramusculares, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de

C_{máx}, AUC(0-t) y AUC(0-∞), respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL.

[00107] Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como tres o más inyecciones intramusculares comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de fulvestrant, en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL. Por ejemplo, las suspensiones acuosas de la invención administradas como tres o más inyecciones intramusculares comprenden aproximadamente 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[00108] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas de la invención que comprende más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, pueden administrarse como tres o más inyecciones subcutáneas, con los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de C_{máx}, AUC(0-t) y AUC(0-∞) de fulvestrant dentro de 80% a 125% de la media relativa de C_{máx}, AUC(0-t) y AUC(0-∞), respectivamente, de fulvestrant después de la administración de 500 mg de fulvestrant en forma de FASLODEX® administrado intramuscularmente como 2 inyecciones de 5 mL. En modalidades adicionales, esas suspensiones acuosas administradas como tres o más inyecciones subcutáneas que comprenden una dosis de 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant. Aún en otras modalidades, esas suspensiones acuosas administradas como tres o más inyecciones subcutáneas que comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, en un volumen de inyección por cada inyección de entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 6.0 mL, entre aproximadamente 3.0 mL hasta aproximadamente 5.0 mL, entre aproximadamente 4.5 mL hasta aproximadamente 5.5 mL, entre aproximadamente 3.5 mL hasta aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 3.0 mL, aproximadamente 3.5 mL, aproximadamente 4.0 mL, aproximadamente 4.5 mL o aproximadamente 5.0 mL.

[00109] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de AUC(0-t), media relativa

de AUC(0-∞) o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de AUC(0-t) y la media relativa AUC(0-∞), respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de C_{máx} de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de C_{máx} de FASLODEX®.

5 [00110] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o
10 aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de AUC(0-t), media relativa de AUC(0-∞) o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de AUC(0-t) y la media relativa AUC(0-∞), respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de C_{máx} de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de C_{máx} de FASLODEX® en ayunas.

15 [00111] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o
20 aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de AUC(0-t), media relativa de AUC(0-∞) o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de AUC(0-t) y la media relativa AUC(0-∞), respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de C_{máx} de suspensiones acuosas de la invención es menor que 80%, menor que 75%, menor que 70%, menor que 65%, menor que 60%, menor que 55%, menor que 50%, menor que 45% o menor que 40% de la media relativa de C_{máx} de FASLODEX® en estado
25 alimentado.

[00112] En algunas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o
30 aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de AUC(0-t), media relativa de AUC(0-∞) o ambas suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de AUC(0-t) y la media relativa AUC(0-∞), respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de C_{máx} de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%,
35 aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de

aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX®.

[00113] Aún en otras modalidades de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC(0-t)$, media relativa de $AUC(0-\infty)$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC(0-t)$ y la media relativa $AUC(0-\infty)$, respectivamente de FASLODEX®, la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en ayunas.

[00114] En otras modalidades adicionales de la invención, las suspensiones acuosas se administran como tres o más inyecciones intramusculares y comprenden una dosis mayor que 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg (*por ejemplo*, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg de fulvestrant), a una concentración de entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 170 mg/mL o aproximadamente 100 mg/mL y los intervalos de confianza (IC) del 90% de la media relativa de $AUC(0-t)$, media relativa de $AUC(0-\infty)$ o ambas de suspensiones acuosas de la invención está dentro de 80% a 125% de la media relativa de $AUC(0-t)$ y la media relativa $AUC(0-\infty)$, respectivamente de FASLODEX® y la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de suspensiones acuosas de la invención es aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, dentro de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, dentro de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, dentro de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, dentro de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, dentro de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o dentro de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la media relativa de $C_{m\acute{a}x}$ de FASLODEX® en estado alimentado.

Métodos de Tratamiento

[00115] En modalidades adicionales, la invención está dirigida a métodos de tratamiento que comprenden la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de cualquiera de las suspensiones descritas en la presente a un paciente que lo necesite. En modalidades particulares, la invención está dirigida a un método de tratamiento del

cáncer de mama, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las suspensiones descritas en la presente. En ciertas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En otras modalidades de la invención, el cáncer de mama es cáncer de mama positivo a receptor de hormona (HR). En otras modalidades más de la invención, la invención está dirigida a un método de tratamiento de cáncer de mama positivo a receptor de hormona (HR) en una mujer postmenopáusica que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de cualquiera de las suspensiones descritas en la presente. Aún en otras modalidades, la invención está dirigida a un método de tratamiento de cáncer de mama positivo a receptor de hormona (HR) en una mujer postmenopáusica con progresión de la enfermedad después de la terapia antiestrógeno que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de cualquiera de las suspensiones descritas en la presente. Aún en otras modalidades, la invención está dirigida a un método de tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico, positivo a HR, negativo al receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER2) en una mujer con progresión de la enfermedad después de terapia endócrina. Incluso en otras modalidades adicionales, la invención está dirigida a métodos de tratamiento que comprenden la administración vía inyección intramuscular al sitio ventrogluteal o al sitio dorsogluteal. En otras modalidades, la invención está dirigida a métodos de tratamiento que comprenden la administración de las suspensiones acuosas descritas en la presente vía inyección subcutánea.

[00116] En modalidades particulares de la invención, una suspensión acuosa como se describe en la presente se administra en los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces. En modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra en los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces. En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de 250 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra en los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.

[00117] En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa como se describe en la presente se administra como una sola inyección. En otras modalidades de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección. Aún en otras modalidades de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de 5 mL. En modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de 4 mL. Aún en otras modalidades, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de 3 mL.

[00118] En otras modalidades de la invención, se administra una dosis total de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente. Por ejemplo, se administra una dosis total de una cantidad de fulvestrant que es aproximadamente 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg, como cualquier suspensión acuosa como se describe en la presente. En algunas modalidades de la invención, una suspensión acuosa como se describe en la presente se administra como una sola

inyección. En otras modalidades de la invención, se administra una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente, como una sola inyección. Aún en otras modalidades de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de 5 mL. En modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de 4 mL. Aún en otras modalidades, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de 3 mL. Aún en otras modalidades, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como una sola inyección de aproximadamente 5.5 mL, aproximadamente 6.0 mL, aproximadamente 6.5 mL, aproximadamente 7.0 mL o aproximadamente 7.5 mL.

[00119] En modalidades particulares de la invención, una suspensión acuosa como se describe en la presente se administra como dos inyecciones. En modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como dos inyecciones. En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como 2 inyecciones de 5 mL. Aún en otras modalidades de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como dos inyecciones de 1.5 mL, 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.

[00120] En modalidades adicionales de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como dos inyecciones. Por ejemplo, una dosis total de una cantidad de fulvestrant que es aproximadamente 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg, como cualquier suspensión acuosa como se describe en la presente se administra en dos inyecciones. En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como dos inyecciones de aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 5.0 mL, aproximadamente 5.5 mL, aproximadamente 6.0 mL, aproximadamente 6.5 mL, aproximadamente 7.0 mL o aproximadamente 7.5 mL. En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como dos inyecciones de 5 mL. Aún en otras modalidades de la invención, una dosis de una cantidad de

fulvestrant mayor que 500 mg por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como dos inyecciones de 1.5 mL, 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.

[00121] En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 500 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1000 mg. En algunas modalidades, las dos inyecciones de dosis de aproximadamente 500 mg fulvestrant en cada una son cada una de aproximadamente 5.0 mL. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 550 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1100 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 600 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1200 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 650 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1300 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 700 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1400 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 750 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1500 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 800 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1600 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 850 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1700 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 900 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1800 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 950 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1900 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 1000 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2000 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 1100 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2200 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 1200 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2400 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 1300 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2600 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 1400 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2800 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como dos inyecciones de dosis de aproximadamente 1500 mg de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de

aproximadamente 3000 mg.

[00122] En modalidades particulares de la invención, una suspensión acuosa como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones. En modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones.

5 En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones de 5 mL. Aún en otras modalidades de la invención, una dosis de 500 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones de 1.5 mL, tres o más inyecciones de 2 mL, tres o más inyecciones de 2.5 mL, tres o más inyecciones de 3 mL, tres o más inyecciones de 3.5 mL o tres o más inyecciones de 4 mL.

10 [00123] En modalidades adicionales de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones que tienen una cantidad igual de fulvestrant en cada inyección. Por ejemplo, una dosis total de una cantidad de fulvestrant que es aproximadamente 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 15 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 o aproximadamente 3000 mg, como cualquier suspensión acuosa como se describe en la presente se administra en tres o más inyecciones. En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones de aproximadamente 4.5 mL, aproximadamente 5.0 mL, aproximadamente 5.5 mL, aproximadamente 6.0 mL, 20 aproximadamente 6.5 mL, aproximadamente 7.0 mL o aproximadamente 7.5 mL. En otras modalidades adicionales de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones de 5 mL. Aún en otras modalidades de la invención, una dosis de una cantidad de fulvestrant mayor que 500 mg por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg de cualquiera de las suspensiones acuosas como se describe en la presente se administra como tres o más inyecciones de 1.5 mL, tres o más inyecciones de 2 mL, tres o más inyecciones de 2.5 mL, tres o más inyecciones de 3 mL, tres o más inyecciones de 3.5 mL o tres o más inyecciones de 4 mL.

