

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 497**

51 Int. Cl.:

A61K 47/69	(2007.01)
C08B 37/16	(2006.01)
A61K 47/40	(2006.01)
A61K 31/565	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
B82Y 5/00	(2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2011 PCT/IB2011/054058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12035516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 11824680 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2616078**

54 Título: **Composiciones de fulvestrant y métodos de uso**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 383660 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.09.2020

73 Titular/es:

**SHIMODA BIOTECH (PTY) LTD (100.0%)
Bosky Dell Farm
6600 Plettenberg Bay, ZA**

72 Inventor/es:

SWART, HENK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 784 497 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

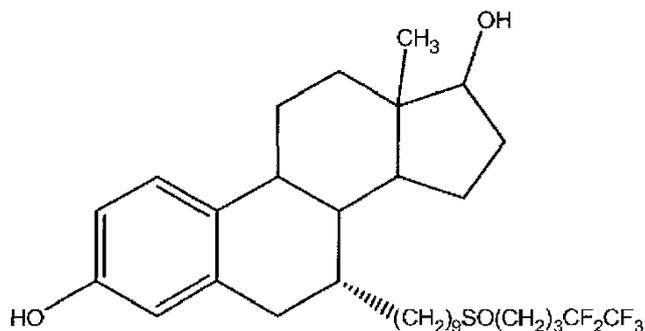
Composiciones de fulvestrant y métodos de uso

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a complejos de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina, y a formulaciones de los mismos. También se proporcionan métodos de preparación de complejos de inclusión de fulvestrant. Además, la presente invención se refiere al uso de complejos de inclusión de, y formulaciones farmacéuticas que comprenden, fulvestrant y una ciclodextrina en el tratamiento de una enfermedad o afección que es o se cree que es sensible a la terapia con antiestrógenos y/o regulación por disminución de RE, tal como cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5-penta fluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol) tiene la fórmula estructural (I):



(I)

15 y está comercialmente disponible como un formulación parenteral aceitosa para administración intramuscular mensual con el nombre comercial FASLODEX® (AstraZeneca Pharmaceuticals LP). Fulvestrant contiene 6 átomos de carbono asimétricos y un sulfóxido estereogénico en la cadena lateral. El principio activo de FASLODEX® es una mezcla de 2 diaestereoisómeros: sulfóxido A y B de fulvestrant, que tiene la misma configuración absoluta en cada uno de los centros estereogénicos del sistema esteroide, pero configuraciones absolutas diferentes en el átomo de azufre. El fulvestrant comercialmente disponible es una mezcla de dos diaestereoisómeros, sulfóxido A de fulvestrant y sulfóxido B de fulvestrant. Las formulaciones de fulvestrant se han descrito en, por ejemplo, las patentes de
20 EE. UU. N° 6.774.122 y 7.456.160.

Fulvestrant actúa como antagonista de receptores de estrógeno sin propiedades agonistas, bloqueando las acciones tróficas de los estrógenos sin tener él mismo ninguna actividad de agonista parcial (tipo estrógeno) en el endometrio. Fulvestrant se une a los receptores de estrógeno (REs) en un modo competitivo con afinidad comparable a la del estradiol y regula por disminución la proteína RE en células humanas de cáncer de mama. Los datos de estudios preclínicos indicaron que fulvestrant es eficaz contra células de cáncer de mama humano y xenoinjertos que presentaron resistencia adquirida a tamoxifeno o letrozol. Véase Osborne et al, Cancer Chemother. Pharmacol, 134(2): 89-95 (1994); Osborne et al, Journal of the National Cancer Institute, 87(10) 746-750 (1995); y Long and Jelovac, Clinical Cancer Research, 8:2378-2388 (2002). FASLODEX® está indicado actualmente para su uso en el tratamiento de cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en mujeres posmenopáusicas con
30 progresión de la enfermedad tras la terapia con antiestrógenos. Bross et al., The Oncologist, 7:477-480 (2002).

Las características de fulvestrant, tales como tener una lipofilia muy alta, solubilidad acuosa extremadamente baja y el hecho de que solo se ioniza a pH muy alto, representan retos en su formulación y justifican su administración como una inyección intramuscular aceitosa. FASLODEX® comercialmente disponible es una inyección intramuscular de 250 mg de fulvestrant en una disolución aceitosa estéril en o una jeringa precargada de 5 mL individual o dos jeringas precargadas de 2,5 mL, como inyección (inyecciones) de acción prolongada. La formulación de liberación prolongada intramuscular de FASLODEX® de acción prolongada contiene alcohol bencílico y aceite de ricino como disolventes y se diseña para administrar la dosis de 250 mg de fulvestrant durante un periodo de 1 mes de una inyección intramuscular de 5 mL individual en las nalgas o dos inyecciones intramusculares en 2,5 mL en las nalgas. Bross et al., The Oncologist, 7:477-480 (2002). Aunque esta dosis mensual requerida de 250 mg o dosis bimensual de 125 mg de fulvestrant es eficaz, necesita aproximadamente 3-6 meses para lograr niveles en plasma en estado estacionario de fulvestrant. Véase, por ejemplo, Chia y Gradishar, The Breast, 17:S16-S21 (2008); y William et al., Clinical Breast Cancer, 6(1):S23-S29 (2005). El disminuir el tiempo en que los niveles en plasma en estado estacionario se alcanzan tras la administración de fulvestrant puede reducir el tiempo necesario para lograr una respuesta terapéutica, que puede ser particularmente beneficioso para pacientes que de otro modo experimentarían
45 progresión de la enfermedad temprana durante el tratamiento endocrino. Robertson, J.F.R, The Oncologist, 12:744-

784 (2007). Además, el aumentar la regulación por disminución de RE con dosis más altas de fulvestrant puede proporcionar una mejor respuesta al tratamiento. *Idem*.

Se han sugerido pautas posológicas alternativas de FASLODEX® como una forma para potenciar la eficacia de la terapia de fulvestrant. Sin embargo, aunque las pautas posológicas alternativas de FASLODEX® eran para proporcionar un beneficio terapéutico, la administración de fulvestrant como una inyección intramuscular todavía tiene diversas desventajas. Por ejemplo, la reacción del sitio de inyección, que incluye dolor e inflamación transitorios, es uno de los más acontecimientos más comunes relacionados con el fármaco informados para FASLODEX®. Bross, *The Oncologist*, 7:477-480 (2002). Otras desventajas asociadas a la administración intramuscular incluyen daño al nervio/hueso durante la inserción de la aguja, dolor y daño tisular, inyección accidental de aire en la arteria o vena, dolor extremo y/o daño tisular. Dichos acontecimientos solo aumentarían si nuevas pautas posológicas requirieran inyecciones más frecuentes. Las inyecciones intramusculares también pueden ser inconvenientes para el paciente y ser una fuente de ansiedad, que puede afectar adversamente el cumplimiento del paciente. En un estudio de preferencia del paciente para la administración de terapia endocrina por inyección o comprimidos orales, la mayoría de los respondedores, en general, prefirieron la administración por comprimidos diarios. L. Fallowfield, et al., *Annals of Oncology*, 17: 205-210 (2006). Dada la importancia de cumplimiento del paciente con el resultado terapéutico, la preferencia del paciente es una consideración importante. Además, las inyecciones intramusculares no son adecuadas para todos los pacientes. Por ejemplo, los pacientes con ciertos trastornos sanguíneos (por ejemplo, diátesis hemorrágicas, trombocitopenia) o que reciben anticoagulantes pueden no ser candidatos adecuados para la administración de fulvestrant por inyección intramuscular.

Se ha explorado la administración de fulvestrant por formulaciones no invasivas, tales como administración oral, pero no se pudo lograr biodisponibilidad adecuada, solubilidad acuosa y concentración de formulación diana, supuestamente debido a la alta lipofilia y la baja solubilidad acuosa de fulvestrant. Véase, por ejemplo, Harrison M., et al., (2003) *Proc, ASCO*, 22: 45, resumen 311.

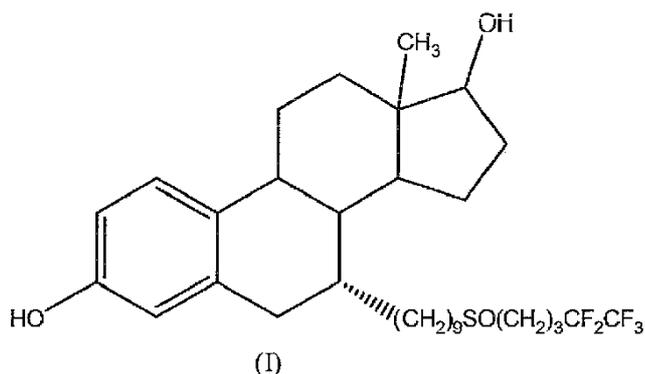
El documento de patente WO 96/02277 desvela complejos de inclusión de ciclodextrina de hormonas esteroideas, pero no prepara dichos complejos con fulvestrant.

Por tanto, sigue existiendo una necesidad de formulaciones de fulvestrant adicionales, tales como formulaciones que conviertan fulvestrant en adecuado para administración oral, intranasal y/o sublingual.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona complejos de inclusión, kits, formulaciones y dosificaciones unitarias que comprenden fulvestrant y una ciclodextrina. También se proporcionan métodos de producción de complejos de inclusión de fulvestrant y métodos de tratamiento de una enfermedad o indicación que es sensible a la terapia con fulvestrant que comprende administrar o formulación del mismo a un individuo.

En un aspecto, se proporciona un complejo de inclusión que comprende a) una ciclodextrina; y b) un compuesto de la fórmula (I):



o una sal del mismo, o un solvato del anterior. El compuesto de la fórmula (I) también se denomina en el presente documento "fulvestrant". En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es sulfóxido A de fulvestrant, sulfóxido B de fulvestrant, o una mezcla de sulfóxido A de fulvestrant y sulfóxido B de fulvestrant. Se entiende que las sales de fulvestrant, tales como sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de las mismas, también están previstos por las descripciones proporcionadas en el presente documento. Así, todas las formas de sal y no de sal de fulvestrant y solvatos de los anteriores están englobados por la invención y las descripciones de fulvestrant proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos de la invención, la ciclodextrina para su uso en los complejos de inclusión y formulaciones en el presente documento es una alfa-ciclodextrina (ACD), beta-ciclodextrina (BCD), o gamma-ciclodextrina (GCD) soluble en agua sin sustituir o sustituida. En algunas realizaciones, la beta-ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en metil-beta-ciclodextrina (MBCD), hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBEBCD). En algunas realizaciones, la beta-ciclodextrina es metil-beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina. En algunas realizaciones, la gamma-ciclodextrina es hidroxipropil-gamma-ciclodextrina (HPGCD). En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En un aspecto, se proporcionan métodos para mejorar la solubilidad de un compuesto de la fórmula (I) en agua que comprende combinar el compuesto de la fórmula (I) con una ciclodextrina. En otro aspecto, se proporciona un método de aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de la fórmula (I), en donde el método comprende formar un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I). En algunas realizaciones, la solubilidad del compuesto de la fórmula (I), cuando se presenta como un complejo de inclusión con una ciclodextrina en agua desionizada a 20 °C, aumenta en al menos aproximadamente o aproximadamente 1,5 veces o 2 veces, cuando se compara con la solubilidad del compuesto de la fórmula (I) en forma sin complejar en las mismas condiciones. En otras realizaciones, la solubilidad, tal como la solubilidad acuosa, de fulvestrant en un complejo de inclusión se puede aumentar en al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 1.000, 2.000 veces o más con respecto a fulvestrant sin complejar. Las de los métodos específicos y condiciones detallados en el presente documento. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

Se proporciona un método de aumentar la biodisponibilidad oral de un compuesto de la fórmula (I), en donde el método comprende formar un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I). En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del compuesto de la fórmula (I), cuando se presenta como un complejo de inclusión con una ciclodextrina, es al menos aproximadamente 50 % superior a la biodisponibilidad oral del compuesto de la fórmula (I) en forma sin complejar. La biodisponibilidad oral, y comparaciones de la misma, se pueden evaluar por métodos conocidos en la técnica, que incluyen cualquiera de los métodos específicos descritos en el presente documento. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, se proporcionan un complejo de inclusión de un compuesto de la fórmula (I) y una ciclodextrina, en donde el complejo de inclusión es capaz de inducir una mayor concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) del compuesto por vía sistémica de la que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En un aspecto, un complejo de inclusión del compuesto de la fórmula (I) es capaz de inducir al menos aproximadamente o aproximadamente 1,5 o 2 o más veces mayor $C_{m\acute{a}x}$ para el compuesto por vía sistémica que la que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant, cuando se administra a un individuo como un complejo de inclusión con una ciclodextrina, es al menos aproximadamente 2 veces superior a la $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant administrada solo en las mismas condiciones. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, se proporciona un complejo de inclusión de un compuesto de la fórmula (I) y una ciclodextrina, en donde el complejo de inclusión es capaz de inducir una mayor área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) del compuesto que la que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo (en ausencia de una ciclodextrina) en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En un aspecto, un complejo de inclusión del compuesto de la fórmula (I) es capaz de inducir al menos aproximadamente o aproximadamente 1 o 2 o más veces mayor ABC de compuesto que la que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En algunas realizaciones, el ABC de fulvestrant, cuando se administra a un individuo como un complejo de inclusión con una ciclodextrina, es al menos aproximadamente 2 veces superior al ABC de fulvestrant administrado solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, se proporciona un complejo de inclusión de un compuesto de la fórmula (I) y una ciclodextrina, en donde el complejo de inclusión es capaz de inducir un cambio en el tiempo para alcanzar el máximo nivel en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) del compuesto que el que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo (en ausencia de una ciclodextrina) en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En un aspecto, $T_{m\acute{a}x}$ es más corto con un complejo de inclusión de fulvestrant. En un aspecto, un complejo de inclusión del compuesto de la fórmula (I) es capaz de reducir $T_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente 0,5 o 1 o 2 veces con respecto a lo que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En algunas realizaciones, el $T_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant, cuando se administra a un individuo como un complejo de inclusión con una ciclodextrina, es al menos aproximadamente 2 veces inferior al $T_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant administrado solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En un aspecto, un complejo de inclusión de fulvestrant reduce $T_{m\acute{a}x}$ en al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 5, 10 y 12 horas o más. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, se proporciona un complejo de inclusión administrado por vía oral, intranasal, sublingual, rectal o vaginal de un compuesto de la fórmula (I) y una ciclodextrina, en donde el complejo de inclusión se puede administrar junto con una formulación de fulvestrant intramuscular de acción prolongada (por ejemplo, FASLODEX®), que compensa el tiempo requerido para la formulación de fulvestrant intramuscular de acción prolongada solo para alcanzar concentraciones plasmáticas de fulvestrant en estado estacionario. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I), en donde la relación molar entre el compuesto de la fórmula (I) y la ciclodextrina es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:300. En un aspecto, la composición comprende un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I). En otro aspecto, la composición comprende una mezcla física de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I), en donde la mezcla física no comprende o está sustancialmente libre de un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I). En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En otro aspecto, se proporciona una formulación que comprende a) una ciclodextrina; b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior; y c) un vehículo. En un aspecto, la formulación comprende un complejo de inclusión del compuesto y una ciclodextrina. En una variación, el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede estar en forma líquida, sólida o semisólida. Cuando el vehículo es un líquido, puede ser un disolvente acuoso u orgánico, o una combinación de los mismos en cualquier cantidad. En un aspecto, el vehículo se selecciona del grupo que consiste en un disolvente, un agente complejación, una carga, un diluyente, un agente de granulación, un disgregante, un lubricante, un deslizante, un modificador del pH, un modificador de la tonicidad, un adyuvante, un colorante, un recubrimiento de película basado en polímero, y un aglutinante. En algunas realizaciones, el vehículo es uno o más de agua para inyección, celulosa microcristalina, glucosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, benzoato de sodio, silicato de aluminio y magnesio, lactosa, metanol, etanol, propanol y acetona. Se puede emplear más de un vehículo y están previstas combinaciones de vehículos proporcionadas en el presente documento. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