25 [00124] En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1000 mg. En algunas modalidades, las dos inyecciones de dosis de aproximadamente 500 mg fulvestrant en cada una, son cada una de aproximadamente 5.0 mL. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1100 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1200 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1300 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en 35

cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1400 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1500 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1600 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1700 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1800 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 1900 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2000 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2200 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2400 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2600 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 2800 mg. En ciertas modalidades de la invención, una suspensión acuosa se administra como tres o más inyecciones de cantidades iguales de fulvestrant en cada inyección para una dosis total de aproximadamente 3000 mg.

[00125] Las suspensiones acuosas descritas en la presente pueden administrarse solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se define en la presente. Puede usarse 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 administra) con al menos un agente terapéutico como una dosis fija. En otro aspecto, el fulvestrant se formula (y administra) separado de los agentes terapéuticos.

[00126] Algunos ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con las suspensiones acuosas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, un inhibidor de EGFR cinasa, un inhibidor de PDGFR cinasa, un inhibidor de FGFR cinasa o cualquiera de los otros agentes o tratamientos citotóxicos, quimioterapéuticos, antihormonales, antiangiogénicos, antiproliferativos, proapoptóticos, anti-HER2, radiación o un radiofármaco, inhibidores de la transducción de señales u otros anti-cáncer. Ejemplos de agentes particulares que pueden usarse en combinación con las suspensiones acuosas de la descripción incluyen palbociclib, letrozol, anastrozol, doxorrubicina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y 5-fluorouracilo. En otras modalidades, los agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con suspensiones acuosas incluyen, pero no se limitan a, agentes o tratamientos para uno o más de dolor, náuseas, emesis, sofocos, constipación y mareo.

Métodos de Administración de la Dosis

[00127] En ciertas modalidades de la invención, las suspensiones acuosas como se describe en la presente pueden administrarse en múltiples dosis. En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant puede administrarse en el día 1. En modalidades adicionales de la invención, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant puede administrarse después de un primer periodo de tiempo subsecuente a la primera dosis. Aún en otras modalidades de la invención una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant pueden administrarse después de un segundo periodo de tiempo subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo. En algunas modalidades de la invención, la administración en múltiples dosis descritas en la presente puede usarse en los métodos de tratamiento del cáncer de mama de la invención.

[00128] En algunas modalidades de la invención, la primera cantidad de dosis de fulvestrant puede ser entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 3000 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1250 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1150 mg, entre aproximadamente 900 mg y aproximadamente 1100 mg o entre aproximadamente 950 mg y aproximadamente 1050 mg. En modalidades adicionales de la invención, la primera cantidad de dosis de fulvestrant puede ser aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2550 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2650 mg, aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2750 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2850 mg, aproximadamente 2900 mg, aproximadamente 2950 mg o aproximadamente 3000 mg.

[00129] En algunas modalidades de la invención, la segunda cantidad de dosis de fulvestrant puede ser entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 3000 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1250 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1150 mg, entre aproximadamente 900 mg y aproximadamente 1100 mg o entre aproximadamente 950 mg y aproximadamente 1050 mg. En modalidades adicionales

de la invención, la segunda cantidad de dosis de fulvestrant puede ser aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2550 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2650 mg, aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2750 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2850 mg, aproximadamente 2900 mg, aproximadamente 2950 mg o aproximadamente 3000 mg.

[00130] En algunas modalidades de la invención, la tercera cantidad de dosis de fulvestrant puede ser entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 3000 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1500 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1250 mg, entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1150 mg, entre aproximadamente 900 mg y aproximadamente 1100 mg o entre aproximadamente 950 mg y aproximadamente 1050 mg. En modalidades adicionales de la invención, la tercera cantidad de dosis de fulvestrant puede ser aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2550 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2650 mg, aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2750 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2850 mg, aproximadamente 2900 mg, aproximadamente 2950 mg o aproximadamente 3000 mg.

[00131] En ciertas modalidades de la invención, el primer periodo de tiempo subsecuente a la primera dosis cuando la segunda dosis puede administrarse puede ser entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 30 días,

entre aproximadamente 5 días y aproximadamente 25 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 20 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 15 días, entre aproximadamente 12 días y aproximadamente 16 días o entre aproximadamente 13 días y aproximadamente 15 días. En ciertas modalidades de la invención, el primer periodo de tiempo subsecuente a la primera dosis cuando la segunda dosis puede administrarse puede ser

5 aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días,

10 aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días, aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días o aproximadamente 30 días.

[00132] En ciertas modalidades de la invención, el segundo periodo de tiempo subsecuente a la segunda dosis cuando la primera de una o más dosis adicionales puede administrarse puede ser entre aproximadamente 1 día y

15 aproximadamente 30 días, entre aproximadamente 5 días y aproximadamente 25 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 20 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 15 días, entre aproximadamente 12 días y aproximadamente 16 días o entre aproximadamente 13 días y aproximadamente 15 días. En modalidades adicionales de la invención, el segundo periodo de tiempo subsecuente a la segunda dosis cuando la primera de una o más dosis adicionales puede administrarse puede ser aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días,

20 aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días,

25 aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días o aproximadamente 30 días.

[00133] En algunas modalidades de la invención, una o más dosis adicionales pueden administrarse repetidamente a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo puede ser entre aproximadamente 1 días y

30 aproximadamente 180 días, entre aproximadamente 1 días y aproximadamente 150 días, entre aproximadamente 1 días y aproximadamente 120 días, entre aproximadamente 1 días y aproximadamente 90 días, entre aproximadamente 60 días y aproximadamente 90 días, entre aproximadamente 75 días y aproximadamente 90 días, entre aproximadamente 30 días y aproximadamente 60 días, entre aproximadamente 45 días y aproximadamente 60 días, entre aproximadamente 45 días y aproximadamente 75 días, entre aproximadamente 50 días y aproximadamente 70 días, entre aproximadamente 55 días y aproximadamente 65 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 50

35 días, entre aproximadamente 15 días y aproximadamente 45 días, entre aproximadamente 20 días y aproximadamente 40 días, entre aproximadamente 25 días y aproximadamente 35 días, entre aproximadamente 5 días y

aproximadamente 35 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 30 días, entre aproximadamente 15 días y aproximadamente 25 días, entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 6 semanas y aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 7 semanas y aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 8 semanas y aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 9 semanas y

5 aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 10 semanas y aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 11 semana y aproximadamente 12 semanas, entre aproximadamente 4 semanas y aproximadamente 10 semanas, entre aproximadamente 5 semanas y aproximadamente 10 semanas, entre aproximadamente 6 semanas y aproximadamente 10 semanas, entre aproximadamente 7 semanas y aproximadamente 10 semanas, entre aproximadamente 8 semanas y aproximadamente 10 semanas, entre aproximadamente 9 semanas y aproximadamente

10 10 semanas, entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 8 semanas, entre aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 8 semanas, entre aproximadamente 4 semanas y aproximadamente 8 semanas, entre aproximadamente 5 semanas y aproximadamente 8 semanas, entre aproximadamente 6 semanas y aproximadamente 8 semanas, entre aproximadamente 7 semanas y aproximadamente 8 semanas, entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 6 semanas, entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 6 semanas, entre

15 aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 6 semanas, entre aproximadamente 4 semanas y aproximadamente 6 semanas, entre aproximadamente 5 semanas y aproximadamente 6 semanas, entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 3 semanas, entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 3 semanas, entre aproximadamente 1 mes y

20 aproximadamente 3 meses, entre aproximadamente 2 meses y aproximadamente 3 meses, entre aproximadamente 1.5 meses y 2.5 meses, entre aproximadamente 1.5 meses y 3.5 meses, entre aproximadamente 2.0 meses y aproximadamente 3.5 meses o entre aproximadamente 2.0 meses y aproximadamente 2.5 meses. En modalidades adicionales de la invención, una o más dosis adicionales pueden administrarse repetidamente a una frecuencia de una

25 aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días,

30 aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días, aproximadamente 30 días, aproximadamente 31 días, aproximadamente 32 días, aproximadamente 33 días, aproximadamente 34 días, aproximadamente 35 días, aproximadamente 36 días, aproximadamente 37 días, aproximadamente 38 días, aproximadamente 39 días, aproximadamente 40 días, aproximadamente 41 días, aproximadamente 42 días,

35 aproximadamente 43 días, aproximadamente 44 días, aproximadamente 45 días, aproximadamente 46 días, aproximadamente 47 días, aproximadamente 48 días, aproximadamente 49 días, aproximadamente 50 días,

aproximadamente 51 días, aproximadamente 52 días, aproximadamente 53 días, aproximadamente 54 días, aproximadamente 55 días, aproximadamente 56 días, aproximadamente 57 días, aproximadamente 58 días, aproximadamente 59 días, aproximadamente 60 días, aproximadamente 61 días, aproximadamente 62 días, aproximadamente 63 días, aproximadamente 64 días, aproximadamente 65 días, aproximadamente 66 días, aproximadamente 67 días, aproximadamente 68 días, aproximadamente 69 días, aproximadamente 70 días, aproximadamente 71 días, aproximadamente 72 días, aproximadamente 73 días, aproximadamente 74 días, aproximadamente 75 días, aproximadamente 76 días, aproximadamente 77 días, aproximadamente 78 días, aproximadamente 79 días, aproximadamente 80 días, aproximadamente 81 días, aproximadamente 82 días, aproximadamente 83 días, aproximadamente 84 días, aproximadamente 85 días, aproximadamente 86 días, aproximadamente 87 días, aproximadamente 88 días, aproximadamente 89 días, aproximadamente 90 días, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 1.5 meses, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 2.5 meses, aproximadamente 3 meses o aproximadamente 3.5 meses.

[00134] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant puede administrarse en el día 1. En modalidades adicionales de la invención, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant puede administrarse después de un primer periodo de tiempo subsecuente a la primera dosis. Aún en otras modalidades de la invención una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo.

[00135] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00136] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00137] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de

dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00138] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00139] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00140] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00141] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00142] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de

aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00143] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00144] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00145] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00146] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00147] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer

periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00148] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00149] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 2 meses.

[00150] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00151] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00152] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00153] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00154] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00155] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00156] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00157] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00158] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de

fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00159] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00160] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00161] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00162] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00163] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad

de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00164] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes.

[00165] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00166] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00167] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00168] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de

aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

5 [00169] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de
10 aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00170] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
15 aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00171] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
20 aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer
25 periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00172] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de
30 dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00173] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
35 aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de

dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00174] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00175] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00176] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00177] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00178] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de

aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00179] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 4 semanas.

[00180] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00181] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00182] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00183] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer

periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00184] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00185] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00186] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00187] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00188] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00189] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00190] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00191] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00192] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00193] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00194] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de

fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 6 semanas.

[00195] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 550 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00196] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 600 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00197] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 650 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00198] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 700 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00199] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad

de dosis de fulvestrant de aproximadamente 750 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00200] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 800 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00201] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 850 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00202] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 900 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00203] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 950 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00204] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1000 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de

aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

5 [00205] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1050 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de
10 aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00206] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1100 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
15 aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00207] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1150 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
20 aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer
25 periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00208] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1200 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de
30 dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

[00209] En algunas modalidades de la invención, una primera dosis con una primera cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse en el día 1, una segunda dosis con una segunda cantidad de dosis de fulvestrant de aproximadamente 1250 mg puede administrarse después de un primer periodo de tiempo de
35 aproximadamente 14 días subsecuente a la primera dosis y una o más dosis adicionales con una tercera cantidad de

dosis de fulvestrant de aproximadamente 500 mg puede administrarse después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 14 días subsecuente a la segunda dosis y repetirse a una frecuencia de una dosis por un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 8 semanas.

Partículas de Fulvestrant No Solubilizadas

[00210] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro, medido por difracción láser, mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro. Aún en otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 2 micrómetros.

[00211] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 0.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 0.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1.5 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. En otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 2 micrómetros.

[00212] En modalidades adicionales de la invención, aproximadamente 98% de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 0.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, aproximadamente 98% de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades más de la invención, aproximadamente 98% de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1.5 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, aproximadamente 98% de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros.

[00213] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 120 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 75 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros, entre aproximadamente 4

micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 30 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 15 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros, entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 45 micrómetros, entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 30 micrómetros, entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros o entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 9 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) igual a aproximadamente 4 micrómetros, aproximadamente 5 micrómetros, aproximadamente 6 micrómetros, aproximadamente 7 micrómetros, aproximadamente 8 micrómetros, aproximadamente 9 micrómetros, aproximadamente 10 micrómetros, aproximadamente 11 micrómetros, aproximadamente 12 micrómetros, aproximadamente 13 micrómetros, aproximadamente 14 micrómetros, aproximadamente 15 micrómetros, aproximadamente 16 micrómetros, aproximadamente 17 micrómetros, aproximadamente 18 micrómetros, aproximadamente 19 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 30 micrómetros, aproximadamente 35 micrómetros, aproximadamente 40 micrómetros, aproximadamente 45 micrómetros, aproximadamente 50 micrómetros, aproximadamente 55 micrómetros, aproximadamente 60 micrómetros, aproximadamente 65 micrómetros, aproximadamente 70 micrómetros, aproximadamente 75 micrómetros, aproximadamente 80 micrómetros, aproximadamente 85 micrómetros, aproximadamente 90 micrómetros, aproximadamente 95 micrómetros, aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 105 micrómetros, aproximadamente 110 micrómetros, aproximadamente 115 micrómetros o aproximadamente 120 micrómetros.

[00214] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 120 micrómetros. En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 100 micrómetros. En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 80 micrómetros. En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 60 micrómetros. En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 50 micrómetros. En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 40 micrómetros. En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 30 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 18 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 16 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 14 micrómetros. En otras modalidades adicionales de la invención, las partículas

tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 11 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 9 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 7 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 5 micrómetros.

5 En modalidades particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 12-14 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-11 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 7-9 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 6-8 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 6-7 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 3-6 micrómetros.

[00215] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(50) entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 6 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 4 micrómetros, entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 5.5 micrómetros y aproximadamente 9.0 micrómetros, entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 7 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 8 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros o entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 16 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(50) igual a aproximadamente 2 micrómetros, 3 micrómetros, 4 micrómetros, aproximadamente 5 micrómetros, aproximadamente 6 micrómetros, aproximadamente 7 micrómetros, aproximadamente 8 micrómetros, aproximadamente 9 micrómetros, aproximadamente 10 micrómetros, aproximadamente 11 micrómetros, aproximadamente 12 micrómetros, aproximadamente 13 micrómetros, aproximadamente 14 micrómetros, aproximadamente 15 micrómetros, aproximadamente 16 micrómetros, aproximadamente 17 micrómetros, aproximadamente 18 micrómetros, aproximadamente 19 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 30 micrómetros o aproximadamente 35 micrómetros.

[00216] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 9 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 7 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 6 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención,

las partículas tienen un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 5 micrómetros. En modalidades particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 4 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 3 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre aproximadamente 3-5 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre aproximadamente 3-4 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(50) entre aproximadamente 2-3 micrómetros.

[00217] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(10) no mayor que aproximadamente 3 micrómetros, aproximadamente 2 micrómetros o aproximadamente 1 micrómetro. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 3 micrómetros. En otras modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre aproximadamente 1.5 micrómetros hasta aproximadamente 2.5 micrómetros. En otras modalidades, las partículas tienen un LD Dv(10) entre aproximadamente 1.5 micrómetros y aproximadamente 2.1 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 2 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) entre aproximadamente 1.0 micrómetro hasta aproximadamente 1.5 micrómetros. Incluso en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) de aproximadamente 2 micrómetros. Incluso en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(10) de aproximadamente 1.5 micrómetros.

[00218] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 25 micrómetros y un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 9 micrómetros. En modalidades particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 16 micrómetros y un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 6 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 11 micrómetros y un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 5 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 9 micrómetros y un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 4 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) menor que o igual a aproximadamente 8 micrómetros y un LD Dv(50) menor que o igual a aproximadamente 4 micrómetros.

[00219] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros y un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-11 micrómetros y un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros. En modalidades particulares de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 12-14 micrómetros y un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 6-8 micrómetros y un LD Dv(50) entre aproximadamente 2-4 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro.

Aún en otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 2 micrómetros.

[00220] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-11 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 12-14 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 6-9 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 2-4 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 1-2 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro. Aún en otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 2 micrómetros.

[00221] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros y las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros y al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1 micrómetro. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 110 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 30 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 1.5 micrómetros y aproximadamente 3 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros y las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 9-14 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 4-6 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 2-3 micrómetros y al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas

tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 2 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 6-9 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 2-4 micrómetros, un LD Dv(10) entre aproximadamente 1-2 micrómetros y las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 0.5 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 6-9 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 2-4 micrómetros, un LD Dv(10) entre aproximadamente 1-2 micrómetros y al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 0.5 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 1 micrómetro. Aún en otras modalidades de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 1 micrómetro. En otras modalidades de la invención las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser mayor que o igual a aproximadamente 2 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, al menos una porción de las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un diámetro de difracción láser menor que aproximadamente 2 micrómetros.

[00222] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD Dv(90) entre aproximadamente 15 micrómetros hasta aproximadamente 35 micrómetros, un LD Dv(50) entre aproximadamente 5.5 micrómetros hasta aproximadamente 9.0 micrómetros y un LD Dv(10) entre aproximadamente 1.5 micrómetros hasta aproximadamente 2.1 micrómetros.

[00223] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(10) sonicado entre aproximadamente 0.9 micrómetros y aproximadamente 1.5 micrómetros, entre aproximadamente 1.0 micrómetros y aproximadamente 1.2 micrómetros o entre aproximadamente 1.0 micrómetros y aproximadamente 1.3 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(10) sonicado igual a aproximadamente 0.9 micrómetros, 1.0 micrómetros, 1.1 micrómetros, aproximadamente 1.2 micrómetros, aproximadamente 1.3 micrómetros, aproximadamente 1.4 micrómetros o aproximadamente 1.5 micrómetros.