Las formulaciones que comprenden una ciclodextrina y fulvestrant pueden comprender además componentes de formulación adicionales, también denominados en el presente documento agentes adicionales. En algunas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento, la formulación comprende además un antioxidante. En un aspecto, el antioxidante es un antioxidante soluble en agua. En otro aspecto, el antioxidante es completamente o parcialmente insoluble en agua. Cuando se emplea un antioxidante insoluble en agua, se debe tener cuidado para reducir o evitar el desplazamiento de fulvestrant en el complejo de inclusión por el antioxidante. Por ejemplo, las formulaciones que comprenden un complejo de inclusión de fulvestrant y un antioxidante insoluble en agua pueden contener una cantidad relativamente pequeña del antioxidante o tomar otras precauciones para reducir o evitar consecuencias adversas del antioxidante sobre un complejo de inclusión de fulvestrant y una ciclodextrina. En algunas realizaciones, la formulación puede incluir combinaciones de dos o más de los antioxidantes como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido málico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, sodio tiosulfato, formaldehído sulfoxilato sódico, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreititol, ditioeritreitol, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, tocoferol, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso y ácido fumárico. En algunas realizaciones, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, ácido málico, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, cisteína, ácido tioláctico, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso y ácido fumárico. En algunas realizaciones, el antioxidante es un antioxidante dietético, que incluye, pero no se limita a, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno y selenio. Se pueden emplear otros agentes adicionales en las formulaciones. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, una formulación que comprende (a) una ciclodextrina; (b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior; y (c) un vehículo, es una formulación sólida. En algunas realizaciones, la formulación es un semisólido. En algunas realizaciones, la formulación es un líquido. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

También se proporcionan formas farmacéuticas unitarias de complejos de inclusión de fulvestrant y formulaciones que comprenden fulvestrant y una ciclodextrina. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg por unidad forma farmacéutica sólida o semisólida o entre aproximadamente 0,1 mg/mL y aproximadamente 50 mg/mL en una forma farmacéutica líquida. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) está presente en una cantidad de aproximadamente 250 mg por unidad forma farmacéutica sólida o semisólida o aproximadamente 25 mg/mL en una forma farmacéutica líquida. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En otro aspecto, un complejo de inclusión descrito en el presente documento está en una forma sustancialmente pura.

5 También se proporcionan métodos de administración de complejos de inclusión de fulvestrant y formulaciones a un individuo, ya que son métodos de uso de dichos complejos y formulaciones en la terapia. Por ejemplo, se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad o afección que es o se cree que es sensible a la terapia con antiestrógenos y/o regulación por disminución de RE, en donde los métodos comprenden administrar a un individuo en necesidad del mismo un complejo de inclusión de fulvestrant o formulación que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, en donde fulvestrant no se compleja con la ciclodextrina. En un aspecto, la enfermedad o afección es cáncer. El cáncer puede ser cáncer en su fase inicial, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, 10 cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un tratamiento adyuvante, cáncer en un tratamiento neoadyuvante, o cáncer sustancialmente resistente a una terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de próstata y cáncer de pulmón. En una variación, el cáncer es cáncer de mama, tal como cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales. En otro aspecto, la enfermedad o afección es lupus eritematoso sistémico. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En un aspecto particular, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un individuo en necesidad del mismo, en donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión de a) una ciclodextrina; y b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior. El método 20 también puede emplear una formulación de fulvestrant descrita en el presente documento, tal como una formulación que comprende a) una ciclodextrina; b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior; y c) un vehículo (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable). En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, el individuo de los métodos proporcionados en el presente documento es un ser humano, y puede ser un hombre o una mujer. En algunas realizaciones, el ser humano tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección que es o se cree que es sensible a la terapia con antiestrógenos y/o regulación por disminución de RE, tal como cáncer. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer posmenopáusica que tiene o que se sospecha que tiene cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer posmenopáusica que tiene o que se sospecha que tiene cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales con progresión de la enfermedad tras la terapia hormonal (por ejemplo, antiestrógenos). En algunas realizaciones, el ser humano tiene o se sospecha que tiene lupus eritematoso sistémico. 30

En un aspecto de los métodos, el complejo de inclusión de fulvestrant, o una formulación de fulvestrant proporcionada en el presente documento, se administra por vía intranasal, oral, sublingual, rectal y/o vaginal al individuo en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, la dosificación de fulvestrant en la dosis administrada es entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg por forma farmacéutica unitaria sólida o semisólida o entre aproximadamente 0,1 mg/mL y aproximadamente 50 mg/mL en una forma farmacéutica líquida. 35

En otro aspecto de los métodos terapéuticos, tales como un método de tratamiento de un cáncer en un individuo en necesidad del mismo, el individuo se administra con una combinación de una cantidad eficaz de un complejo de inclusión de fulvestrant o formulación y otro agente farmacéutico. En algunas realizaciones, el otro agente farmacéutico es un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, el otro agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en anastrozol (por ejemplo, ARIMIDEX®), letrozol (por ejemplo, FEMARA®), exemestano (por ejemplo, AROMASIN®), aminoglutetimida (por ejemplo, Cytadren®), vorozol (por ejemplo, RIVIZOR®), formestano (por ejemplo, LENT AROINT®), fadrozol (por ejemplo, AFEMA®), testolactona (por ejemplo, TESLAC®), gefitinib (por ejemplo, IRESSA®), trastuzumab (por ejemplo, HERCEPTIN®), erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®), tipifarnib (por ejemplo, ZARNESTRA®), fulvestrant sin complejar (por ejemplo, FASLODEX® (AstraZeneca Pharmaceuticals LP)), y un antioxidante. Se entiende que en algunas variaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, dos o varios de otros agentes farmacéuticos están previstos para su uso en los métodos, tales como dos o más de los agentes antineoplásicos proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, el complejo de inclusión y el otro agente farmacéutico se administran simultáneamente o secuencialmente. En algunas realizaciones, el complejo de inclusión y el otro agente farmacéutico se administran simultáneamente. El complejo de inclusión y el otro agente farmacéutico se pueden administrar, tanto simultáneamente, secuencialmente, como de otro modo, por las mismas vías o vías diferentes. 40 45 50

En una variación, los métodos comprenden administrar a) una composición que comprende y/o un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior, y b) un compuesto de la fórmula (I) en forma sin complejar. En una variación particular, una composición que comprende y/o un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior, se administra por vía oral, intranasal, sublingual, rectal y/o vaginal y un compuesto de la fórmula (I) se administra por vía intramuscular. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD). 55 60

En otro aspecto, se proporciona el uso de un complejo de inclusión de a) una ciclodextrina; y b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior, para la fabricación de un medicamento para su uso en un método proporcionado en el presente documento, tal como un método de tratamiento de un cáncer, tal como cáncer de mama, en un individuo. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende un complejo de inclusión de a) una ciclodextrina; y b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior, o una formulación del mismo. El kit puede comprender además instrucciones para su uso, tal como para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que es o se cree que es sensible a la terapia con antiestrógenos y/o regulación por disminución de RE. En una variación particular, un kit comprende instrucciones para su uso en el tratamiento de cáncer o lupus eritematoso sistémico. El kit también puede comprender otro agente farmacéutico. En un aspecto tal, se proporciona un kit que comprende a) una ciclodextrina; b) un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior, o una formulación del mismo; y c) un agente farmacéutico adicional seleccionado de anastrozol (por ejemplo, ARIMIDEX®), letrozol (por ejemplo, FEMARA®), exemestano (por ejemplo, AROMASIN®), aminoglutetimida (por ejemplo, Cytadren®), vorozol (por ejemplo, RIVIZOR®), formestano (por ejemplo, LENTARON®), fadrozol (por ejemplo, AFEMA®), testolactona (por ejemplo, TESLAC®), gefitinib (por ejemplo, IRESSA®), trastuzumab (por ejemplo, HERCEPTIN®), erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®), tipifarnib (por ejemplo, ZARNESTRA®), fulvestrant sin complejar (por ejemplo, FASLODEX® (AstraZeneca Pharmaceuticals LP)), y un antioxidante. Cuando se emplea fulvestrant sin complejar, en un aspecto se formula en un vehículo basado en aceite (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de ricino, o aceite neutro (por ejemplo, MIGLYOL® 810 o MIGLYOL® 812)), o en un disolvente de éster no acuoso (por ejemplo, benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, o una mezcla o combinación de cualquiera de los mismos) y un alcohol (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, o una mezcla o combinación de cualquiera de los mismos). En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En otro aspecto, se proporcionan métodos de producción de un complejo de inclusión de un compuesto de la fórmula (I) y una ciclodextrina, que comprenden mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sal del mismo, o solvato del anterior, con una ciclodextrina. En algunas realizaciones, el método comprende además añadir un disolvente, disolvente mixto, o tampón al compuesto de la fórmula (I), la ciclodextrina, y/o una mezcla del mismo. Si se emplea un disolvente, disolvente mixto o tampón para formar un complejo de inclusión, en un aspecto el disolvente, el disolvente mixto o tampón se retira después de la formulación del complejo de inclusión para proporcionar un complejo de inclusión libre o sustancialmente libre de disolvente, disolvente mixto o tampón. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En otro aspecto, se proporcionan métodos de producción de un complejo de inclusión de una ciclodextrina y un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o solvato del anterior, que comprende las etapas de: a) mezclar el compuesto de la fórmula (I) y la ciclodextrina; y b) añadir una cantidad adecuada de disolvente, disolvente mixto, o tampón a la mezcla de la etapa (a) y mezclar hasta que se forme una suspensión o disolución. En algunas realizaciones, la etapa (a) comprende además mezclar un polímero adecuado. En algunas realizaciones, el método utiliza una cantidad adecuada de disolvente, tal como agua para inyección (WFI). En algunas realizaciones, el método utiliza una cantidad adecuada de un tampón, que en un aspecto es un tampón fosfato-citrato. En algunas realizaciones, el método utiliza un polímero adecuado, que en un aspecto se selecciona de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y la povidona PLASDONE®. En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un gráfico de datos de calibración de HPLC de fulvestrant.

La Figura 2 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de alfa-ciclodextrina (ACD).

La Figura 3 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de beta-ciclodextrina (BCD).

La Figura 4 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

La Figura 5 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

La Figura 6 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBEBDC).

La Figura 7 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de gamma-ciclodextrina (GCD).

La Figura 8 muestra un gráfico de datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de hidroxipropil-gamma-ciclodextrina (HPGCD).

La Figura 9 muestra un gráfico de datos de concentración plasmática de fulvestrant generado para el Experimento I (sonda nasogástrica oral de fulvestrant-HPBCD).

5 La Figura 10 muestra un gráfico de datos de concentración plasmática de fulvestrant generado para el Experimento II (sonda nasogástrica oral de fulvestrant-MBCD).

La Figura 11 muestra un gráfico de datos de concentración plasmática de fulvestrant generado para el Experimento III (sonda nasogástrica oral sin ciclodextrina (CD)).

10 La Figura 12 muestra un gráfico de datos de concentración plasmática promedio de fulvestrant generado para los Experimentos I, II y III (sonda nasogástrica oral de HPBCD, MBCD o sin CD).

La Figura 13 muestra un gráfico de datos de concentración plasmática de fulvestrant generado para sonda nasogástrica oral de fulvestrant-HPBCD a la dosis de 5 mg/kg.

La Figura 14 muestra un gráfico de las concentraciones plasmáticas medias de fulvestrant con el tiempo.

15 La Figura 15 muestra una simulación de concentraciones en sangre resultantes de la administración por vía oral de fulvestrant-HPBCD 5 mg/kg cada 8 horas a un "perro promedio" (concentración promedio en estado estacionario basado en las exponenciales = 26 ng/mL. Se dibuja una línea de puntos al nivel de la supuesta concentración de diana terapéutica).

La Figura 16 muestra un gráfico de Datos de estabilidad de fulvestrant-HPBCD (Lote 1_1 almacenado a 25 °C y 40 °C; T = 0 a T = 24 meses).

20 La Figura 17 muestra un gráfico de Datos de estabilidad de fulvestrant-HPBCD (Lote 1_2 almacenado a 25 °C y 40 °C; T = 0 a T = 24 meses).

La Figura 18 muestra un gráfico de Datos de estabilidad de fulvestrant-HPBCD (Lote 1_3 almacenado a 2 °C; T = 0 a T = 18 meses).

25 La Figura 19 muestra un gráfico de Datos de estabilidad de fulvestrant-HPBCD (Lote 1_4 almacenado a 2 °C; T = 0 a T = 18 meses).

La Figura 20 muestra un gráfico de Fulvestrant-RAMEB estabilidad datos (Lote 2_1 almacenado a 2 °C; 25 °C y 40 °C; T = 0 a T = 18 meses).

La Figura 21 muestra un gráfico de Fulvestrant-RAMEB estabilidad datos (Lote 2_2 almacenado a 2 °C; 25 °C y 40 °C; T = 0 a T = 18 meses).

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formulaciones, kits y dosificaciones unitarias que comprenden fulvestrant y una ciclodextrina. También se proporcionan métodos de producción de los complejos de inclusión, así como métodos de tratamiento.

35 Los inventores han descubierto que los complejos de inclusión que comprenden fulvestrant y una ciclodextrina potencian sorprendentemente la solubilidad acuosa de fulvestrant en comparación con fulvestrant en una forma sin complejar, sugiriendo que dichos complejos de inclusión potencian la biodisponibilidad oral, intranasal y/o sublingual de fulvestrant y pueden encontrar uso particular en la administración de fulvestrant por estas vías de dosificación. Los complejos de inclusión de fulvestrant también pueden proporcionar farmacocinética superior o favorable en comparación con fulvestrant sin complejar suministrado en la misma cantidad y en las mismas condiciones, que incluye mayores valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC y una reducción en $T_{m\acute{a}x}$. Además, se pueden lograr antes niveles terapéuticos en plasma de fulvestrant con un complejo de inclusión de fulvestrant en comparación con formulaciones inyectables intramusculares de acción prolongada de fulvestrant sin complejar, que pueden tener un beneficio particular para los pacientes.