[00224] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(50) sonicado entre aproximadamente 2.5 micrómetros y aproximadamente 5.0 micrómetros, entre aproximadamente 2.5 micrómetros y aproximadamente 4.5 micrómetros, entre aproximadamente 2.5 micrómetros y aproximadamente 3.5 micrómetros, entre aproximadamente 3.0 micrómetros y aproximadamente 4.0 micrómetros o entre aproximadamente 3.0 micrómetros y aproximadamente 3.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(50) sonicado igual a aproximadamente 2.5 micrómetros, 2.6 micrómetros, 2.7 micrómetros, aproximadamente 2.8 micrómetros, aproximadamente 2.9 micrómetros, aproximadamente 3.0 micrómetros, aproximadamente 3.1 micrómetros, aproximadamente 3.2 micrómetros, aproximadamente 3.3 micrómetros, aproximadamente 3.4 micrómetros, aproximadamente 3.5 micrómetros, aproximadamente 3.6 micrómetros, aproximadamente 3.7 micrómetros, aproximadamente 3.8 micrómetros, aproximadamente 3.9 micrómetros, aproximadamente 4.0 micrómetros, aproximadamente 4.1 micrómetros, aproximadamente 4.2

micrómetros, aproximadamente 4.3 micrómetros, aproximadamente 4.4 micrómetros, aproximadamente 4.5 micrómetros o aproximadamente 5.0 micrómetros.

[00225] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(90) sonicado entre aproximadamente 6.0 micrómetros y aproximadamente 10.0 micrómetros, entre aproximadamente 6.5 micrómetros y aproximadamente 9.0 micrómetros, entre aproximadamente 6.0 micrómetros y aproximadamente 9.0 micrómetros, entre aproximadamente 6.5 micrómetros y aproximadamente 7.5 micrómetros o entre aproximadamente 6.5 micrómetros y aproximadamente 8.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(90) sonicado igual a aproximadamente 6.0 micrómetros, 6.5 micrómetros, 7.0 micrómetros, aproximadamente 7.5 micrómetros, aproximadamente 8.0 micrómetros, aproximadamente 8.5 micrómetros, aproximadamente 9.0 micrómetros, aproximadamente 9.5 micrómetros o aproximadamente 10.0 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(90) sonicado igual a aproximadamente 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.1, 8.2, 8.3 o aproximadamente 8.4 micrómetros.

[00226] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un LD DV(10) sonicado entre aproximadamente 1.0 y aproximadamente 1.2 micrómetros, un LD Dv(50) sonicado entre aproximadamente 3.0 y aproximadamente 4.0 micrómetros y un LD DV(90) sonicado entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 9 micrómetros.

[00227] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(10) entre aproximadamente 1 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros, entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros, entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros, entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros, entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros, entre aproximadamente 1 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 6 micrómetros o entre aproximadamente 3.5 micrómetros y aproximadamente 5.2 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(10) igual a aproximadamente 1 micrómetro, aproximadamente 2 micrómetros, aproximadamente 3 micrómetros, aproximadamente 4 micrómetros, aproximadamente 5 micrómetros, aproximadamente 6 micrómetros, aproximadamente 7 micrómetros, aproximadamente 8 micrómetros, aproximadamente 9 micrómetros, aproximadamente 10 micrómetros, aproximadamente 11 micrómetros, aproximadamente 12 micrómetros, aproximadamente 13 micrómetros, aproximadamente 14 micrómetros, aproximadamente 15 micrómetros, aproximadamente 16 micrómetros, aproximadamente 17 micrómetros, aproximadamente 18 micrómetros, aproximadamente 19 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 21 micrómetros, aproximadamente 22 micrómetros, aproximadamente 23 micrómetros, aproximadamente 24 micrómetros o aproximadamente 25 micrómetros.

[00228] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE

Dv(50) entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros, entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros, entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 30 micrómetros, entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, entre aproximadamente 15 micrómetros y aproximadamente 30 micrómetros, entre aproximadamente 15 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros, entre aproximadamente 15 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 8 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 7.0 micrómetros y aproximadamente 16.0 micrómetros o entre aproximadamente 7.8 micrómetros y aproximadamente 14.9 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(50) igual a aproximadamente 5 micrómetro, aproximadamente 6 micrómetros, aproximadamente 7 micrómetros, aproximadamente 8 micrómetros, aproximadamente 9 micrómetros, aproximadamente 10 micrómetros, aproximadamente 11 micrómetros, aproximadamente 12 micrómetros, aproximadamente 13 micrómetros, aproximadamente 14 micrómetros, aproximadamente 15 micrómetros, aproximadamente 16 micrómetros, aproximadamente 17 micrómetros, aproximadamente 18 micrómetros, aproximadamente 19 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 21 micrómetros, aproximadamente 22 micrómetros, aproximadamente 23 micrómetros, aproximadamente 24 micrómetros, aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 30 micrómetros, aproximadamente 35 micrómetros, aproximadamente 40 micrómetros, aproximadamente 45 micrómetros, aproximadamente 50 micrómetros, aproximadamente 55 micrómetros o aproximadamente 60 micrómetros.

[00229] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 150 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 125 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 90 micrómetros, entre aproximadamente 23.3 y aproximadamente 85.3 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 75 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros, entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, entre aproximadamente 35 micrómetros y aproximadamente 90 micrómetros, entre aproximadamente 35 micrómetros y aproximadamente 75 micrómetros, entre aproximadamente 35 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, entre aproximadamente 35 micrómetros y aproximadamente 45 micrómetros, entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 75 micrómetros o entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) igual a aproximadamente 10 micrómetros, aproximadamente 15 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 30 micrómetros, aproximadamente 35 micrómetros,

aproximadamente 40 micrómetros, aproximadamente 45 micrómetros, aproximadamente 50 micrómetros,
aproximadamente 55 micrómetros, aproximadamente 60 micrómetros, aproximadamente 65 micrómetros,
aproximadamente 70 micrómetros, aproximadamente 75 micrómetros, aproximadamente 80 micrómetros,
aproximadamente 85 micrómetros, aproximadamente 90 micrómetros, aproximadamente 95 micrómetros,
5 aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 105 micrómetros, aproximadamente 110 micrómetros,
aproximadamente 115 micrómetros, aproximadamente 120 micrómetros, aproximadamente 125 micrómetros,
aproximadamente 130 micrómetros, aproximadamente 135 micrómetros, aproximadamente 140 micrómetros,
aproximadamente 145 micrómetros, aproximadamente 150 micrómetros, aproximadamente 155 micrómetros,
aproximadamente 160 micrómetros, aproximadamente 165 micrómetros, aproximadamente 170 micrómetros,
10 aproximadamente 175 micrómetros o aproximadamente 200 micrómetros.

[00230] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 35 micrómetros y aproximadamente 90 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, un CE Dv(10) entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 75 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros, un CE Dv(10) entre aproximadamente 8 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros. En otras modalidades adicionales de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 3

micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 45 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 45 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 9 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros y un CE Dv(10) entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros. En otras modalidades más de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(10) entre aproximadamente 3.0 micrómetros y aproximadamente 6.0 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 7.0 micrómetros y aproximadamente 16.0 micrómetros y un CE Dv(90) entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 90 micrómetros. Aún en otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dv(10) entre aproximadamente 3.5 micrómetros y aproximadamente 5.2 micrómetros, un CE Dv(50) entre aproximadamente 7.8 micrómetros y aproximadamente 14.9 micrómetros y un CE Dv(90) entre aproximadamente 23.3 y aproximadamente 85.3 micrómetros.

[00231] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(90) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 12 micrómetros, entre aproximadamente 8 micrómetros y aproximadamente 12 micrómetros, entre aproximadamente 8 micrómetros y aproximadamente 11 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 8 micrómetros, entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 7 micrómetros o entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 6 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(90) igual a aproximadamente 4 micrómetros, aproximadamente 5 micrómetros, aproximadamente 6 micrómetros, aproximadamente 7 micrómetros, aproximadamente 8 micrómetros, aproximadamente 9 micrómetros, aproximadamente 10 micrómetros, aproximadamente 11 micrómetros, aproximadamente 12 micrómetros, aproximadamente 13 micrómetros, aproximadamente 14 micrómetros, aproximadamente 15 micrómetros, aproximadamente 16 micrómetros, aproximadamente 17 micrómetros, aproximadamente 18 micrómetros, aproximadamente 19 micrómetros o aproximadamente 20 micrómetros.