Abreviaturas y definiciones

45 A menos que se defina de otro modo o se indique claramente por el contexto, todos los términos técnicos y científicos y abreviaturas usadas en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención.

50 Como se usa en el presente documento, el término "complejo de inclusión" o "CI" propone un complejo en donde se inserta un resto de un compuesto (por ejemplo, un resto de fulvestrant), al menos parcialmente, en la cavidad de una ciclodextrina (por ejemplo, metil-beta-ciclodextrina (MBCD) o hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)). El

compuesto insertado del complejo de inclusión se considera "complejado" con la ciclodextrina. Un compuesto que no es parte de un complejo de inclusión se considera "solo" o "sin complejar."

5 Como se usa en el presente documento, el término "solubilidad" propone la solubilidad con referencia a la cantidad total de compuesto (por ejemplo, que incluye la cantidad de compuesto en tanto forma complejada como sin complejar).

Como se usa en el presente documento, "tratamiento", "tratando" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos.

10 Con respecto a una enfermedad o afección, "retrasar" propone aplazar, prevenir, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de uno o más síntomas de la enfermedad o afección (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico). Este retraso puede ser de longitudes de tiempo variables, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o individuo que está tratándose. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, englobar la prevención, en que el individuo no desarrolla la afección (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico).

15 Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" con respecto a un material se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo inadecuado, por ejemplo, el material se puede incorporar (por ejemplo, en el momento de la fabricación o administración) en una composición farmacéutica administrada a un individuo sin causar efectos biológicos significativos no deseables. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los patrones requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o se incluyen en el Inactive Ingredient Guide preparado por la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los EE. UU.

20 El término "cantidad eficaz" propone dicha cantidad de un compuesto (por ejemplo, fulvestrant) o un complejo de inclusión (por ejemplo, un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina), o una terapia de combinación que comprende al menos uno de los anteriores, que debe ser eficaz en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede ser en una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el criterio de valoración deseado del tratamiento. Se puede considerar una
25 cantidad eficaz en el contexto de administrar uno o más agentes farmacéuticos adicionales en una terapia de combinación, y se puede considerar que se administra un complejo de inclusión en una cantidad eficaz si, cuando se administra secuencialmente, simultáneamente, o continuamente con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, se pueden lograr o se logran uno o más resultados deseables o beneficiosos.

30 "Terapia de combinación" propone una primera terapia (por ejemplo, fulvestrant o un complejo de inclusión del mismo) usada junto con una segunda terapia (por ejemplo, cirugía y/o un agente farmacéutico adicional) para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar una enfermedad o afección. Administración en "combinación con" otro compuesto incluye la administración en la misma composición o composiciones diferentes, ya sea secuencialmente, simultáneamente, o continuamente, a través de las mismas vías o vías diferentes dentro de un periodo de tiempo
35 dado. En algunas realizaciones, la terapia de combinación incluye opcionalmente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, compuestos no farmacéuticamente activos, y/o sustancias inertes.

El término "administración simultánea", como se usa en el presente documento, significa que una primera terapia y segunda terapia en una terapia de combinación se administran con un tiempo separación de no más de aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5, o 1 minutos. Cuando la
40 primera y segunda terapias se administran simultáneamente, la primera y segunda terapias pueden estar contenidas en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones separadas (por ejemplo, una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otro composición). Cuando existe un tiempo separación en el contexto de administración simultánea (por ejemplo, 5 minutos), o la primera terapia o la segunda terapia se puede administrar primero.

45 Como se usa en el presente documento, el término "administración secuencial" significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con un tiempo separación superior a aproximadamente 15 minutos, tal como superior a aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60, o más minutos. O la primera terapia o la segunda terapia se pueden administrar primero. La primera y segunda terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo envase o kit o en envases o kits separados.

50 Como se usa en el presente documento, el término "administración simultánea" significa que la administración de la primera terapia y la de una segunda terapia en una terapia de combinación se superponen entre sí.

A menos que se establezca de otro modo, "sustancialmente puro" en referencia a un complejo de inclusión propone una preparación del complejo de inclusión que contiene aproximadamente o inferior a aproximadamente 15 % de impurezas, en donde la impureza propone un compuesto distinto de un complejo de inclusión de fulvestrant y una
55 ciclodextrina. Las preparaciones sustancialmente puras incluyen preparaciones que contienen menos de aproximadamente 15 % de impurezas, tal como preparaciones que contienen menos de aproximadamente uno cualquiera de 15 %, 12 %, 10 %, 8 %, 5 %, 3 %, 2 %, 1 % y 0,5 % de impurezas.

Referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) variaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, una descripción con referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

5 Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una", "el" o "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo.

Se entiende que en cualquier sitio se describen realizaciones en el presente documento con el lenguaje "que comprende", de otro modo también se proporcionan realizaciones análogas descritas en términos de "que consiste en y/o "que consiste esencialmente en".

10 Donde un método de tratamiento se menciona en la descripción, el alcance de las reivindicaciones se refiere a una formulación o kit para su uso en dicho método.

Complejos de inclusión

15 Las ciclodextrinas ("CDs") son estructuras de oligosacárido cíclico compuestas de diversas unidades de glucopiranosas, tales como 6, 7 y 8 unidades (alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina, respectivamente) unidas juntas para formar un anillo. Las ciclodextrinas se caracterizan por una forma de molécula de tipo cono y que comprenden una cavidad central relativamente hidrófoba y superficie externa hidrófila. La naturaleza hidrófoba de la cavidad central, en ciertos casos, otorga a la ciclodextrina la capacidad de formar complejos de inclusión con una molécula "invitado" hidrófoba. Es menos probable que los grupos polares e iónicos, en general, se incluyan dentro de la cavidad hidrófoba que los grupos menos polares y no iónicos. En estos complejos, una molécula invitado se mantiene dentro de la cavidad hidrófoba de la molécula "huésped" de ciclodextrina. El complejo de inclusión se puede estabilizar por 20 varias fuerzas, tales como fuerzas de atracción de van der Waals, electrostáticas y enlace de hidrógeno.

Aunque muchos factores afectan la estabilidad de un complejo de inclusión, la capacidad de una molécula de ciclodextrina para formar un complejo de inclusión con una molécula invitado es una función de dos factores clave. El primero es el estérico y depende del tamaño relativo de la ciclodextrina y el tamaño de la molécula invitado o ciertos grupos funcionales clave dentro del invitado. El segundo factor es las interacciones termodinámicas entre 25 diferentes componentes del sistema, tales como la ciclodextrina, el invitado, y el disolvente, donde están presentes.

La unión de moléculas invitado dentro de ciclodextrinas huésped no es fija o permanente sino que es un equilibrio dinámico. Véase, por ejemplo, Valle, *Process Biochemistry* 2004, 39(9): 1033-46 y Loftsson et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1996, 85(10): 1017-25. La inclusión de una molécula invitado en una ciclodextrina huésped puede ejercer un profundo efecto sobre las propiedades fisicoquímicas de la molécula invitado que es 30 temporalmente bloqueada o enjaulada dentro de la cavidad huésped. Los complejos de inclusión pueden dar lugar a propiedades beneficiosas, que no se pueden lograr de otro modo, tales como: mejora de la solubilidad de invitados altamente insolubles; estabilización de invitados lábiles contra los efectos degradativos de la oxidación, luz visible o UV y calor; control de la volatilidad y sublimación; aislamiento físico de compuestos incompatibles; separaciones cromatográficas; modificación del sabor por enmascaramiento de aromas, olores desagradables, y fármacos de liberación controlada. Los complejos de inclusión de ciclodextrina, en algunos casos, pueden proporcionar flujo 35 favorable, unión, y propiedades de compactación para ayudar en la formulación de fármacos (por ejemplo, en facilitar la compresión de comprimidos).

Y, lo que es más importante, sin embargo, sigue siendo impredecible el efecto de inclusión de una molécula invitado en un huésped de ciclodextrina. Por ejemplo, aunque se ha informado de diversos complejos de ciclodextrina para 40 potenciar la biodisponibilidad de fármacos de molécula pequeña, también se ha informado de complejos de inclusión de ciclodextrina que tienen o ningún efecto sobre la biodisponibilidad del huésped, o de hecho disminuyen la biodisponibilidad de ciertos compuestos invitados. R. Carrier, et al., *Journal of Controlled Release*, 123(2):78-99. La interacción de ciclodextrinas con compuestos lábiles también puede dar como resultado varios resultados: las ciclodextrinas pueden retardar la degradación, pueden no tener efecto sobre la reactividad, o pueden acelerar la 45 degradación de fármacos. Loftsson et al., arriba. Además, también se ha informado de la imprevisibilidad de cantidades termodinámicas relacionadas con la formación de complejos de inclusión. A. Steffen et al., *Chemistry Central Journal*, 2007, 1:29.

Se descubrió que los complejos de inclusión de fulvestrant como se proporcionan en el presente documento 50 potenciaban principalmente la solubilidad acuosa de fulvestrant en comparación con fulvestrant en una forma sin complejar, sugiriendo que dichos complejos de inclusión potencian la biodisponibilidad de fulvestrant y se pueden usar en la administración oral, intranasal y/o sublingual de fulvestrant. La administración de fulvestrant por vías no parenterales es significativa y puede ofrecer a los pacientes opciones de tratamiento más convenientes, no invasivas, reduciendo la incidencia de efectos secundarios adversos asociados a la terapia parenteral con fulvestrant, y mejorando el cumplimiento general del paciente. Las formulaciones no parenterales de fulvestrant 55 también pueden tener un efecto positivo sobre el resultado general terapéutico. Por ejemplo, dichas formulaciones se pueden usar solas, o junto con la administración parenteral de fulvestrant, para lograr antes niveles de fármaco en estado estacionario que con las formulaciones parenterales de fulvestrant actualmente disponibles. Además, se

pueden alcanzar niveles más altos de dosificación de fulvestrant con dichas formulaciones, que pueden potenciar la regulación por disminución de RE y pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional.

Los complejos de inclusión proporcionados en el presente documento comprenden fulvestrant y una ciclodextrina, o una sal del mismo, o un solvato (por ejemplo, hidrato) del anterior. Los complejos de inclusión se pueden usar solos, o junto con un agente farmacéutico adicional, en el tratamiento de una enfermedad o afección proporcionada en el presente documento, tal como cáncer. Otros agentes también se pueden incorporar con el complejo de inclusión, si procede. Por ejemplo, un complejo de inclusión puede comprender una ciclodextrina y fulvestrant, con un antioxidante que no es en sí mismo un agente farmacéutico pero proporciona otros beneficios, tales como estabilizar el complejo con el tiempo, y que no afecta adversamente el complejo de inclusión de fulvestrant. También se proporcionan formulaciones que comprenden un complejo de inclusión de fulvestrant, y agentes farmacéuticos adicionales opcionales u otros agentes, junto con un vehículo, tales como un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, un complejo de inclusión es un complejo de inclusión de una ciclodextrina y sulfóxido A de fulvestrant, sulfóxido B de fulvestrant, o una mezcla de sulfóxido A de fulvestrant y sulfóxido B de fulvestrant. En una variación particular, una preparación de un complejo de inclusión es una preparación de una ciclodextrina y sulfóxido A de fulvestrant sustancialmente puro o sulfóxido B de fulvestrant sustancialmente puro. En otra variación, una preparación de un complejo de inclusión es una preparación de una ciclodextrina y una mezcla de sulfóxido A de fulvestrant y sulfóxido B de fulvestrant.

Los ejemplos de una ciclodextrina para su uso en el complejo de inclusión incluyen, pero no se limitan a, alfa-ciclodextrina (ACD), beta-ciclodextrina (BCD) y gamma-ciclodextrina (GCD) solubles en agua sin sustituir o sustituidas. Los ejemplos de beta-ciclodextrinas sustituidas que se pueden emplear en los complejos de inclusión en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metil-beta-ciclodextrina (MBCD), hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBEBCD). Los ejemplos de gamma-ciclodextrinas sustituidas que se pueden emplear en los complejos de inclusión en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil-gamma-ciclodextrina (HPGCD). También se pueden emplear mezclas de ciclodextrinas. Por ejemplo, también se proporciona una formulación que comprende fulvestrant y una mezcla de dos o tres o cuatro o más ciclodextrinas. Donde se emplee más de una ciclodextrina, puede ser de la misma clase de ciclodextrinas (por ejemplo, dos alfa-ciclodextrinas) o clases químicas diferentes (por ejemplo, una alfa-ciclodextrina y una beta- o gamma-ciclodextrina). En una realización preferida, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD).

En algunas realizaciones, una ciclodextrina se obtiene de una fuente comercial, que incluye, pero no se limita a, ciclodextrinas comercializadas con los siguientes nombres comerciales CAVASOL® W6 HP (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W6 HP TL (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVAMAX® W6 Pharma (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W7 HP (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W7 HP Pharma (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W7 HP TL (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W7 M (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W7 M Pharma (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W7 M TL (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W8 HP (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), CAVASOL® W8 HP Pharma (Wacker Chemie AG, Múnich, Alemania), KLEPTOSE® HPB (Roquette Pharma, Geneva, IL), and CAPTISOL® (Cydex Pharmaceuticals, Inc. Lenexa, KS). En algunas realizaciones, la ciclodextrina es CAVASOL® W7 M Pharma. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es KLEPTOSE® HPB.

El complejo de inclusión puede comprender fulvestrant o una sal del mismo, o un solvato (por ejemplo, un hidrato o alcoholato) del anterior que se incluye parcial o completamente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. Por consiguiente, se pueden asociar una o más moléculas de ciclodextrina a cada molécula de fulvestrant. El complejo puede existir en una variedad de relaciones molares, que pueden ser dependientes de una variedad de factores físicos durante la formación del complejo, y ser transitorios y variar durante la formación.

En algunas realizaciones, fulvestrant se incluye completamente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. En algunas realizaciones, fulvestrant se incluye parcialmente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. En algunas realizaciones del complejo de inclusión, la relación molar entre fulvestrant y ciclodextrina es de cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:300; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:150; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:100; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:25; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2,5; y aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, o es aproximadamente cualquiera de 1:1, 1:2, y 1:3.

Los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden aumentar la solubilidad de fulvestrant. En un aspecto, se proporcionan métodos de mejora de la solubilidad de fulvestrant en agua que comprenden complejar fulvestrant con una ciclodextrina. En algunas realizaciones, la solubilidad de fulvestrant en un complejo de inclusión de fulvestrant, en agua desionizada a 20 °C, es al menos aproximadamente 10 veces superior a la solubilidad de fulvestrant en la forma sin complejar. En algunas realizaciones, un complejo de inclusión de fulvestrant aumenta la

solubilidad de fulvestrant en al menos cualquiera de aproximadamente o en aproximadamente 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000 o 4000 veces en comparación con la solubilidad de fulvestrant en la forma sin complejar.