[00232] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(50) entre aproximadamente 2.0 micrómetros y aproximadamente 10.0 micrómetros, entre aproximadamente 2.0

micrómetros y aproximadamente 8.0 micrómetros, entre aproximadamente 2.0 micrómetros y aproximadamente 6.0 micrómetros, entre aproximadamente 2.0 micrómetros y aproximadamente 5.0 micrómetros, entre aproximadamente 3.0 micrómetros y aproximadamente 5.0 micrómetros, entre aproximadamente 3.5 micrómetros y aproximadamente 4.5 micrómetros, entre aproximadamente 2.0 micrómetros y aproximadamente 4.0 micrómetros, entre aproximadamente 2.5 micrómetros y aproximadamente 4.5 micrómetros o entre aproximadamente 2.5 micrómetros y aproximadamente 3.5 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(50) igual a aproximadamente 2.0 micrómetros, aproximadamente 2.5 micrómetros, aproximadamente 3.0 micrómetros, aproximadamente 3.5 micrómetros, aproximadamente 4.0 micrómetros, aproximadamente 4.5 micrómetros, aproximadamente 5.0 micrómetros, aproximadamente 5.5 micrómetros, aproximadamente 6.0 micrómetros, aproximadamente 6.5 micrómetros, aproximadamente 7.0 micrómetros, aproximadamente 7.5 micrómetros, aproximadamente 8.0 micrómetros, aproximadamente 8.5 micrómetros, aproximadamente 9.0 micrómetros, aproximadamente 9.5 micrómetros o aproximadamente 10.0 micrómetros.

[00233] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(10) entre aproximadamente 0.5 micrómetros y aproximadamente 2.0 micrómetros, entre aproximadamente 0.5 micrómetros y aproximadamente 1.5 micrómetros, entre aproximadamente 1.0 micrómetros y aproximadamente 1.5 micrómetros, entre aproximadamente 0.8 micrómetros y aproximadamente 1.2 micrómetros, entre aproximadamente 0.9 micrómetros y aproximadamente 1.1 micrómetros o entre aproximadamente 0.5 micrómetros y aproximadamente 1.0 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(10) igual a aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9, aproximadamente 1.0, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9 o aproximadamente 2.0 micrómetros.

[00234] En ciertas modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(90) entre aproximadamente 4 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, un CE Dn(50) entre aproximadamente 2.0 micrómetros y aproximadamente 10.0 micrómetros y un CE Dn(10) entre aproximadamente 0.5 micrómetros y aproximadamente 2.0 micrómetros. En otras modalidades de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(90) entre aproximadamente 6 micrómetros y aproximadamente 12 micrómetros, un CE Dn(50) entre aproximadamente 2.0 micrómetros y aproximadamente 6.0 micrómetros y un CE Dn(10) entre aproximadamente 0.5 micrómetros y aproximadamente 1.5 micrómetros. En modalidades adicionales de la invención, las partículas de fulvestrant no solubilizadas tienen un CE Dn(90) entre aproximadamente 8 micrómetros y aproximadamente 1 micrómetros, un CE Dn(50) entre aproximadamente 3.0 micrómetros y aproximadamente 5.0 micrómetros y un CE Dn(10) entre aproximadamente 0.8 micrómetros y aproximadamente 1.2 micrómetros.

[00235] Aquellos expertos en el estado de la técnica apreciarán que pueden efectuados numerosos cambios y modificaciones a las modalidades preferidas de la descripción y que esos cambios y modificaciones pueden efectuarse sin apartarse del espíritu de la descripción. Por lo tanto, se pretende que los siguientes ejemplos y reivindicaciones anexas cubran todas aquellas variaciones equivalentes que caigan dentro del espíritu y alcance de la descripción.

[00236] Las descripciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citada o descrita en este documento se incorporan por lo tanto en la presente como referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Métodos Analíticos

[00237] En algunos aspectos, la cantidad de fulvestrant solubilizado en suspensiones acuosas se midió vía análisis HPLC. Las suspensiones acuosas se filtraron usando filtros de jeringa de 25 mm de PVDF de 0.2 micrómetros para remover partículas y las muestras filtradas se inyectaron directamente en el aparato de HPLC para el análisis. El HPLC se efectuó con Agilent Technologies Agilent 1260 Infinity Quaternary LC module G1311B (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). También pueden usarse otros aparatos de HPLC para analizar concentraciones de fulvestrant solubilizado.

[00238] En algunos aspectos, se analizaron distribuciones de tamaño de partícula y tamaño de partícula con Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, UK) vía difracción laser. Las suspensiones reconstituidas se analizaron a medida que se sonicaron con una unidad de dispersión de muestra unido sin conexión con una sonda de sonicación en línea antes del análisis a través de difracción láser.

[00239] En algunos aspectos, el tamaño de partícula y distribuciones de tamaño de partícula se analizaron con Malvern Morphologi G3 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, Reino Unido), para determinar los diámetros equivalentes al círculo (CE) vía la captura y análisis de imágenes de microscopía y el análisis. Se midieron los diámetros CE y se determinaron los parámetros de distribución del tamaño de partícula ponderado por volumen.

EJEMPLO 2: Análisis In Vitro de Suspensiones Acuosas de Fulvestrant

[00240] Se prepararon frascos de prueba de una formulación de liofilizada del fármaco fulvestrant consistente de fulvestrant, 500 mg; polisorbato 80, 25 mg; manitol, 250 mg; y Povidona C-12 PLASDONE™, 8.0 mg, liofilizados de suspensiones que comprenden Fulvestrant, USP 100 mg/mL, Polisorbato 80, NF: 0.5% (p/p), Manitol, USP: 5.0% (p/p), PLASDONE™ C-12, NF (MW promedio = 4000): 0.16% (p/p). Los análisis *in vitro* se efectuaron en suspensiones acuosas preparadas con diferentes diluyentes acuosos. Las suspensiones acuosas se prepararon inyectando lentamente el diluyente acuoso en el frasco de prueba y agitando suavemente el frasco con la mano durante cinco minutos para mezclar la suspensión. Se analizaron el tamaño de partícula, distribuciones de tamaño de partícula y la solubilidad de fulvestrant como se señala en las tablas 3-8 a continuación.

Tabla 3

	Diluyente de Muestra	Medición de LD “tal como está”			Medición de LD sonificado		
		Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
5	Agua para Inyección (WFI) Control	2.19	8.35	43.1	1.44	5.02	10.2
	NaCl a 0.9%	1.94	9.26	54.5	1.31	4.61	9.52
	Agua Bacteriostática para inyección, USP (contiene 0.9% de alcohol bencílico)	2.33	8.81	25.4	1.44	5.38	18.7
10	NaCl Bacteriostática a 0.9% I, USP (contiene 0.9% de alcohol bencílico)	1.79	7.5	27.8	1.19	4.43	9.37
	PEG 300 acuoso al 5%	2.34	9.15	41.4	1.37	4.87	9.98
	2.5% de Propilenglicol	2.3	8.32	38.2	1.37	4.87	9.98
	Polisorbato 20, ac. al 0.25%	1.81	6.57	37.3	1.02	3.19	6.89
	Polisorbato 80, ac. al 0.25%	1.93	6.85	33.5	1.25	4.2	8.55
15	Lecitina, acuosa al 0.3%	2.08	7.13	32.1	1.15	3.6	7.31
	Etanol, acuoso al 5%	1.99	7.18	27.5	1.35	4.95	10.2
20	Amortiguador de Tris con Polisorbato 20 (pH 7.5: Tris/Tris-HCl 0.05M, NaCl 0.138M, KCl, 0.0027M, Polisorbato 20, 0.05%)	1.99	8.42	n/a	4.22	8.76	16.3

Tabla 4

Diluyen- te	Alcohol Bencílico %	Etanol %	Polisorbato 20 %	Amortiguador de Fosfato mM	Volumen de reconstitución mL	Medición de LD “tal como está”			Medición de LD sonificado		
						Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
25	WFI	0	0	0	5	1.60	6.44	30.2	1.05	3.22	8.91
	WFI	0	0	0	5	2.19	8.35	43.1	1.44	5.02	10.2
	WFI Estéril	0.9	0	0	5	2.33	8.81	25.4	1.44	5.38	10.8
	NaCl Estéril	0.9	0	0	5	1.94	9.26	54.5	1.31	4.61	9.52
	7	2.0	0	0.50	5	2.72	8.45	16.6	1.14	3.86	7.96
30	8	2.5	0	0	5	2.52	7.81	15.7	1.21	4.64	9.67
	10	1.2	0	0.75	5	2.04	8.60	23.0	1.04	3.52	7.34
	22	0	8	0.75	5	1.96	6.96	24.1	1.13	3.72	7.59
	23	0	4	0.75	5	1.80	6.03	23.6	1.04	3.28	6.79
	24	0	2	0.25	5	1.75	6.06	23.0	1.22	4.09	8.38

Tabla 5

5	Diluyente	Volumen de reconstitución mL	Polisorbato 20, %	Etanol, %	Alcohol Bencílico, %	Medición de LD “tal como está”			Medición de LD sonificado		
						Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)	Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)
10	Diluyente A-1	3 mL	0.75	4	0	1.71	5.86	20.9	1.04	3.44	7.28
	Diluyente A-1	3 mL	0.75	4	0	1.73	5.84	21.4	1.11	3.70	7.62
	Diluyente A-2	3 mL	0.75	4	3.6	2.71	7.45	15.3	1.21	4.30	8.81
	Diluyente A-2	3 mL	0.75	4	3.6	2.76	7.48	14.7	1.22	4.44	9.13
	Diluyente A-5	3 mL	1.50	4	0	1.75	5.92	23.2	1.00	3.25	6.78
	Diluyente A-5	3 mL	1.50	4	0	1.76	6.03	22.1	0.98	3.15	6.67
15	Diluyente A-6	3 mL	1.50	4	3.6	2.61	7.16	14	1.14	3.94	8.24
	Diluyente A-6	3 mL	1.50	4	3.6	2.54	7.26	14.3	1.19	4.14	8.50

Tabla 6

20	Diluyente	Medición de CE			Medición de LD “tal como está”			Medición de LD sonificado		
		Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)	Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)	Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)
25	10	5.24	14.22	34.33	1.43	4.91	16.9	0.94	2.73	5.7
	10	3.49	9.44	85.29	1.39	5.52	40.6	0.92	2.72	5.85
	10	3.47	7.82	23.33	1.25	4.70	18.7	0.85	2.46	11.2

Tabla 7

Diluyente	Volumen de reconstitución, mL	Alcohol Bencílico, %	Etanol, %	Polisorbato 20, %	Amortiguador de Fosfato, mM	Fulvestrant Normalizado Solubilizado con relación a WFI, %
control (WFI)	5	0	0	0	0	100
1	5	1.2	0	0.50	0	151.2
2	5	0	0	0.75	0	489.3
3	4.5	0	0	0.50	0	354.8
4	5	2.0	0	0.25	5	171.4
5	4	1.2	0	0	0	44.0
6	4	0	0	0.50	0	353.6
7	4	2.0	0	0.50	0	133.3
8	5	2.5	0	0	0	20.2
9	4.5	2.5	0	0.25	0	47.6
10	5	1.2	0	0.75	5	342.9
11	4	2.5	0	0.75	0	184.5
12	4	2.0	0	0.25	5	188.1
13	5	0	8	0.50	0	676.2
14	5	0	0	0.75	0	483.3
15	4.5	0	0	0.50	0	366.7
16	5	0	2	0.25	0	185.7
17	4	0	8	0	0	86.9
18	4	0	0	0.50	0	326.2
19	4	0	2	0.50	0	371.4
20	5	0	4	0	5	198.8
21	4.5	0	4	0.25	5	477.4
22	5	0	8	0.75	0	558.3
23	4	0	4	0.75	0	563.1
24	4	0	2	0.25	5	486.9

Tabla 8

	Nombre del Diluyente	Volumen de reconstitución	Polisorbato 20, %	Etanol, %	Alcohol Bencílico, %	Ensayo de Fulvestrant Solubilizado (mg/mL)
5	23A	3 mL	0.75	3	0	0.0455
	23B	3 mL	0.25	3	0	0.0189
	23C	3 mL	0.5	3	0	0.0255
	23D	3 mL	0.5	4	0	0.0313
	Diluyente A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0383
	Diluyente A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0383
10	Diluyente A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0458
	Diluyente A-1	3 mL	0.75	4	0	0.0357
	Diluyente A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0000
	Diluyente A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0006
	Diluyente A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0006
	Diluyente A-2	3 mL	0.75	4	3.6	0.0006
15	Diluyente A-3	3 mL	0.75	10	0	0.0473
	Diluyente A-3	3 mL	0.75	10	0	0.0436
	Diluyente A-3	3 mL	0.75	10	0	0.0504
	Diluyente A-4	3 mL	0.75	10	3.6	0.0041
	Diluyente A-4	3 mL	0.75	10	3.6	0.0025
	Diluyente A-4	3 mL	0.75	10	3.6	0.0148
20	Diluyente A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0778
	Diluyente A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0802
	Diluyente A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0804
	Diluyente A-5	3 mL	1.5	4	0	0.0847
	Diluyente A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0242
	Diluyente A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0194
	Diluyente A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0238
25	Diluyente A-6	3 mL	1.5	4	3.6	0.0225
	Diluyente A-7	3 mL	1.5	10	0	0.0633
	Diluyente A-7	3 mL	1.5	10	0	0.0553
	Diluyente A-7	3 mL	1.5	10	0	0.0808
	Diluyente A-8	3 mL	1.5	10	3.6	0.0472
	Diluyente A-8	3 mL	1.5	10	3.6	0.0444
30	Diluyente A-8	3 mL	1.5	10	3.6	0.0284
	WFI	3 mL	0	0	0	0.0104
	WFI	3 mL	0	0	0	0.0147
	WFI	3 mL	0	0	0	0.0188

EJEMPLO 3: Estudio Farmacocinético de la Administración Intramuscular a Ratas

[00241] Se efectuó un estudio farmacocinético de una sola dosis intramuscular en ratas con suspensiones reconstituidas novedosas de fulvestrant. Diez ratas hembra Sprague-Dawley [CrI:CD®(SD)]/grupo recibieron una sola dosis de bolo intramuscular (IM) de 15 mg/kg de suspensiones reconstituidas novedosas de fulvestrant o FASLODEX® (agente de referencia) en la masa muscular grande en la extremidad posterior izquierda de cada rata. El volumen de dosis para las suspensiones reconstituidas novedosas fue de 0.15 mL/kg. El volumen de dosis para el FASLODEX® fue de 0.3 mL/kg. Sobre la base del área superficial corporal, 15 mg/kg es aproximadamente un tercio de la dosis humana recomendada de 500 mg/persona/mes. Las ratas eran de al menos 10-13 semanas de edad y pesaban entre 233-282 gramos el Día del Estudio 1 (día de dosificación). Las suspensiones reconstituidas novedosas de fulvestrant se formaron a partir de un producto farmacéutico liofilizado consistente de fulvestrant, 500 mg; polisorbato 80, 25 mg; manitol, 250 mg y PLASDONE™ C-12 povidona, 8.0 mg, liofilizado de suspensiones que comprenden Fulvestrant, USP 100 mg/mL, Polisorbato 80, NF: 0.5% (p/p), Manitol, USP: 5.0% (p/p), PLASDONE™ C-12, NF (MW promedio = 4000): 0.16% (p/p), referido en la Tabla 9 como “Producto de Prueba”. Los frascos de producto farmacéutico liofilizado se reconstituyeron antes de la administración con los diluyentes mostrados en la Tabla 9 más abajo. La formulación FASLODEX® disponible comercialmente se usó tal como estaba y se reportó que contenía 10% p/v de Alcohol, USP; 10% p/v de Alcohol Bencílico, NF y 15% p/v de Benzoato de Bencilo, USP, en 100% p/v con Aceite de Ricino, USP.

Tabla 9

Grupo	Tratamiento	Número de Hembras	Formulación	Diluyente	Volumen (mL/vial)	Conc. (mg/mL)	Nivel de Dosis (mg/kg)	Volumen de Dosis (mL/kg)
1	Agente Comparativo – Una Sola Dosis	10	FASLODEX® ^A	Aceite de ricino	No aplicable	50	15	0.30
2	Artículo de Prueba 1	10	Producto de Prueba	WFI	5	100	15	0.15
3	Artículo de Prueba 2	10	Producto de Prueba	WFI	5	100	15	0.15
4	Agente Comparativo – Dosis Dividida	10	FASLODEX® ^A	Aceite de Ricino	No aplicable	50	15 ^C	0.30 ^C
5	Artículo de Prueba 3	10	Producto de Prueba	Diluyente 23: 4% de EtOH, 0.75% de Polisorbato 20	5	100	15	0.15
6	Artículo de Prueba 4	10	Producto de Prueba	Diluyente 10: Alcohol bencílico NF: -12 mg/mL (1.2% p/p); Polisorbato 20, NF: 7.5 mg/mL (0.75% p/p); Fosfato de Potasio Monobásico, NF: 0.12 p/p%; Agua para Inyección, USP c. s.	5	100	15	0.15

TABLA 9 (Continuación)								
7	Artículo de Prueba 5	10	Producto de Prueba	Diluyente 24: 2% de EtOH, 0.25% de Polisorbato 20, 5 mM de amortiguador de fosfato	5	100	15	0.15
8	Artículo de Prueba 6	10	Producto de Prueba	Agua Bacteriostática para Inyección (0.9% de Alcohol Bencílico)	5	100	15	0.15
9	Artículo de Prueba 7	10	Producto de Prueba	Diluyente 23: 4% de EtOH, 0.75% de Polisorbato 20	4	125	15	0.12
10	Artículo de Prueba 8	10	Producto de Prueba	Agua Bacteriostática para Inyección (0.9% de Alcohol Bencílico)	4	125	15	0.12
11	Artículo de Prueba 9	10	Producto de Prueba	Diluyente 23: 4% de EtOH, 0.75% de Polisorbato 20	3	166.7	15	0.09
12	Artículo de Prueba 4	10	Producto de Prueba	Diluyente 10: Alcohol bencílico NF: 12 mg/mL (1.2% p/p); Polisorbato 20, NF: 7.5 mg/mL (0.75% p/p); Fosfato de Potasio Monobásico, NF: 0.12 mg/mL (0.012 p/p%); Fosfato de Potasio Dibásico, USP: 0.71 mg/mL (0.071 p/p%); Agua para Inyección, USP c. s.	4	125	15	0.12
13	Artículo de Prueba 4	10	Producto de Prueba	Diluyente 10: Alcohol bencílico NF: 12 mg/mL (1.2% p/p); Polisorbato 20, NF: 7.5 mg/mL (0.75% p/p); Fosfato de Potasio Monobásico, NF: 0.12 mg/mL (0.012 p/p%); Fosfato de Potasio Dibásico, USP: 0.71 mg/mL (0.071 p/p%); Agua para Inyección, USP c. s.	3	166.7	15	0.09
^ Se usó la formulación FASLODEX® disponible comercialmente.								
^ El artículo de prueba para el Grupo 4 se dividió entre dos sitios de dosis (extremidad derecha e izquierda) y el Grupo recibió 7.5 mg/kg en cada extremidad (volumen total de dosis de 0.30 mL/kg (0.15 mL/kg/extremidad) y un nivel de dosis total de 15 mg/kg (7.5 mg/kg/extremidad)).								