5 En algunas realizaciones, el fulvestrant sin complejar está presente en un vehículo basado en aceite (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de ricino, o aceite neutro (por ejemplo, MIGLYOL® 810 o MIGLYOL® 812)), o en un disolvente de éster no acuoso (por ejemplo, benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, o una mezcla o combinación de cualquiera de los mismos) y un alcohol (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, o una mezcla o combinación de cualquiera de los mismos). En algunas realizaciones, se obtiene un fulvestrant sin complejar de una fuente comercial, que incluye, pero no se limita a, la formulación de fulvestrant comercializada con el nombre comercial FASLODEX®.

10 Los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas mejoradas para el fulvestrant. Dichos cambios en las propiedades farmacocinéticas pueden dar como resultado efectos terapéuticos deseados, tales como una aparición más rápida del efecto terapéutico y/o efectos menos prolongados y/o reducidos de una enfermedad o afección para la que se obtiene tratamiento con fulvestrant (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico).

15 Los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden dar como resultado elevada biodisponibilidad oral de fulvestrant. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina es al menos cualquiera de aproximadamente o aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % superior a la biodisponibilidad oral de fulvestrant solo en las mismas condiciones. Se proporcionan métodos de aumento de la biodisponibilidad oral de fulvestrant en al menos cualquiera de aproximadamente o en aproximadamente cualquiera de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en comparación con la administración de fulvestrant sin complejar en las mismas condiciones, comprendiendo dichos métodos administrar fulvestrant en forma de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina.

25 Las evaluaciones y comparaciones de biodisponibilidad se pueden determinar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica (por ejemplo, midiendo ABC (complejo de inclusión de fulvestrant) / ABC (fulvestrant sin complejar) $\times 100$). En algunas de estas realizaciones, las condiciones para evaluar la cantidad de aumento de la biodisponibilidad de un complejo de inclusión de fulvestrant en comparación con fulvestrant en forma sin complejar incluyen administrar por vía oral o intranasal cualquiera de aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, o aproximadamente 50 mg/mL de fulvestrant (en la forma complejada o sin complejar apropiada) en un vehículo y a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el fulvestrant se puede administrar a temperatura ambiente en una disolución acuosa (por ejemplo, WFI) en presencia o ausencia de un tampón.

35 Los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden dar como resultado un aumento de $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant tras la administración de una cantidad de fulvestrant como un complejo de inclusión cuando se compara con la administración de la misma cantidad de fulvestrant, por la misma vía y en las mismas condiciones, en forma sin complejar. Los complejos de inclusión descritos en el presente documento también pueden dar como resultado un aumento de $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant tras la administración de una cantidad de fulvestrant como un complejo de inclusión cuando se compara con la administración de la misma cantidad de fulvestrant por una vía de administración diferente, en forma sin complejar. Por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant se puede aumentar tras la administración oral y/o intranasal de una cantidad de fulvestrant como un complejo de inclusión con una ciclodextrina cuando se compara con la administración de la misma cantidad de fulvestrant sin complejar como una inyección intramuscular. En algunas realizaciones, los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden dar como resultado un aumento de $C_{m\acute{a}x}$ para fulvestrant en el plazo de aproximadamente 3 horas después de la administración por vía oral de un complejo de inclusión de fulvestrant a un individuo. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina es al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces superior a la $C_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant sin complejar administrado en la misma cantidad y en las mismas condiciones que el complejo de inclusión. En algunas de estas realizaciones, las condiciones comprenden administrar por vía oral o intranasal cualquiera de aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, o aproximadamente 50 mg/mL de fulvestrant (en la forma complejada o sin complejar apropiada) a temperatura ambiente en una disolución acuosa (por ejemplo, WFI). También se proporcionan métodos de aumento de $C_{m\acute{a}x}$ según las descripciones en el presente documento.

50 Los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden dar como resultado una disminución de $T_{m\acute{a}x}$ para fulvestrant tras la administración. En algunas realizaciones, el $T_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina es al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 % inferior la $T_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant administrado solo en las mismas condiciones. Los complejos de inclusión descritos en el presente

documento también pueden dar como resultado una disminución en $T_{m\acute{a}x}$ tras la administración de una cantidad de fulvestrant como un complejo de inclusión cuando se compara con la administración de la misma cantidad de fulvestrant por una vía de administración diferente, en forma sin complejar. Por ejemplo, $T_{m\acute{a}x}$ de fulvestrant se puede disminuir tras la administración oral y/o intranasal de una cantidad de fulvestrant como un complejo de inclusión con una ciclodextrina cuando se compara con la administración de la misma cantidad de fulvestrant como una inyección intramuscular. El valor de $T_{m\acute{a}x}$ tras la administración oral y/o intranasal de una cantidad de fulvestrant como un complejo de inclusión puede ser al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % inferior al $T_{m\acute{a}x}$ obtenido por administración de la misma cantidad de fulvestrant sin complejar como una inyección intramuscular. En algunas de estas realizaciones, las condiciones comprenden por administrar vía oral o intranasal cualquiera de aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, o aproximadamente 50 mg/mL de fulvestrant (en la forma complejada o sin complejar apropiada) a temperatura ambiente en una disolución acuosa (por ejemplo, WFI). También se proporcionan métodos de disminución de $T_{m\acute{a}x}$ según las descripciones en el presente documento.

Los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden dar como resultado la disminución del tiempo terapéutico de aparición para fulvestrant de forma que el efecto terapéutico ocurra antes con un complejo de inclusión de fulvestrant en comparación con fulvestrant administrado en una forma sin complejar. En una realización, el tiempo terapéutico de aparición de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina disminuye en al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % que el tiempo terapéutico de aparición de fulvestrant sin complejar administrado en la misma cantidad y en las mismas condiciones. En otras realizaciones un complejo de inclusión de fulvestrant disminuye el tiempo terapéutico de aparición para fulvestrant en al menos aproximadamente o aproximadamente cualquiera de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en comparación con el tiempo terapéutico de aparición de fulvestrant sin complejar administrado en la misma cantidad como una inyección intramuscular. En un aspecto, el complejo de inclusión de fulvestrant se proporciona por administración oral o intranasal. En algunas de estas realizaciones, las condiciones comprenden administrar por vía oral o intranasal cualquiera de aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 35 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, o aproximadamente 50 mg/mL de fulvestrant (en la forma complejada o sin complejar apropiada) a temperatura ambiente en una disolución acuosa (por ejemplo, WFI). También se proporcionan métodos de disminución del tiempo terapéutico de aparición para fulvestrant según las descripciones en el presente documento.

En algunas realizaciones, el complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina está en forma sustancialmente pura. En una variación, se proporciona una preparación de complejo de inclusión sustancialmente puro en donde la preparación contiene aproximadamente o menos de aproximadamente uno cualquiera de 15 %, 12 %, 10 %, 8 %, 5 %, 3 %, 2 %, 1 % y 0,5 % de impurezas.

Los complejos de inclusión descritos en el presente documento, formulaciones de los mismos y métodos incluyen todas las formas de sal y de solvato. Por ejemplo, un complejo de inclusión puede comprender un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal del mismo. Un complejo de inclusión también puede comprender un solvato de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Los solvatos pueden contener o cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman frecuentemente durante el proceso de cristalización. En un aspecto, un disolvente es agua y el solvato es un hidrato. En otro aspecto, un disolvente es un alcohol y el solvato es un alcoholato. En algunas realizaciones, los complejos de inclusión descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas. Los complejos de inclusión también pueden incluir formas hidratadas o formas de sal.

Métodos de preparación

También se proporcionan métodos de preparación de los complejos de inclusión descritos en el presente documento. En algunos casos, los complejos de inclusión se pueden preparar basándose en reacción en estado líquido, estado sólido o estado semisólido entre los componentes. Esto se puede llevar a cabo disolviendo la ciclodextrina y fulvestrant en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Si se desea, un complejo de inclusión así obtenido se puede aislar posteriormente por cristalización, evaporación, secado por pulverización o liofilización. En un método en estado sólido, los dos componentes se pueden tamizar hasta tamaño de partículas uniforme y mezclar minuciosamente, momento en el que se pueden moler en un molino de alta energía con calentamiento, tamizado y homogenización opcional. En un estado semisólido, los dos componentes se pueden amasar en presencia de pequeñas cantidades de un disolvente adecuado, y el complejo así formado se seca en estufa, se tamiza y se homogeneiza. La reacción en estado líquido proporciona, en general, condiciones óptimas para la completitud de la reacción.

En un aspecto se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina mezclando fulvestrant con una ciclodextrina. En algunas realizaciones, el método comprende además añadir un disolvente, disolvente mixto, o tampón a fulvestrant, la ciclodextrina, y/o mezcla de los mismos.

En la preparación de un complejo de inclusión de fulvestrant, la cantidad adecuada de disolvente, disolvente mixto, o tampón se puede añadir directamente a una mezcla sólida de fulvestrant y la ciclodextrina. Alternativamente, el disolvente, disolvente mixto, o tampón, se puede añadir a o fulvestrant o la ciclodextrina, y luego se añaden al otro de fulvestrant y la ciclodextrina. En algunas realizaciones, el disolvente, disolvente mixto, o tampón, se puede añadir independientemente a cada uno de fulvestrant y ciclodextrina, seguido de combinar fulvestrant y la ciclodextrina.

En un aspecto, el método de producción de un complejo de inclusión de fulvestrant y una ciclodextrina comprende las etapas de: (a) mezclar fulvestrant y una ciclodextrina; y (b) añadir una cantidad adecuada de disolvente, disolvente mixto, o tampón a la mezcla de la etapa (a) y mezclar hasta que se forma una suspensión o disolución.

En algunas realizaciones, se emplea un tampón. Por ejemplo, una formulación que comprende un complejo de inclusión de fulvestrant para administración intranasal en un aspecto comprende además un tampón como se detalló en el presente documento. Los tampones adecuados incluyen, sin limitación, tampones fosfato (por ejemplo, fosfato-citrato), tampones de hidrogenofofalo de potasio y tampones acetato. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón fosfato-citrato. En algunas realizaciones, el tampón añadido y/o la suspensión o disolución resultante tiene un pH entre cualquiera de aproximadamente 1,0, 2,0, y 3,0 y aproximadamente 8,0, 9,0 o 10,0; aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,0, aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0, aproximadamente 4,5 y aproximadamente 5,5; o a pH de superior a, inferior a, o aproximadamente cualquiera de 1,0, 2,0, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 7,0, 7,5, 8,0, 9,0 o 10,0. En un aspecto, una formulación que comprende un complejo de inclusión de fulvestrant para administración intranasal comprende un tampón y la formulación tiene un pH de entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, se emplea un disolvente. Un disolvente en un aspecto es un disolvente orgánico o agua. Los disolventes orgánicos adecuados se conocen por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcoholes de cadena baja (por ejemplo, metanol; etanol; i-propanol) y acetona. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente polar, tal como agua (por ejemplo, ddH₂O), metanol, etanol e i-propanol. En algunas realizaciones, se emplea un disolvente mixto. Un disolvente mixto en un aspecto comprende un disolvente orgánico o agua. En un aspecto, un disolvente mixto es una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Los disolventes adecuados, disolventes mixtos, o tampones incluyen 100 % de ddH₂O, o ddH₂O o tampón junto con etanol o metanol (1-99 %). Las diversas combinaciones de disolvente, disolvente mixto o tampón para optimizar la producción de un complejo de inclusión de fulvestrant y una ciclodextrina se pueden determinar por los expertos en la técnica en vista de los métodos descritos en el presente documento.

Para los métodos de producción de un complejo de inclusión de fulvestrant y una ciclodextrina, se puede mezclar fulvestrant con la ciclodextrina a una relación molar desde aproximadamente 0,2:1 hasta aproximadamente 1:300. En algunas realizaciones, la relación molar es aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:150, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:75, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:25, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, o cualquiera de aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6 y 1:7.

En algunas realizaciones de los métodos de producción de un complejo de inclusión, el disolvente, disolvente mixto, o tampón se calienta hasta inferior a, superior a, o aproximadamente cualquiera de 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C, 65 °C, 75 °C u 80 °C (por ejemplo, antes, durante y/o después de la mezcla). El disolvente, disolvente mixto, o tampón, se puede calentar antes de y/o después de ser añadidos a fulvestrant y/o ciclodextrina. En algunas realizaciones, el disolvente, disolvente mixto, o tampón se calienta por encima de la temperatura preferida durante menos de, más de, o aproximadamente cualquiera de 0,1 h, 0,2 h, 0,3 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 7 h, 10 h, 15 h, 24 h, 36 h o 48 h.

Durante la formación del complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina, se puede añadir un polímero adecuado que puede potenciar la solubilidad y/o capacidad de complejación del complejo de inclusión de fulvestrant y ciclodextrina. Por consiguiente, en algunas realizaciones de los métodos de producción de un complejo de inclusión, una etapa de mezclar fulvestrant y una ciclodextrina comprende además mezclar un polímero adecuado. Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, y la povidona PLASDONE®, y derivados de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero adecuado es un polímero soluble en agua.

En algunas realizaciones de los métodos de producción de un complejo de inclusión, la mezcla continúa durante menos de cualquiera de aproximadamente 0,1 h, 0,2 h, 0,3 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 10 h, 24 h, 36 h, o 48 h tras la formación de la suspensión o disolución. Si se aplica calor al disolvente, disolvente mixto, o tampón durante un método de producción de un complejo de inclusión, la mezcla descrita de los componentes puede ocurrir antes de, simultáneamente con, y/o después de la aplicación de dicho calor.

En algunas realizaciones, el método de producción de un complejo de inclusión comprende además una etapa para secar el producto obtenido de las etapas de a) mezclar fulvestrant y una ciclodextrina y b) añadir una cantidad adecuada de un disolvente, disolvente mixto o tampón a la mezcla. En algunas realizaciones, el secado comprende evaporación. En algunas realizaciones, la evaporación ocurre durante más de, menos de, o aproximadamente cualquiera de 0,1 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 5 h, 10 h, 1 día o 5 días. En algunas realizaciones, la evaporación se realiza a vacío (por ejemplo, inferior a cualquiera de aproximadamente 0,75 atm, 0,5 atm o 0,25 atm). En algunas

realizaciones, la evaporación se realiza a presión atmosférica. En algunas realizaciones, el secado comprende calor seco. En algunas realizaciones, el secado comprende secado por pulverización. En algunas realizaciones, el secado comprende liofilización. En algunas realizaciones, el secado comprende granulación por pulverización.