[00242] Los puntos de tiempo de recolección de sangre para todas las ratas fueron antes de la dosis y 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 216, 288, 360, 432, 576, 720, 888, 1056 y 1224 horas después de la dosis. Se obtuvo el

plasma de muestras de sangre y se analizó por la concentración de fulvestrant usando un ensayo calificado. La selección de la formulación se basó en datos farmacocinéticos a través de 720 horas (30 días) después de la dosis sobre la base de lo que se había capturado y la porción adecuada de la fase de eliminación terminal. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando métodos independientes del modelo para cada animal y cada grupo e incluyeron la concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$) observada, tiempo de la concentración máxima en plasma observada ($T_{\text{máx}}$), tiempo de residencia medio a partir del tiempo de dosificación extrapolado hasta el infinito (MRT_{INF}), R_{sq} ajustada (R^2) y área bajo la curva (AUC) concentración en plasma-tiempo. Se usaron métodos trapezoidales lineales para todos los animales que tenían al menos tres concentraciones cuantificables consecutivas. Se reportaron los valores de vida media ($T_{1/2}$) para cada perfil de concentración en plasma-tiempo que tenían concentraciones en plasma suficientes en la fase de eliminación terminal (al menos tres muestras son incluir $T_{\text{máx}}$). Las evaluaciones adicionales incluyeron observaciones clínicas diarias y pesos corporales semanales.

[00243] Los parámetros farmacocinéticos medios para el Grupo 6, Diluyente 10 en volumen de 5 mL y FASLODEX® se muestran en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Medias Geométricas ($\pm$ desviación estándar) para los Parámetros Farmacocinéticos después de una Sola Inyección IM de Suspensiones Acuósas con el Grupo 6, Diluyente 10 (volumen de 5 mL) o FASLODEX® en Ratas						
	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	$T_{\text{máx}}$ (hr)	T_{final} (hr)	$\text{AUC}_{0-720\text{hr}}$ (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$\text{MRT}_{\text{INF}}^b$ (hr)
Grupo 6: Diluyente 10 (5 mL)	22.2 $\pm$ 19.8	1- 24	720 – 720	4110 $\pm$ 1230	425 $\pm$ 267	609 $\pm$ 364
FASLODEX®	13.4 $\pm$ 3.17	1 – 168	720 – 720	4050 $\pm$ 615	605 $\pm$ 723	884 $\pm$ 985
Grupo 6: Diluyente 10: Parámetros PK expresados como % de Fulvestrant	60.36%	NA	NA	98.5%	142.3%	145.2%

[00244] Los parámetros de AUC para los Grupos 5-13 son como se muestran en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Diluyentes	AUC de % de Una Sola Dosis de FASLODEX®				AUC de % de Diluyente de WFI (5 mL)			
	Día 1	Día 9	Día 18	Día 30	Día 1	Día 9	Día 18	Día 30
	24 hr	216 hr	432 hr	720 hr	24 hr	216 hr	432 hr	720 hr
Grupo 5: Diluyente 23, 5 mL	58.08%	77.96%	81.19%	87.83%	113.50%	129.50%	120.60%	130.50%
Grupo 6: Diluyente 10, 5 mL	64.23%	91.94%	95.38%	98.54%	125.60%	152.70%	141.70%	146.40%

5	Grupo 7: Diluyente 24, 5 mL	59.62%	74.73%	85.15%	89.29%	116.50%	124.10%	126.50%	132.60%
	Grupo 8: WFI Bacteriostática, 5 mL	60.00%	79.03%	81.52%	85.64%	117.30%	131.30%	121.10%	127.20%
	Grupo 9: Diluyente 23, 4 mL	50.77%	65.59%	67.99%	72.26%	99.20%	108.90%	101.00%	107.30%
	Grupo 10: WFI Bacteriostática, 4 mL	53.46%	62.90%	65.35%	70.07%	104.50%	104.50%	97.10%	104.10%
	Grupo 11: Diluyente 23, 3 mL	53.85%	61.83%	66.34%	72.26%	105.30%	102.70%	98.50%	107.30%
10	Grupo 12: Diluyente 10, 4 mL	83.46%	84.11%	N/A	N/A	163.14%	139.74%	N/A	N/A
	Grupo 13: Diluyente 10, 3 mL	69.62%	81.18%	N/A	N/A	136.14%	134.84%	N/A	N/A

[00245] Las concentraciones en plasma sanguíneo para los Grupos 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8 se muestran gráficamente en la gráfica de la Figura. 1.

EJEMPLO 4: Estudio Farmacocinético de Administración Intramuscular en Humanos

[00246] Se efectuó un estudio farmacocinético de una sola dosis intramuscular en sujetos humanos con suspensiones reconstituidas novedosas de fulvestrant. 600 mujeres saludables recibieron una sola dosis intramuscular (IM) de suspensiones reconstituidas de fulvestrant o FASLODEX® (agente de referencia) en el área del músculo dorsogluteal izquierdo o derecho, se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento en una relación 1:1. El estudio se llevó a cabo en mujeres peri y postmenopáusicas sanas de 40 a 75 años de edad, con un índice de masa corporal de 18 kg/m² hasta 32 kg/m² y con un peso corporal de al menos 50 kg al momento de la selección. Aproximadamente la mitad de las mujeres eran perimenopáusicas y la mitad eran postmenopáusicas. Al menos 20% de los sujetos postmenopáusicos distribuidos aleatoriamente eran de ≥65 años de edad.

[00247] En sujetos que recibieron el producto de prueba, las suspensiones reconstituidas que contienen 500 mg (100 mg/mL) de fulvestrant, 1 x 5 mL (500 mg) se inyectaron durante 1 minuto en el área del músculo dorsogluteal derecho o izquierdo el Día 1. ¹Otros sujetos recibieron FASLODEX® disponible comercialmente (250 mg/5 mL) suministrado en cajas de cartón que contenían 2 jeringas prellenadas cada una, las cuales se inyectaron lentamente durante 1 a 2 minutos en el área del músculo dorsogluteal derecho e izquierdo como 2 x 5 mL (500 mg) inyecciones el Día 1. Se recolectaron muestras de sangre para el análisis PK de fulvestrant antes de la dosis (dentro de 60 minutos [min] antes de la dosificación) y a las 3, 6, 12 h después de la dosis el Día 1 y los Días 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15,

¹ ¹En otros aspectos, en sujetos que reciben el producto de prueba, suspensiones reconstituidas que contienen más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo, hasta aproximadamente 3000 mg, se inyectan en el área del músculo dorsogluteal derecho o izquierdo el Día 1.

18, 21, 28, 35, 42, 49 56, 63, 70, 77, 84, 98, 112, 126 y 140. Todas las muestras de PK recolectadas de los Días 2 a 10 se obtuvieron dentro de 1 hora del tiempo de dosificación el Día 1, dentro de 3 horas del tiempo de dosificación en los Días 12 a 21, dentro de 4 horas del tiempo de dosificación los Días 28 a 84 y ± 1 día pero dentro de 6 horas del tiempo de dosificación los Días 98 a 140. Se recolectó y analizó el plasma por concentraciones de fulvestrant usando un método de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en serie validado.

[00248] El producto de prueba en el estudio se proporcionó en frascos que necesitaban reconstitución con diluyente. Después de la reconstitución con 5 mL del diluyente proporcionado para obtener una concentración de fulvestrant de 100 mg/mL en una suspensión acuosa, se administró una sola dosis de 5 mL (500 mg) intramuscularmente con una aguja de calibre 23 (longitud de 1.5 pulgadas) en el área del músculo dorsogluteal derecho o izquierdo (a elección del Investigador) el Día 1. ²El producto reconstituido se inyectó dentro de 2 horas de preparación. El producto de prueba se almacenó refrigerado (2-8°C).

[00249] Las suspensiones reconstituidas de fulvestrant se formularon a partir de un producto farmacéutico liofilizado con la composición mostrada en la Tabla 12, proporcionado como un polvo liofilizado de color blanco a blanco mate en un frasco de vidrio.

TABLA 12

Ingrediente	Estándar de Calidad	mg/frasco
Fulvestrant	USP/NF	568
Polisorbato 80	USP/NF	28.4
Manitol	USP/NF	284
Povidona	USP/NF	9.1
Agua para Inyección	USP/NF	0.6

[00250] Los frascos del producto farmacéutico liofilizado se reconstituyeron antes de la administración con un volumen de 5.0 mL del diluyente mostrado en la Tabla 13. La reconstitución se efectuó mezclando manualmente usando agitación suave e inversión suave del frasco de vidrio.