5 En un aspecto, se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina que comprende las etapas de: (a) mezclar la cantidad apropiada de fulvestrant y ciclodextrina con o sin un polímero adecuado; (b) añadir una cantidad adecuada de disolvente, disolvente mixto, y/o tampón a la mezcla de la etapa (a) con mezcla vigorosa hasta que se forma una pasta o una suspensión; (c) continuar la mezcla con adición adicional de disolvente (por ejemplo, agua), disolvente mixto, o tampón si fuera necesario para mantener la consistencia de la pasta o la suspensión, durante un periodo de tiempo adecuado para formar el complejo de inclusión; y (d) secar el producto de la etapa (c). En algunas realizaciones de la etapa (b), el tampón es un tampón fosfato-citrato y el pH es aproximadamente 5. En algunas realizaciones, se calienta el disolvente añadido durante las etapas (b) y (c). En algunas realizaciones, en donde el disolvente, disolvente mixto, o tampón es agua desionizada y/o un tampón, el agua desionizada y/o un tampón se calientan hasta aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, la mezcla continúa preferentemente durante un periodo de tiempo superior a 0,2 horas. En algunas realizaciones, la mezcla vigorosa hasta que se forma una pasta o una suspensión se realiza a aproximadamente 60 °C.

20 En otro aspecto, se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina que comprende las etapas de: (a) mezclar cantidades adecuadas de fulvestrant y una ciclodextrina con o sin un polímero adecuado; (b) añadir un disolvente adecuado, disolvente mixto, y/o tampón a la mezcla de la etapa (a) con mezcla hasta que se forma una suspensión, suspensión o disolución; y (c) permitir formación del complejo de inclusión por evaporación del agua durante un periodo de tiempo. En algunas realizaciones de la etapa (b), el tampón es un tampón fosfato-citrato y el pH del tampón es aproximadamente 5. En algunas realizaciones, se calienta el disolvente añadido durante la etapa (b). En algunas realizaciones, en donde el disolvente, disolvente mixto, o tampón es agua desionizada y/o un tampón, el agua desionizada y/o un tampón se calientan a aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones de la etapa (c), se aplica calor para aumentar la tasa de evaporación. En algunas realizaciones, la evaporación se realiza a 40 °C. En alguna realización, la evaporación en la etapa (c) ocurre durante más de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la evaporación se realiza a vacío.

30 En otro aspecto, se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina que comprende las etapas de: (a) mezclar cantidades adecuadas de fulvestrant y una ciclodextrina con o sin un polímero adecuado; (b) añadir un disolvente adecuado, disolvente mixto, y/o tampón a la mezcla de la etapa (a) con mezcla hasta que se forma una suspensión, suspensión o disolución; y (c) secar por pulverización la suspensión, suspensión o disolución para obtener un complejo de inclusión sólido de fármaco-ciclodextrina. En algunas realizaciones, el tampón es un fosfato-citrato y el pH del tampón es aproximadamente 5. En algunas realizaciones, se calienta el disolvente adecuado, disolvente mixto, y/o tampón añadido durante la etapa (b). En algunas realizaciones, en donde el disolvente, disolvente mixto, o tampón es agua desionizada y/o un tampón, el agua desionizada y/o un tampón se calientan a aproximadamente 60 °C.

40 En otro aspecto, se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina que comprende las etapas de: (a) mezclar cantidades adecuadas de fulvestrant y una ciclodextrina con o sin un polímero adecuado; (b) añadir un disolvente adecuado, disolvente mixto, y/o tampón a la mezcla de la etapa (a) con mezcla hasta que se forme una disolución; y (c) liofilizar la disolución para obtener un complejo de inclusión sólido de fármaco-ciclodextrina. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón fosfato-citrato y el pH del tampón es aproximadamente 5. En algunas realizaciones, se calienta el disolvente, disolvente mixto, y/o tampón añadido durante la etapa (b). En algunas realizaciones, en donde el disolvente, disolvente mixto, o tampón es agua desionizada y/o un tampón, el agua desionizada y/o un tampón se calientan a aproximadamente 60 °C.

50 En otro aspecto, se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina que comprende las etapas de: (a) mezclar cantidades adecuadas de fulvestrant y una ciclodextrina con o sin un polímero adecuado; (b) añadir un disolvente adecuado, disolvente mixto, y/o tampón a la mezcla de la etapa (a) con mezcla hasta que se forme una suspensión, suspensión o disolución; (c) añadir excipientes farmacéuticos inactivos a la suspensión, suspensión o disolución, con mezcla continua y (d) granular por pulverización la suspensión, suspensión o disolución para obtener partículas sólidas, adecuadas para la formulación en una formulación oral, que contiene un complejo de inclusión sólido de fármaco-ciclodextrina. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón fosfato-citrato y el pH del tampón es aproximadamente 5. En algunas realizaciones, el disolvente, disolvente mixto, o tampón añadido durante la etapa (b) se puede calentar. En algunas realizaciones, en donde el disolvente, disolvente mixto, o tampón es agua desionizada y/o un tampón, el agua desionizada y/o un tampón se calientan hasta aproximadamente 60 °C. Los excipientes farmacéuticos inactivos incluidos para producir una formulación oral según la etapa (c) pueden incluir excipientes farmacéuticos comúnmente usados comúnmente usados en la técnica, y/o los descritos en el presente documento.

60 En otro aspecto, se proporciona un método de producción de un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina que comprende las etapas de: (a) mezclar cantidades adecuadas de fulvestrant y ciclodextrina con o sin un polímero adecuado; (b) añadir un disolvente adecuado, disolvente mixto, y/o tampón a la mezcla de la etapa

(a) con mezcla hasta que se forme una disolución; (c) producir un líquido oral o formulación intranasal. Se pueden añadir excipientes farmacéuticos inactivos a la disolución, que contiene el complejo de inclusión líquido de fármaco-ciclodextrina. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón fosfato-citrato y el pH del tampón es aproximadamente 5. En algunas realizaciones, se calienta el disolvente, disolvente mixto, y/o tampón añadido durante la etapa (d). En algunas realizaciones, en donde el disolvente, disolvente mixto, o tampón es agua desionizada y/o un tampón, el agua desionizada y/o un tampón se calientan hasta aproximadamente 60 °C. Los excipientes farmacéuticos inactivos incluidos para producir una formulación líquida oral o intranasal según la etapa (c) pueden incluir excipientes farmacéuticos comúnmente usados comúnmente usados en la técnica, y/o los descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones de los métodos para producir un complejo de inclusión entre fulvestrant y una ciclodextrina descrito anteriormente, más de cualquiera de aproximadamente 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de fulvestrant está en forma complejada.

En el presente documento también se proporciona un producto obtenido por cualquiera de los procesos precedentes.

15 *Formulaciones*

Los complejos de inclusión descritos en el presente documento (por ejemplo, un complejo de inclusión de fulvestrant con una ciclodextrina) se pueden usar en la preparación de una composición o formulación, tal como una composición farmacéutica o formulación, combinando un complejo de inclusión descrito con al menos uno o cualquier combinación de más de uno de un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, agente estabilizante y/u otro agente, que se conocen en la técnica, para su uso en los métodos de tratamiento, métodos de administración, y pautas de dosificación descritas en el presente documento. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir, por ejemplo, disolventes, disolventes mixtos, agentes complejantes, cargas, estabilizadores, diluyentes, modificadores del pH, modificadores de la tonicidad, adyuvantes, aglutinantes, etc., conocidos por el experto que son adecuados para administración a un individuo (por ejemplo, un ser humano). También se contemplan combinaciones de dos o más vehículos.

El (Los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y cualquier componente adicional, como se describe en el presente documento, deben ser compatibles para su uso en la vía de administración prevista (por ejemplo, oral, parenteral, intranasal, o sublingual) para una forma farmacéutica particular. Dicha idoneidad se reconocerá por el experto, particularmente en vista de la enseñanza proporcionada en el presente documento. Las formulaciones pueden variar o ser confeccionadas según la afección que se va a tratar, la cantidad de compuesto a administrar, la afección del individuo y otras variables que serán fácilmente evidentes para un experto habitual en la técnica en vista de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. Los complejos de inclusión se formulan como formas farmacéuticas líquidas, tales como disoluciones o suspensiones líquidas, disoluciones inyectables e infusibles, y esprays. La forma preferida depende del modo previsto de administración y la aplicación terapéutica. Las siguientes formulaciones, aditivos y métodos son simplemente a modo de ejemplo y de ninguna forma limitantes.

El fulvestrant descrito en el presente documento se puede formular con una ciclodextrina y puede comprender una o más de las propiedades favorables descritas para los complejos de inclusión en el presente documento (por ejemplo, elevada solubilidad). En algunas realizaciones, fulvestrant está en la forma sin complejar en presencia de una ciclodextrina. En algunas realizaciones, se proporciona una mezcla de fulvestrant en forma tanto complejada como sin complejar con una ciclodextrina (por ejemplo, una mezcla de relación molar superior a, inferior a, o cualquiera de aproximadamente 1:300, 1:150, 1:75, 1:50, 1:25, 1:20, 1:15 1:10, 1:7,5, 1:5, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 7,5:1, 10:1, 15:1, 25:1, 50:1, 100:1, 150:1 o 300:1 entre fulvestrant complejado y fulvestrant sin complejar, respectivamente). Por consiguiente, en un aspecto se proporciona una formulación que comprende fulvestrant, una ciclodextrina y un vehículo. En algunas realizaciones, la formulación comprende una cantidad eficaz de fulvestrant, ciclodextrina y un vehículo. La formulación puede comprender una relación molar entre ciclodextrina y fulvestrant que es superior a, inferior a, o cualquiera de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 7,5:1, 10:1, 15:1, 25:1, 50:1, 75:1, 100:1, 150:1 o 300:1. Además, la formulación que comprende el fulvestrant, una ciclodextrina y un vehículo se puede formular adicionalmente en cualquier modo descrito en el presente documento para las formulaciones de complejos de inclusión, y se puede usar en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, así como en cualquier dosificación descrita en el presente documento, para los complejos de inclusión y/o formulaciones de complejos de inclusión (por ejemplo, para tratar una afección, tal como cáncer o lupus eritematoso sistémico). Estas formulaciones también pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas mejoradas, como se describe en el presente documento (por ejemplo, biodisponibilidad, $C_{máx}$, $T_{máx}$ y tiempo de aparición) cuando se compara con fulvestrant sin complejar administrado en las mismas condiciones.

En algunas realizaciones, la formulación que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, un complejo de fulvestrant con una ciclodextrina, o una mezcla de los mismos, es una formulación estéril.

Los aditivos usados con los complejos de inclusión descritos en el presente documento (por ejemplo, un complejo de inclusión de fulvestrant con una ciclodextrina) incluyen, por ejemplo, uno o más excipientes (por ejemplo, uno o más excipientes), antioxidantes (por ejemplo, uno o más antioxidantes), estabilizadores (por ejemplo, uno o más

estabilizadores), conservantes (por ejemplo, uno o más conservantes, que incluyen conservantes antimicrobianos), agentes de ajuste del pH y de tamponamiento (por ejemplo, uno o más agentes de ajuste del pH y/o de tamponamiento), agentes de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad), espesantes (por ejemplo, uno o más espesantes), agentes de suspensión (por ejemplo, uno o más agentes de suspensión), aglutinantes (por ejemplo, uno o más aglutinantes), agentes potenciadores de la viscosidad (por ejemplo, uno o más agentes potenciadores de la viscosidad), edulcorantes (por ejemplo, uno o más edulcorantes) y similares, tanto solos como juntos con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, a condición de que los componentes adicionales sean farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación puede incluir combinaciones de dos o más de los componentes adicionales, como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o más componentes adicionales).

En algunas realizaciones, antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido málico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreitól, ditioeritreitol, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, tocoferol, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso y ácido fumárico. En algunas realizaciones, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreitól, ditioeritreitol, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, ascorbato de sodio y ácido hipofosforoso.

En algunas realizaciones, el antioxidante es un antioxidante dietético, que incluye, pero no se limita a, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno y selenio.

En algunas realizaciones, los aditivos incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de la administración de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de cualesquiera dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Pub. Co., New Jersey 18^a edición (1996), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 5^a edición (2006), y REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20^a edición (2003) y 21^a edición (2005).

Las formulaciones adecuadas para administración por vía oral pueden comprender, por ejemplo, (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de fulvestrant o complejo de inclusión de ciclodextrina del mismo disuelta en diluyentes, tales como agua, solución salina, u otro líquido ingerible tal como zumo de naranja, (b) suspensiones en un líquido apropiado, y (c) emulsiones adecuadas. Las formulaciones pueden incluir cualquier dosificación adecuada, que incluye las descritas en el presente documento, tal como cualquiera de aproximadamente 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg de fulvestrant por dosis unitaria. Como se describen a continuación, las formulaciones se pueden usar para el tratamiento de una afección (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico).

Los complejos de inclusión se pueden incorporar con bebidas o alimento o incorporarse de otro modo en la dieta.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral pueden incluir disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua o tampones. Dichas formulaciones también pueden comprender adyuvantes, tales como humectantes, emulsionantes, de suspensión, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, conservante antimicrobiano), potenciadores (por ejemplo, potenciador de la viscosidad), edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Las formas farmacéuticas líquidas de los complejos de inclusión para administración por vía oral pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de cáncer.

Se entiende que cuando una formulación que comprende un complejo de inclusión de fulvestrant-ciclodextrina se emplea, en donde la formulación comprende además un agente adicional, que puede ser un agente farmacéutico adicional u otro agente, que el agente adicional se pueda emplear de un modo que reduzca el número o la gravedad de efectos adversos que el agente adicional puede tener sobre el complejo de inclusión de fulvestrant-ciclodextrina. Por ejemplo, aunque un agente adicional puede conferir un beneficio sobre una formulación que comprende un complejo de inclusión de fulvestrant-ciclodextrina, dicho agente también puede tener la posibilidad de desplazar el fulvestrant en el complejo de inclusión o prevenir o reducir de otro modo la calidad de inclusión de fulvestrant. Dichos agentes pueden todavía conferir un beneficio, pero sus consecuencias adversas se pueden reducir o evitar si se usan en cantidades reducidas. Alternativamente, se pueden seleccionar agentes adicionales de forma que sea menos probable que el agente adicional o la combinación del mismo afecte adversamente el complejo de inclusión.

- Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, isotónicas, que puede contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, espesantes, agentes estabilizantes y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases sellados de dosis unitaria o multi-dosis, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del líquido estéril para reconstitución (por ejemplo, agua para inyección), inmediatamente antes de uso. Las disoluciones o suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito.
- Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas) se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en propilenglicol. La preparación inyectable estéril también puede ser un polvo estéril a reconstituir usando vehículos aceptables antes de la administración. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear aceites no volátiles estériles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- La formulación del complejo de inclusión en forma líquida (para administración por vía oral, administración parenteral, administración intranasal, o de otro modo) puede tener un pH en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0, que incluye, por ejemplo, intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, 5, o 4, que incluye, por ejemplo, un pH de cualquiera de aproximadamente 8, 7,5, 7, 6,5, 6, 5,5, 5, 4,5 o 4. La formulación también se puede preparar para ser isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.
- Los complejos de inclusión también se pueden formular para administración por inhalación. Las formulaciones adecuadas para administración por aerosol que comprenden el complejo de inclusión pueden incluir, por ejemplo, disoluciones estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, espesantes, agentes estabilizantes y conservantes, solos o en combinación con otros componentes adecuados, que se pueden preparar en formulaciones en aerosol a administrar por inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden disponer en propulsores a presión aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones no a presión, tales como en un nebulizador o un atomizador.
- Los complejos de inclusión también se pueden formular para administración tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica, que incluye enfermedades del ojo, la piel, o el tubo digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La administración tópica para el tubo digestivo inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase antes) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos aplicados por vía tópica.
- También se proporcionan formas farmacéuticas unitarias que comprenden los complejos de inclusión y las formulaciones descritas en el presente documento. Estas formas farmacéuticas unitarias se pueden almacenar en un envase adecuado en dosificaciones unitarias individuales o múltiples y también se puede esterilizar y sellar adicionalmente. Por ejemplo, la formulación farmacéutica (por ejemplo, una dosificación o forma farmacéutica unitaria de una formulación farmacéutica) puede incluir (i) una mezcla de fulvestrant con una ciclodextrina, y/o un complejo de inclusión del mismo, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas variaciones, la cantidad de fulvestrant dentro de la formulación está en cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg,

aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de fulvestrant dentro de la formulación (por ejemplo, una dosificación o forma farmacéutica unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, tal como cualquiera de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, o 800 mg. En algunas de estas realizaciones, la formulación puede comprender una relación molar entre una ciclodextrina y fulvestrant que es mayor que, menor que, o cualquiera de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 7,5:1, 10:1, 15:1, 25:1, 50:1, 75:1, 100:1, 150:1 o 300:1. Por ejemplo, en algunas realizaciones en donde la cantidad de la cantidad de fulvestrant dentro de la formulación está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, tal como cualquiera de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 700 mg, 20 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, o 800 mg, la cantidad de una ciclodextrina en la formulación puede ser cualquiera de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2500 mg, tal como cualquiera de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 60 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg o 300 mg. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración parental (por ejemplo, administración intravenosa). En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración intramuscular. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración por vía oral. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración intranasal. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración sublingual, rectal o vaginal. En algunas realizaciones, el fulvestrant del complejo de inclusión es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de la afección (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico) que está contenido en la formulación.

En algunas realizaciones, se proporcionan formas farmacéuticas (por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria) para el tratamiento de cáncer o lupus eritematoso sistémico, que comprende (i) una mezcla de un fulvestrant con una ciclodextrina, y/o un complejo de inclusión de los mismos, en donde la cantidad de fulvestrant está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad de fulvestrant en la forma farmacéutica unitaria incluye cualquiera de aproximadamente 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, o 800 mg de fulvestrant.

Ingrediente	Cantidad por comprimido
fulvestrant	0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 14 mg,
Recubrimiento de película basado en polímero	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de los complejos de inclusión descritos en el presente documento que comprenden uno o más de un vehículo, un agente de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes potenciadores de la viscosidad, edulcorantes, aromatizantes o agentes colorantes. El vehículo, agente de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes potenciadores de la viscosidad, edulcorantes, aromatizantes o agentes colorantes se pueden elegir entre los ingredientes enumerados en la Tabla 1. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden contener cero, uno, o más de un ingrediente de cada categoría de uso en la Tabla 1. Las formulaciones pueden contener adicionalmente otro vehículo, un agente de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes potenciadores de la viscosidad, edulcorantes, aromatizantes o agentes colorantes no enumerados en la Tabla 1. Las formulaciones también pueden contener ingredientes adicionales que no son vehículos, agentes de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes potenciadores de la viscosidad, edulcorantes, aromatizantes, o agentes colorantes. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento son formulaciones orales.

Tabla 1

Uso	Ingredientes
Vehículo	Agua, agua destilada, agua purificada, agua para inyección, agua aromática, zumos, jarabes, licores
Agente de suspensión	Agar, ácido alginico, bentonita, estearato de calcio, carbómeros, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carragenina, celulosa, ceratonia, dióxido de silicio coloidal, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

ES 2 784 497 T3

Uso	Ingredientes
	hipromelosa, caolín, silicato de magnesio y aluminio, maltitol, triglicéridos de cadena media, metilcelulosa, celulosa microcristalina, policarbófilo, polietilenglicol, alginato de potasio, povidona, alginato de propilenglicol, aceite de sésamo, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, ésteres de sorbitano, sacarosa, tragacanto, goma xantana.
Conservante antimicrobiano	Alcohol, cloruro de benalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, ácido bórico, bronopol, hidroxianisol butilado, butilparabeno, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroformo, cloroxilenol, cresol, dimetil éter, etilparabeno, glicerina, hexetidina, imidurea, alcohol isopropílico, ácido láctico, metilparabeno, monioglicerol, parabenos, longitud de cadena de alquilo, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilético, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, propilenglicol, propilparabeno, acetato de sodio, benzoato de sodio, borato de sodio, lactato de sodio, metabisulfito de sodio, propionato de sodio, sulfito de sodio, ácido sórbico, timerosal, xilitol.
Antioxidante	Palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido málico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreitól, ditioeritreitol, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, tocoferol, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso, ácido fumárico.
Agente potenciador de la viscosidad	Goma arábica, agar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carragenina, ceratonia, alcohol cetosteárico, quitosano, dióxido de silicio coloidal, ciclometicona, etilcelulosa, gelatina, glicerina, behenato de glicerilo, goma guar, hectorita, aceite vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hipromelosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, polietilenglicol, poli(metilvinil éter/anhídrido maleico), poli(acetato-ftalato de vinilo), poli(alcohol vinílico), cloruro de potasio, povidona, alginato de propilenglicol, saponita, alginato de sodio, cloruro sódico, alcohol estearílico, sacarosa, tragacanto, goma xantana
Edulcorante	Acesulfame de potasio, alitame, aspartamo, dextrosa, eritritol, fructosa, glicerina, inulina, isomalt, lactitol, glucosa, maltitol, maltitol, maltosa, manitol, dihidrochalcona de neohesperidina, polidextrosa, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, sorbitol, sucralosa, sacarosa, jarabes, miel, taumatina, trehalosa, xilitol.

Las formulaciones a modo de ejemplo (por ejemplo, formulación oral) se muestran en la Tabla 2

Tabla 2

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
Vehículo	Agua para inyección	Agua aromática	Jarabe	Agua para inyección	Agua para inyección
Agente de suspensión	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Celulosa microcristalina
Conservante antimicrobiano	Ninguno	Ácido benzoico	Cloroformo	Ácido benzoico	Ácido benzoico
Antioxidante	Ninguno	Tioglicerol	Acetilcisteína	Tioglicerol	Ácido ascórbico
Agente potenciador de la viscosidad	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Carboximetilcelulosa
Edulcorante	Aspartamo	Acesulfame de potasio	Fructosa	Sacarina	Aspartamo
Otros ingredientes	Aromatizante y colorante				

5 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de los complejos de inclusión descritos en el presente documento que comprenden uno o más de un vehículo, agentes de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes potenciadores de la viscosidad. El vehículo, agentes de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes potenciadores de la viscosidad se pueden elegir entre los ingredientes enumerados en la Tabla 3. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden contener cero, uno, o más de un ingrediente de cada categoría de uso en la Tabla 3. Las formulaciones pueden contener adicionalmente otros vehículos, agentes de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes y agentes potenciadores de la viscosidad no enumerados en la Tabla 3. Las formulaciones también pueden contener ingredientes adicionales que no son vehículos, agentes de suspensión, conservantes antimicrobianos, antioxidantes o agentes potenciadores de la viscosidad. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento son formulaciones intranasales.

Tabla 3

Uso	Ingredientes
Vehículo	Agua, agua destilada, agua purificada, agua para inyección, etanol, tampones
Agente de suspensión	Ácido algínico, bentonita, estearato de calcio, carbómeros, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carragenina, celulosa, ceratonia, dióxido de silicio coloidal, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, caolín, silicato de magnesio y aluminio, maltitol, triglicéridos de cadena media, metilcelulosa, celulosa microcristalina, policarbófilo, polietilenglicol, alginato de potasio, povidona, alginato de propilenglicol, aceite de sésamo, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, ésteres de sorbitano, sacarosa, tragacanto, goma xantana
Conservante antimicrobiano	Alcohol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, ácido bórico, bronopol, hidroxianisol butilado, butilparabeno, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroformo, cloroxilenol, cresol, dimetil éter, etilparabeno, glicerina, hexetidina, imidurea, alcohol isopropílico, ácido láctico, metilparabeno, monotioglicerol, parabenos, longitud de cadena de alquilo, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, propilenglicol, propilparabeno, acetato de sodio, benzoato de sodio, borato de sodio, lactato de sodio, metabisulfito de sodio, propionato de sodio, sulfito de sodio, ácido sórbico, timerosal, xilitol
Antioxidante	Palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido málico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreitól, ditioeritreitol, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, tocoferol, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso, ácido fumárico
Agente potenciador de la viscosidad	Goma arábica, agar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carragenina, ceratonia, alcohol cetosteárico, quitosano, dióxido de silicio coloidal, ciclometicona, etilcelulosa, gelatina, glicerina, behenato de glicerilo, goma guar, hectorita, aceite vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hipromelosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, polietilenglicol, poli(metilvinil éter/anhídrido maleico), poli(ftalato-acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), cloruro de potasio, povidona, alginato de propilenglicol, saponita, alginato de sodio, cloruro sódico, alcohol estearílico, sacarosa, tragacanto, <u>goma xantana</u>

Las formulaciones a modo de ejemplo (por ejemplo, formulación intranasal) se muestran en la Tabla 4

Tabla 4

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
Vehículo	Agua para inyección	Agua para inyección	Agua para inyección	Agua para inyección tamponada a pH 6	Agua para inyección
Agente de suspensión	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Celulosa microcristalina
Conservante antimicrobiano	Ninguno	Ácido benzoico	Cloruro de benzalconio	Ácido benzoico	Ácido benzoico
Antioxidante	Ninguno	Tioglicerol	Acetilcisteína	Tioglicerol	Ácido ascórbico
Agente potenciador de la viscosidad	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Carboximetilcelulosa
Otros ingredientes	Agentes modificadores del pH	Agentes modificadores del pH	Ninguno	Agentes modificadores del pH	Agentes modificadores del pH

Kits

5 También se proporciona kits que contienen materiales útiles para el tratamiento de una condición que es sensible a fulvestrant (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico). Los kits pueden contener un complejo de inclusión de fulvestrant y una ciclodextrina, y opcionalmente contienen instrucciones para su uso (por ejemplo, instrucciones para la preparación y/o administración de una formulación que comprende el complejo). También se puede adjuntar información que detalla posibles efectos secundarios de la formulación, y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, que incluye, pero no se limita a, materia impresa, cinta de vídeo, disco legible por ordenador, disco óptico o direcciones para instrucciones basadas en internet.

10 En un aspecto, se proporciona un kit para tratar un individuo que padece o es susceptible a una o más de las condiciones descritas en el presente documento, que comprende un primer recipiente que comprende una cantidad de dosificación de una formulación que contiene un complejo de inclusión como se desvela en el presente documento, e instrucciones para su uso. El recipiente puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica y apropiados para el almacenamiento y la administración de formulaciones intravenosas, intranasales u orales. En ciertas realizaciones, el kit comprende además un segundo recipiente que comprende un vehículo, diluyente, adyuvante farmacéuticamente aceptable, etc., para la preparación de la formulación a administrar al individuo.

15 En algunas realizaciones, los kits comprenden un recipiente con una etiqueta. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales y tubos de ensayo. Los recipientes se pueden formar de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. Los recipientes pueden contener un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina. En algunas realizaciones, los recipientes pueden comprender además uno o más agentes farmacéuticos adicionales (por ejemplo, un agente antineoplásico). La etiqueta sobre el recipiente puede indicar que el complejo de inclusión o la formulación se usa para tratar o suprimir una afección que es sensible a fulvestrant (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico), y también puede indicar indicaciones para uso *in vivo*, tales como las descritas en el presente documento.

20 El kit puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas, y prospectos con instrucciones para realizar cualquier método descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit comprende el recipiente descrito anteriormente y un segundo recipiente que comprende un tampón.

25 Los kits pueden incluir agentes farmacéuticos adicionales para su uso junto con la formulación descrita en el presente documento. En un aspecto, el agente farmacéutico adicional es fulvestrant en forma sin complejar, tal como en el producto FASLODEX® (AstraZeneca Pharmaceuticals LP). En algunas variaciones, el (los) agente(s) farmacéutico(s) adicional(es) pueden ser uno o más fármacos para el tratamiento de afecciones sensibles a fulvestrant (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico). En algunas variaciones, el (los) agente(s) farmacéutico(s) adicional(s) pueden ser uno o más fármacos para el tratamiento de uno o más efectos secundarios del uso de los complejos de inclusión descritos en el presente documento. Estos agentes se pueden proporcionar en una forma separada, o mezclados con los complejos descritos en el presente documento, siempre que dicha mezcla no reduzca la eficacia de o el agente farmacéutico o la formulación descrita en el presente documento y es

compatible con la vía de administración. Similarmente, los kits pueden incluir agentes adicionales para terapia complementaria u otros agentes conocidos para el experto como eficaces en el tratamiento o la prevención de las condiciones descritas en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un inhibidor de la aromatasa (AI), que incluye, pero no se limita a, anastrozol (por ejemplo, ARIMIDEX®), letrozol (por ejemplo, FEMARA®), exemestano (por ejemplo, AROMASIN®), aminoglutetimida (Cytadren®), vorozol (por ejemplo, RIVIZOR®), formestano (por ejemplo, LENTARON®), fadrozol (por ejemplo, AFEMA®), o testolactona (por ejemplo, TESLAC®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que incluye, pero no se limita a, gefitinib (por ejemplo, IRESSA®), trastuzumab (por ejemplo, HERCEPTIN®), o erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un inhibidor de la farnesil transferasa, que incluye, pero no se limita a, tipifarnib (por ejemplo, ZARNESTRA®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es fulvestrant sin complejar, tal como fulvestrant sin complejar administrado como una inyección intramuscular (por ejemplo, FASLODEX®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un antioxidante, que incluye, pero no se limita a, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno y selenio.

20 En algunas realizaciones, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en anastrozol (por ejemplo, ARIMIDEX®), letrozol (por ejemplo, FEMARA®), exemestano (por ejemplo, AROMASIN®), aminoglutetimida (por ejemplo, Cytadren®), vorozol (por ejemplo, RIVIZOR®), formestano (por ejemplo, LENTARON®), fadrozol (por ejemplo, AFEMA®), testolactona (por ejemplo, TESLAC®), gefitinib (por ejemplo, IRESSA®), trastuzumab (por ejemplo, HERCEPTIN®), erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®), tipifarnib (por ejemplo, ZARNESTRA®), fulvestrant sin complejar (por ejemplo, FASLODEX®) y un antioxidante (por ejemplo, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno y selenio).

25 También se pueden proporcionar kits que contienen dosificaciones suficientes de los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo formulaciones de los mismos) para proporcionar tratamiento eficaz para un individuo, tal como un humano en necesidad de tal tratamiento, durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de 1-3 días, 1-5 días, a semana, 2 semanas, 3, semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más.

30 Los kits pueden incluir la composición como se describe en el presente documento envasada en o una forma farmacéutica unitaria o en una forma multi-uso. Los kits también pueden incluir múltiples unidades de la forma de dosis unitaria. Los kits se pueden usar para cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, que incluyen, por ejemplo, tratar un individuo con una afección descrita en el presente documento, o retardar una afección descrita en el presente documento. En ciertas realizaciones, los kits pueden incluir una cantidad de dosificación de al menos una formulación como se desvela en el presente documento. Los kits también pueden comprender un medio para la administración de la formulación del mismo, tal como una jeringa, inhalador, espray intranasal, parche u otro dispositivo tal.

Métodos de uso

40 Los complejos de inclusión descritos en el presente documento que comprenden fulvestrant y una ciclodextrina, formulaciones de los mismos, y formulaciones que comprenden un fulvestrant sin complejar y una ciclodextrina, o mezclas de los mismos, se pueden usar para el tratamiento de indicaciones que se cree que son o son sensibles a la terapia con fulvestrant (por ejemplo, cáncer y lupus eritematoso sistémico). En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo.

45 Para los fines en el presente documento, los resultados beneficiosos o deseados en un tratamiento incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas resultantes de la afección (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico), disminuir el grado de la enfermedad, estabilizar la afección, retrasar o ralentizar la progresión de la afección, invertir la progresión o gravedad de la afección, mejorar la afección, disminuir la dosis de una o varias de otras medicaciones requeridas para tratar la afección, y/o aumentar la calidad de vida de un individuo del que se ha sospechado o se sospecha que tiene la afección. Los métodos descritos en el presente documento contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento. En un aspecto, se proporciona un método de retraso del desarrollo de una afección, en donde el método reduce la probabilidad de desarrollo de la afección en un marco de tiempo dado y/o reduce el grado de la afección en un marco de tiempo dado, cuando se compara con no usar el método. Dichas comparaciones se pueden basar en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos. En un aspecto particular, se proporciona un método de retraso del desarrollo de una afección, en donde el método engloba prevenir una reaparición de la afección en un periodo de tiempo dado, tal como 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, 10 años o más.

En algunas realizaciones, los métodos y/o las formulaciones de complejos de inclusión usados en el presente documento para reducir la gravedad de uno o más síntomas asociados a la afección (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico) en al menos cualquiera de aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más.

80 %, 90 %, 95 % o 100 % en comparación con el síntoma correspondiente en el mismo individuo antes del tratamiento o en comparación con el síntoma correspondiente en otros individuos que no reciben los métodos y/o formulaciones de complejo de inclusión.

5 En algunas variaciones, el individuo que está tratándose para una afección descrita en el presente documento (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico) se ha identificado por tener uno o más de los síntomas descritos en el presente documento. La identificación de las afecciones como se describen en el presente documento por un experto médico es rutinaria en la técnica, tal como exámenes físicos rutinarios o detección clínica.

10 En algunas realizaciones de un método dirigido al cáncer, el cáncer es cáncer en su fase inicial, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un tratamiento adyuvante, cáncer en un tratamiento neoadyuvante, o cáncer sustancialmente resistente a una terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de próstata y cáncer de pulmón.

15 Los métodos detallados en el presente documento se pueden aplicar a un individuo en necesidad del mismo, que puede ser un individuo que ha sido diagnosticado con, previamente tratado para, y/o que se sospecha que tiene la afección que se va a tratar (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico). Con respecto a la prevención, el individuo en necesidad del mismo también puede ser un individuo que está en riesgo de una afección (por ejemplo, edad, antecedentes familiares o historial médico de la afección, factores del estilo de vida indicativos de riesgo de la afección, etc.). En una variación particular, un individuo es un individuo que ha tenido previamente la afección y está en riesgo de reaparición de la afección.

20 En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero, que incluye, pero no se limita a humano, bovino, caballo, felino, conejo, canino, roedor, o primate. En algunas realizaciones, el mamífero es un primate. En algunas realizaciones, el primate es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es humano, que incluye adultos y niños. El humano puede ser de cualquier sexo y los métodos se pueden aplicar a o un hombre o a una mujer. En un aspecto, el individuo es un humano que se cree que está o está en necesidad de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer premenopáusica, perimenopáusica o posmenopáusica. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer posmenopáusica con progresión de la enfermedad (por ejemplo, cáncer de mama) tras la terapia hormonal (por ejemplo, antiestrógenos). En algunas realizaciones, el individuo es una mujer premenopáusica con progresión de la enfermedad (por ejemplo, cáncer de mama) tras la terapia hormonal (por ejemplo, antiestrógenos). En algunas realizaciones, el individuo es un no mamífero. En algunas variaciones, el primate es un primate no humano tal como chimpancés y otros simios superiores y especies de monos. En algunas realizaciones, el mamífero es un animal de granja tal como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos; mascotas tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. En algunas realizaciones, el individuo es un no mamífero, que incluye, pero no se limita a, aves, y similares. El término "individuo" no indica una edad o sexo particular.

35 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer de mama en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina (por ejemplo, MBCD o HPBCD), o una formulación del mismo. En algunas realizaciones, el individuo es un individuo pre- o perimenopáusico con progresión de cáncer de mama tras la terapia con antiestrógenos. En algunas realizaciones, el individuo es un individuo posmenopáusico con progresión de cáncer de mama tras la terapia con antiestrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama en su fase inicial, cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama de estadio IV, cáncer de mama localmente avanzado, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en remisión, cáncer de mama como tratamiento adyuvante, carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma ductal invasivo (CDI), o cáncer de mama como tratamiento neoadyuvante. En algunas realizaciones específicas, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es carcinoma ductal *in situ*. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento de cáncer de mama (que pueden ser HER2 positivo o HER2 negativo), que incluyen, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama de estadio IV, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado al cáncer de mama (por ejemplo, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN y/o PI3K) o tiene una o más copias adicionales de un gen (por ejemplo, una o más copias adicionales del gen HER2) asociadas al cáncer de mama. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar una población de pacientes con cáncer (por ejemplo, población con cáncer de mama) basándose en el estado de receptores hormonales de pacientes que tienen tejido tumoral que no expresa ni RE ni PgR y administrar a la población de pacientes una cantidad eficaz del complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina.

60 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer endometrial (o cáncer uterino) en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina (por ejemplo, MBCD o HPBCD), o una formulación del mismo. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer pre- o perimenopáusica. En algunas realizaciones, el

individuo es una mujer posmenopáusica. En algunas realizaciones, el cáncer endometrial es sarcoma del estroma endometrial, carcinosarcoma uterino, adenocarcinoma endometrial, carcinoma endometrial de tipo I, o carcinoma endometrial de tipo II. En algunas realizaciones, el carcinoma endometrial es carcinoma endometrial de la etapa IA, etapa IB, etapa IC, etapa IIA, etapa IIB, etapa IIIA, etapa IIIB, etapa IIIC, etapa IVA, o etapa IVB.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer de próstata en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina (por ejemplo, MBCD o HPBCD), o una formulación del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es un adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es un sarcoma, tumor neuroendocrino, cáncer de células pequeñas, cáncer ductal, o un linfoma. Se proporcionan métodos de tratamiento del cáncer de próstata en cualquiera de las cuatro etapas, A, B, C, o D, según el sistema de estadificación de Jewett. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata de fase A (el cáncer no se puede sentir durante el examen durante un tacto rectal). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata de fase B (el tumor implica más tejido dentro de la próstata, se puede sentir durante un tacto rectal, o se encuentra con una biopsia que se hace debido a un alto nivel de PSA). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata de fase C (el cáncer ha diseminado fuera de la próstata a tejidos cercanos). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata de fase D. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata independiente de andrógenos (AIPC). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser resistente a una terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser sustancialmente resistente a una terapia hormonal. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética, o polimorfismo asociado a cáncer de próstata (por ejemplo, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4 y/o PTEN) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado a cáncer de próstata.

25 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer de pulmón en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina (por ejemplo, MBCD o HPBCD), o una formulación del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Los ejemplos de CPCNP incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células grandes (por ejemplo, carcinoma neuroendocrino de células grandes, carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado, carcinoma basaloide, carcinoma de tipo linfoepitelioma, carcinoma de células claras y carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide), adenocarcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma acinar, papilar (por ejemplo, carcinoma bronquioloalveolar, no mucinoso, mucinoso, mucinoso y no mucinoso mixto y tipo de célula indeterminada), sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma mucinoso (coloide), cistadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma con células en anillo de sello y adenocarcinoma de células claras), tumores neuroendocrinos de pulmón, y carcinoma de células escamosas (por ejemplo, papilar, células claras, células pequeñas y basaloide). En algunas realizaciones, el CPCNP puede ser, según las clasificaciones TNM, un tumor de fase T (tumor primario), un tumor de fase N (ganglios linfáticos regionales), o un tumor de fase M (metástasis a distancia). En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma (típico o atípico), carcinoma adenoescamoso, cilindrino, o carcinoma de la glándula salival (por ejemplo, carcinoma quístico adenoide o carcinoma mucoepidermoide). En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos (por ejemplo, carcinomas con células fusiformes y/o gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma, o blastoma pulmonar). En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP; también denominado carcinoma de células en avena). El cáncer de pulmón de células pequeñas puede ser cáncer de pulmón de células pequeñas de etapa limitada, etapa extensa o recurrente. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un humano que tiene un gen, mutación genética, o polimorfismo que se sospechó o se mostró que se asociaba a cáncer de pulmón (por ejemplo, SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pasl, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR, aAD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1p/RAS, y/o AKT) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado a cáncer de pulmón.

50 En otro aspecto, los complejos de inclusión descritos en el presente documento (por ejemplo, un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina) se pueden usar para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de lupus eritematoso sistémico en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo.

55 El método detallado en el presente documento puede usar cualquier complejo de inclusión o composición detallada en el presente documento. Como se describe a continuación, el complejo de inclusión se puede administrar por cualquier vía (por ejemplo, por vía oral, intranasal, sublingual, parenteral, tal como por vía intravenosa, rectal, intravaginal).

60 En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y otro agente farmacéutico.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de lupus eritematoso sistémico en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y otro agente farmacéutico.

5 En el contexto de un complejo de inclusión de fulvestrant, el agente farmacéutico adicional en un aspecto se refiere a un agente activo distinto de fulvestrant complejado, por ejemplo, un agente antineoplásico distinto de fulvestrant, que se administra para provocar un efecto terapéutico o fulvestrant en una forma sin complejar. En un aspecto, el agente farmacéutico adicional es un agente antineoplásico distinto de fulvestrant. Se puede emplear más de un agente farmacéutico adicional. Un agente farmacéutico adicional se puede dirigir a un efecto terapéutico relacionado con una o más afecciones que pretende tratar o prevenir fulvestrant (por ejemplo, cáncer o lupus eritematoso sistémico),
10 o el agente farmacéutico puede estar previsto para tratar o prevenir un síntoma de la afección subyacente (por ejemplo, dolor, hinchazón, calor y eritema por toda la mama, enfermedad de Paget de la mama, erupción malar, fatiga, pérdida del apetito, inflamación (por ejemplo, pericarditis, miocarditis, o endocarditis), dolor óseo o articular, artritis, anemia y deficiencia de hierro, pleuritis, efusión pleural, neumonitis lúpica, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica, hematuria, cefalea, o proteinuria, etc.) o para reducir adicionalmente la aparición o gravedad de efectos secundarios de fulvestrant (por ejemplo, astenia, dolor, cefalea, dolor de espalda, vasodilatación, náuseas, vómitos, estreñimiento, anemia, dolor óseo, artritis, mareos, insomnio, erupción, o infección urinaria).

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico es un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un inhibidor de la aromatasas (AI), que incluye, pero no se limita a, anastrozol (por ejemplo, ARIMTDEX®), letrozol (por ejemplo, FEMARA®), exemestano (por ejemplo, AROMASIN®), aminoglutetimida (Cytadren®), vorozol (por ejemplo, RIVIZOR®), formestano (por ejemplo, LENTARON®), fadrozol (por ejemplo, AFEMA®), o testolactona (por ejemplo, TESLAC®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que incluye, pero no se limita a, gefitinib formestano (por ejemplo, IRESSA®), trastuzumab (por ejemplo, HERCEPTIN®), o erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un inhibidor de la farnesil transferasa, que incluye, pero no se limita a, tipifarnib (por ejemplo, ZARNESTRA®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es fulvestrant en forma sin complejar (por ejemplo, FASLODEX®). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un antioxidante, que incluye, pero no se limita a, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno, y selenio. En algunas realizaciones, la formulación puede incluir combinaciones de dos o más de los agentes antineoplásicos que se describen en el presente documento (por ejemplo, cualquiera de 2, 3, o más agentes antineoplásicos).
20
25
30

En algunas realizaciones, el antioxidante incluye, pero no se limita a, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido málico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreitól, ditioueritreitól, glutatiól, ácido nordihidroguaiarético, tocoferol, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso y ácido fumárico.
35

En algunas realizaciones, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en anastrozol (por ejemplo, ARIMIDEX®), letrozol (por ejemplo, FEMARA®), exemestano (por ejemplo, AROMASIN®), aminoglutetimida (Cytadren®), vorozol (por ejemplo, RIVTzor®), formestano (por ejemplo, LENTARON®), fadrozol (por ejemplo, AFEMA®), testolactona (por ejemplo, TESLAC®), gefitinib (por ejemplo, IRESSA®), trastuzumab (por ejemplo, HERCEPTIN®), erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®), tipifarnib (por ejemplo, ZARNESTRA®), fulvestrant en forma sin complejar (por ejemplo, FASLODEX®), y un antioxidante (por ejemplo, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno y selenio).
40

45 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y anastrozol.

50 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y exemestano.

55 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y fulvestrant formestano sin complejar (por ejemplo, FASLODEX®).

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una

cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y gefitinib.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y lapatinib.

10 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y tipifarnib.

15 En algunas realizaciones, el complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y el otro agente farmacéutico se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, el complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina, o una formulación del mismo, y el otro agente farmacéutico se administran secuencialmente. O el complejo de inclusión o el otro agente farmacéutico se pueden administrar primero. El complejo de inclusión y el otro agente farmacéutico pueden estar contenidos en los mismos envases o composiciones o diferentes.