² En otros aspectos, después de la reconstitución con el diluyente proporcionado para obtener una concentración de fulvestrant de 100 mg/mL en una suspensión acuosa, se administra una sola dosis de más de 500 mg de fulvestrant, por ejemplo hasta 3000 mg de fulvestrant, intramuscularmente con aguja de calibre 23 (longitud de 1.5 pulgadas) en el área del músculo dorsogluteal derecho o izquierdo (a elección del Investigador) el Día 1.

TABLA 13

Ingrediente	Estándar de Calidad	mg/frasco	mg/mL
Alcohol Bencílico	USP/NF	66	12
Polisorbato 20	USP/NF	41.3	7.5
Fosfato de Potasio Monobásico	USP/NF	0.67	0.12
Fosfato de Potasio Dibásico	USP/NF	3.88	0.71
Agua para Inyección	USP/NF	c. s.	c. s.

[00251] La suspensión reconstituida tenía la composición que se muestra en la Tabla 14. El pH de la suspensión reconstituida fue de aproximadamente 7.6. La suspensión reconstituida tenía una apariencia blanca lechosa.

TABLA 14

Ingrediente	mg/mL
Fulvestrant	100
Polisorbato 80	5
Manitol	50
Povidona	1.6
Alcohol Bencílico	10.6
Polisorbato 20	6.6
Fosfato de Potasio Monobásico	0.11
Fosfato de Potasio Dibásico	0.62
Agua para inyección, USP	c. s. para 1 mL

[00252] La formulación de FASLODEX® disponible comercialmente se almacenó en un refrigerador de 2°C a 8°C (de 36°F a 46°F) en su caja de cartón original hasta el momento del uso y se usó como estaba. Se reporta que la formulación de FASLODEX® contiene 10% p/v de Alcohol, USP; 10% p/v de Alcohol Bencílico, NF y 15% p/v de Benzoato de Bencilo, USP, en 100% p/v con Aceite de Ricino, USP.

[00253] El plasma se separó centrifugando muestras de sangre a 1800 g durante 10 min y transfiriendo 1 ml del plasma sobrenadante a un crio frasco de 2 ml almacenado a -20°C hasta que envía al laboratorio bioanalítico para la determinación del nivel de fulvestrant.

[00254] Todos los sujetos que recibieron fármaco de estudio y tuvieron un muestreo de sangre adecuado para determinar al menos un parámetro de PK se incluyeron en el análisis de PK. Para calificar la población de PK, no más de una muestra de sangre se perdió durante los primeros 15 días después de la dosis y no más de dos muestras consecutivas de muestras de sangre el Día 18 al Día 140.

5 [00255] Los datos de concentración se resumieron de acuerdo con los tiempos de muestreo nominales (protocolo especificado). Los parámetros PK se calcularon usando métodos no compartimentales y el tiempo transcurrido real desde la dosificación se usó para estimar parámetros de PK en plasma individuales. La exposición total (AUC_{final}) del fulvestrant se comparó entre los 2 tratamientos, usando un análisis de modelo de varianza. El análisis de
10 varianza usando el método de modelo lineal general, se efectuó con $\log AUC_{final}$ transformando como la variable dependiente y el grupo de tratamiento (Prueba o Referencia) y cohortes de dosificación como efectos fijos. El parámetro de PK secundario $C_{m\acute{a}x}$ se evaluó por estadísticas descriptivas. El área bajo la curva del tiempo cero hasta la última concentración medible (AUC_{final}) se calculó por el método trapezoidal lineal. No se proporcionaron estimaciones de concentración para los valores de muestra ausentes. Cualquier muestra con un valor ausente se trató como si la muestra no hubiese sido programada para recolección. Si un sujeto tenía niveles inmediatos previos a la dosis (muestra
15 de las 0 horas) que fueran mayores de 5% del valor de $C_{m\acute{a}x}$ medido, el sujeto se excluyó del análisis estadístico.

[00256] La AUC_{final} fue transformada logarítmicamente antes del análisis. Se llevó a cabo El Análisis de Varianza (ANOVA) utilizando el procedimiento del Modelo Lineal General (GLM) de SAS con pruebas de hipótesis para efectos de tratamiento en $\alpha = 0.05$. El modelo estadístico contenía los efectos principales de la cohorte de tratamiento y dosificación. Todos los efectos se probaron contra el término del error cuadrático medio del ANOVA. Las medias
20 cuadráticas para los tratamientos (declaración LSMEANS), la diferencia entre esas medias, los errores estándar asociados con la diferencia y el intervalo de confianza del 90% sobre la diferencia se obtuvieron usando la declaración SAS ESTIMATE. La relación de las medias cuadráticas geométricas de la prueba con las de la referencia y el intervalo de confianza del 90% sobre la relación se obtuvieron tomando el anti-log de la diferencia y el intervalo de confianza del 90% de esa diferencia. La comparación del $C_{m\acute{a}x}$ se efectuó sobre los datos transformados logarítmicamente de la misma
25 manera que se describe para AUC_{final} . Los resultados se muestran en la Tabla 15. La Tabla 15 muestra los valores calculados para "RefLSM", lo cual se refiere a la media cuadrática menor del valor transformado logarítmicamente para todos los sujetos tratados con FASLODEX®, "RefGeoLSM", que se refiere a la media cuadrática geométrica del valor medido para todos los sujetos tratados con FASLODEX®, "TestLSM", lo cual se refiere a la media cuadrática del valor medido transformado logarítmicamente para todos los sujetos tratados con el producto de prueba de suspensión de
30 fulvestrant reconstituido, "TestGeoLSM", el cual se refiere a la media cuadrática geométrica del valor medido para todos los sujetos tratados con el producto de prueba de suspensión de fulvestrant reconstituido. Los dos reglones etiquetados como " $\ln(C_{m\acute{a}x})$ " indican valores de $C_{m\acute{a}x}$ en ng/mL, transformada logarítmicamente para las columnas donde se indica. El renglón marcado como " $\ln(AUC_{final})$ " indica los valores de AUC_{final} en día*ng/mL, transformado logarítmicamente para las columnas donde se indica. Los valores de la media aritmética y desviaciones estándar para
35 $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{final} se calcularon para sujetos tratados con el producto de prueba (datos incluidos para n=291 sujetos), con $C_{m\acute{a}x}$ Medio = 6.00 ng/ml (con DE de 7.47 ng/ml) y AUC_{final} Media = 286 día*ng/ml (con DE de 101 día*ng/ml).

Tabla 15

Analito	Dependiente	Ref	Ref LSM	Ref Geo LSM	Prueba	Prueba LSM	Prueba Geo LSM	Relación % Ref	CI 90% Inferior	CI 90% Superior	Potencia	ANOV A CV%
Fulvestrant	Ln(C _{máx})	B	2.6156	13.6754	A	1.6047	4.9764	36.39	34.13	38.80	1.0000	22.02
Fulvestrant	Ln(AUC _{final})	B	6.0573	427.2023	A	5.5952	269.1225	63.00	60.35	65.75	1.0000	9.86

[00257] Las Figuras 2-7 muestran gráficas lineales y semilogarítmicas de concentraciones medias en plasmas sanguíneos de fulvestrant para el producto de prueba y FASLODEX®. Los puntos de datos para las concentraciones medias de plasma usadas en las Figuras 2-7 se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16

		Concentración media en Plasma de Fulvestrant (ng/mL)			
Días después de la Administración		Producto de Prueba	(n)	Faslodex	(n)
0.00		0.00	296	0.00	297
0.13		3.54	300	1.13	297
0.25		4.05	300	1.86	300
0.50		4.59	299	3.20	300
1.00		5.03	299	6.30	300
2.00		3.75	299	10.00	298
3.00		2.99	300	11.90	300
4.00		2.65	300	13.40	298
5.00		2.36	298	14.00	297
6.00		2.20	299	13.70	298
7.00		1.94	298	13.30	298
8.00		1.88	298	12.30	299
9.00		1.68	297	11.40	300
11.00		1.53	297	9.75	298
14.00		1.45	297	8.09	295
17.00		1.46	297	6.43	297
20.00		1.63	297	5.44	298
27.00		2.06	294	4.11	294
34.00		2.38	296	3.51	295
41.00		2.48	292	3.00	297
48.00		2.47	291	2.72	292
55.00		2.41	290	2.45	294
62.00		2.31	293	2.22	295
69.00		2.23	293	2.06	296
76.00		2.14	293	1.89	294
83.00		2.08	290	1.74	297
97.00		1.94	292	1.51	295

111.00	1.79	292	1.35	291
125.00	1.66	292	1.18	294
139.00	1.61	294	1.10	296

5 [00258] Cuando se usan intervalos aquí para propiedades químicas o físicas, como tamaño de partícula o distribución de tamaño de partícula, las concentraciones de componentes de formulación o las propiedades farmacocinéticas, todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos para las modalidades específicas en la presente pretende estar incluidas.

10 [00259] La descripción de cada patente, solicitud de patente y publicaciones citadas o descritas en este documento se incorporan por lo tanto en la presente como referencia, en su totalidad.

[00260] Aquellos expertos en el estado de la técnica apreciarán que pueden efectuarse numerosos cambios y modificaciones a las modalidades preferidas de la invención y que esos cambios y modificaciones pueden efectuarse sin apartarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones anexas cubran todas aquellas variaciones equivalentes que caigan dentro del espíritu y alcance verdadero de la invención.