Dosificación y métodos de administración

20 La cantidad del complejo de inclusión administrado a un individuo (tal como un humano) y/o la cantidad administrada para lograr una cantidad eficaz puede variar basándose en una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la afección particular que está tratándose, la frecuencia de administración, la formulación particular que se administra, la gravedad de la afección que está tratándose y la edad, peso y salud general del individuo, los efectos adversos experimentados por el individuo que está tratándose, etc. Se puede fabricar una dosis unitaria farmacéutica elegida y administrar para proporcionar una concentración final definida de fármaco en la sangre, tejidos, órganos, u otra región dirigida del cuerpo. La determinación de una cantidad eficaz para una situación dada se puede determinar fácilmente por experimentación rutinaria (por ejemplo, usando modelos animales *in vivo*) y está dentro de la experiencia y el criterio del profesional clínico común, particularmente en vista de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

30 En diversas realizaciones, una cantidad eficaz del complejo de inclusión o terapia puede hacer uno cualquiera o más de lo siguiente: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar de algún modo, y preferentemente detener, la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, ralentizar de algún modo y preferentemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retardar la aparición y/o reaparición de un tumor; y (vii) aliviar de algún modo uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En diversas realizaciones, la cantidad es suficiente para mejorar, paliar, disminuir y/o retardar uno o más de síntomas del cáncer. En diversas realizaciones, una cantidad eficaz del complejo de inclusión o terapia puede inhibir, retardar, ralentizar de algún modo, prevenir, retrasar la aparición y/o reaparición de, o aliviar de algún modo, uno o más de los síntomas asociados a lupus eritematoso sistémico.

40 La cantidad eficaz puede variar dependiendo de la composición que se administra, la afección que se trata/previene, la gravedad de la afección que se trata/previene, la edad, tamaño corporal, peso y salud relativa del individuo, la vía y forma de administración, el criterio del médico o veterinario (si es aplicable), y otros factores apreciados por el experto en vista de la enseñanza proporcionada en el presente documento. Se puede evaluar una cantidad eficaz, por ejemplo, usando datos de una o más evaluaciones clínicas, fisiológicas, bioquímicas, histológicas, electrofisiológicas y/o conductuales.

45 En algunas realizaciones, la cantidad del complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina es eficaz para dar como resultado una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta completa). En algunas realizaciones, la cantidad del complejo de inclusión es suficiente para dar como resultado una respuesta completa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad del complejo de inclusión es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad del complejo de inclusión administrado solo es suficiente para producir una tasa de respuesta global superior a aproximadamente cualquiera de aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % entre una población de individuos tratada con el complejo. Las respuestas de un individuo al tratamiento se puede determinar por el experto usando, por ejemplo, exámenes físicos rutinarios y/o detección clínica conocida en la técnica y/o descrita en el presente documento.

55 En algunas realizaciones, la cantidad del complejo de inclusión está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (donde el efecto toxicológico en un aspecto es un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel donde se puede controlar un posible efecto secundario o tolerar cuando el complejo se administra al individuo. En algunas realizaciones, la cantidad del complejo de inclusión es próxima a una dosis máxima tolerada (DMT) del complejo tras la misma pauta de administración. En algunas realizaciones, la

cantidad del complejo de inclusión es superior a cualquiera de aproximadamente 80 %, 90 %, 95 %, o 98 % de la DMT.

- En algunas realizaciones, la cantidad de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 a aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 750 a aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de fulvestrant de un complejo de inclusión está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, tal como aproximadamente 5 mg a aproximadamente 700 mg, 10 mg a aproximadamente 500 mg, 20 mg a aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, o 800 mg. En algunas realizaciones de las formulaciones líquidas, la concentración de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y ciclodextrina como complejo de inclusión está diluida (aproximadamente 0,1 mg/mL) o concentrada (aproximadamente 200 mg/mL), que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL a aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 4 a aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de fulvestrant del complejo de inclusión es al menos aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/mL, 1,3 mg/mL, 1,5 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, o 200 mg/mL.
- Las cantidades eficaces de fulvestrant a modo de ejemplo de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de aproximadamente 2,5 mg/m², 5 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², o 1080 mg/m². En diversas variaciones, una formulación incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², o 30 mg/m² de fulvestrant. En algunas realizaciones, la cantidad de fulvestrant dentro del complejo de inclusión por administración es inferior a cualquiera de aproximadamente 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m², o 1 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de fulvestrant del complejo de inclusión se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m².
- En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad eficaz de fulvestrant de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina incluye al menos cualquiera de aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, o 20 mg/kg. En diversas variaciones, la cantidad eficaz de fulvestrant incluye menos de cualquiera de aproximadamente 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1 mg/kg, 0,75 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,05 mg/kg.

Las frecuencias de administración a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, semanalmente sin descanso; semanalmente, tres de las cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de las tres semanas. En algunas realizaciones, el complejo de inclusión se administra cualquiera de aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos cualquiera de aproximadamente 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son inferiores a cualquiera de aproximadamente 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15, días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, o 1 día. En algunas

- realizaciones, los intervalos entre cada administración son superiores a cualquiera de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. En algunas realizaciones, no existe descanso en el programa de administración. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es no superior a aproximadamente una semana. La administración del complejo de inclusión se puede prolongar durante un periodo de tiempo prolongado, tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un periodo de al menos cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses. La frecuencia de administración del complejo de inclusión se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento basándose en el criterio del médico que administra. Por ejemplo, se puede incluir una rutina de dosificación diaria múltiple del complejo de inclusión.
- 5 Los complejos de inclusión descritos en el presente documento permiten, en algunas realizaciones, la infusión del complejo a un individuo durante un tiempo de infusión que es más corto de aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el complejo de inclusión se administra durante un periodo de infusión inferior a cualquiera de aproximadamente 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, o 10 minutos. En algunas realizaciones, el complejo de inclusión se administra durante un periodo de infusión de aproximadamente 30 minutos.
- 10 Cualquiera de los complejos de inclusión descritos en el presente documento (por ejemplo, un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina) se puede administrar a un individuo (tal como un humano) por diversas vías, que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa, intranasal, rectal, intravaginal y transdérmica. En algunas realizaciones, se puede usar formulación de liberación continua sostenida de la composición. En una variación, el complejo de inclusión se administra por cualquier vía aceptable que incluye, pero no se limita a, por vía oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intranasal, rectal, intravaginal a través de un inhalador u otro sistema de administración de transmisión aérea y similares. Se conocen en la técnica métodos de administración adicionales.
- 20 En algunas realizaciones, los complejos de inclusión descritos en el presente documento (por ejemplo, un complejo de inclusión que comprende fulvestrant-ciclodextrina) se administran por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). Por ejemplo, en algunas realizaciones se proporcionan métodos de tratamiento de un cáncer en un individuo (por ejemplo, un adulto) que comprende la administración intranasal de un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina.
- 25 Las propiedades fisicoquímicas de los complejos de inclusión descritos en el presente documento (por ejemplo, un complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina) pueden permitir que los complejos sean tomados por vía oral o sublingual. En algunas realizaciones, los complejos de inclusión o formulaciones que comprenden los complejos son adecuados para administración oral o sublingual.
- 30 Como se describe en el presente documento, los complejos de inclusión se pueden administrar con un agente terapéutico adicional y/o una modalidad de tratamiento adicional. La frecuencia de administración del complejo de inclusión y el agente farmacéutico adicional se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento basándose en el criterio del médico que administra. Cuando se administran por separado, el complejo de inclusión y el agente terapéutico adicional se pueden administrar a diferente frecuencia o intervalos de administración. Por ejemplo, el complejo de inclusión se puede administrar semanalmente, mientras que el agente terapéutico adicional se puede administrar más o menos frecuentemente. En algunas realizaciones, se puede usar la formulación de liberación continua sostenida del complejo de inclusión y/o el agente terapéutico adicional. Se conocen en la técnica diversas formulaciones y dispositivos para lograr la liberación sostenida. Se puede usar una combinación de las configuraciones de administración descritas en el presente documento.
- 35 En algunas realizaciones, el complejo de inclusión (por ejemplo, el complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina) se puede administrar diariamente y el agente terapéutico adicional (por ejemplo, FASLODEX®) se puede administrar mensualmente. En algunas realizaciones, el complejo de inclusión (por ejemplo, el complejo de inclusión que comprende fulvestrant y una ciclodextrina) se puede administrar semanalmente y el agente terapéutico adicional (por ejemplo, FASLODEX®) se puede administrar mensualmente.
- 40 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos de la invención proporcionada en el presente documento, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD). En algunas realizaciones, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD), en donde HPBCD o MBCD se usa en una formulación para administración intravascular. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) o metil-beta-ciclodextrina (MBCD), en donde HPBCD o MBCD se usa en una formulación para administración intravascular lenta.
- 45 El producto comercial (por ejemplo, FASLODEX®) se va a almacenar en condiciones refrigeradas (2-8 °C), mientras que el inventor ha encontrado que se puede obtener excelente estabilidad a temperatura ambiente por el complejo de inclusión de la presente invención: se ha encontrado que un complejo de inclusión de la invención es estable a temperaturas superiores a 25 °C y a 40 °C durante varios 24 meses.
- 55

La presente invención se entenderá más fácilmente como referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y que no pretenden ser limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS

Se entiende que los ejemplos y realizaciones en el presente documento se describen para fines ilustrativos.

- 5 El fulvestrant usado en los ejemplos se obtuvo de Hangzhou Hysen Pharma Co., Ltd., Hangzhou, China.

Ejemplo 1: Evaluación de ciclodextrinas para la mejora de la solubilidad acuosa de fulvestrant

Se seleccionó una amplia selección de ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables para la evaluación de la mejora de la solubilidad con fulvestrant. Las características más relevantes de estas ciclodextrinas se presentan en la Tabla 5

- 10 **Tabla 5:** Resumen de características de las ciclodextrinas usadas en la evaluación de la solubilidad acuosa de fulvestrant.

Tipo de ciclodextrina	Nombre comercial	Número de unidades de glucopiranosas	Abreviatura	Peso molecular	Solubilidad en agua (25 °C) (mg/mL)
Alfa-ciclodextrina	CAVAMÁX® W6 Pharma	6	ACD	973	145
Beta-ciclodextrina	CAVAMÁX® W7 Pharma	7	BCD	1135	18,5
Metil-beta-ciclodextrina	CAVASOL® W7 M Pharma	7	MBCD	1310	>750
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	KLEPTOSE® HPB Pharma	7	HPBCD	1400	>750
Sulfobutil éter beta-ciclodextrina		7	SBEB CD	2163	>500
Gamma-ciclodextrina	CAVAMÁX® W8 Pharma	8	GCD	1297	232
Hidroxipropil-gamma-ciclodextrina	CAVASOL® W8 HP Pharma	8	HPGCD	1574	>750

Instrumentación de HPLC y productos químicos

- 15 El sistema de HPLC usado en la determinación cromatográfica de fulvestrant consistió en una bomba de gradiente cuaternario Waters 600E, un inyector automático Waters 717plus WISP y un detector de absorbancia Waters 2487 Dual A. La separación se realizó usando una columna Phenomenex La C18 (250 x 4,6 mm; 5 µm) (Phenomenex, Torrance, CA) (suministrada por Separations, Sudáfrica) y una fase móvil que consistía en 50 % de MeCN : 22,5 % de ddH₂O : 27,5 % de MeOH. Se desgasificó la fase móvil y se filtró antes de uso. Se seleccionó un volumen de inyección de 50 µL, junto con un caudal de 1,2 mL/min, que produjo tiempos de retención de picos de fulvestrant de aproximadamente 11,2 minutos. Los tiempos de ejecución de las muestras fueron 15 minutos. La longitud de onda del detector de UV se estableció a 280 nm.

El fulvestrant usado para la preparación de disoluciones estándar fue de calidad farmacéutica. El acetonitrilo usado como fase móvil fue de calidad para HPLC (Merck Chemicals, Sudáfrica). Se usó agua bidestilada (ddH₂O) en todo momento durante el ensayo.

- 25 Se preparó disolución madre de fulvestrant según las siguientes etapas: 1) se pesaron con exactitud 10 mg de polvo de fulvestrant en un matraz volumétrico de 10 mL; 2) se disolvió el polvo de fulvestrant y se enrasó en fase móvil; 3) esta disolución se agitó entonces con vórtex durante al menos 20 segundos para garantizar la completa disolución del analito. Se preparó un intervalo de concentración de 10-500 µg/mL fulvestrant en la fase móvil. Los datos de calibración generados durante el estudio de solubilidad acuosa de fulvestrant para uno de los gráficos de calibración de fulvestrant se presentan en la Tabla 6 con la presentación gráfica de los datos presentados en la Figura 1. El método que produjo un gráfico lineal es adecuado para la evaluación de fulvestrant.

30

Tabla 6: Datos de calibración para HPLC de fulvestrant

Concentración de fulvestrant ($\mu\text{g/mL}$)	Área de los picos
10	6017,79
20	11356,84
50	29814,88
100	57946,34
200	114870,10
300	173177,22
400	229736,60
500	287091,62

Resultados

a. Alfa-ciclodextrina (ACD)

- 5 Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de ACD y ausencia del mismo.

10 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 25; 50; 75 y 100 mg/mL de ACD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 μm , se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 7 y la Figura 2.

Tabla 7: Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de ACD.

Muestra N°	Concentración de ACD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida ($\mu\text{g/mL}$) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida ($\mu\text{g/mL}$) Serie 2	Concentración promedio ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10.000	< 10,010	< 10,00	< 0,010
2	25	33,620	32,970	33,30	0,033
3	50	110,600	110,880	110,74	0,111
4	75	310,460	310,170	310,32	0,310
5	100	162,660	173,850	168,26	1,683

15 b. Beta-ciclodextrina (BCD)

Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de BCD y ausencia del mismo.

20 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 5; 7,5; 10 y 15 mg/mL de BCD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 μm , se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 8 y la Figura 3.

Tabla 8: Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de BCD.

Muestra Nº	Concentración de BCD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 2	Concentración promedio (µg/mL)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
2	5	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
3	7,5	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
4	10	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
5	15	13,060	12,940	13,00	0,013

c. Metil-beta-ciclodextrina (MBCD)

5 Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de MBCD y ausencia del mismo.

10 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 50; 100; 150; 200; 250; 300; 350 y 400 mg/mL de MBCD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 µm, se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 9 y la Figura 4.

Tabla 9: Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de MBCD.

Muestra Nº	Concentración de MBCD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 2	Concentración promedio (µg/mL)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10,00	< 10,00	< 10,00	< 0,010
2	50	74,61	75,37	74,99	0,750
3	100	302,12	301,99	302,06	3,021
4	150	67,40	67,47	67,44	6,744
5	200	106,87	107,01	106,94	10,694
6	250	174,30	174,28	174,29	17,439
7	300	226,52	226,94	226,73	22,673
8	350	293,21	292,29	292,75	29,275
9	400	359,13	358,71	358,92	35,892

d. Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)

15 Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de HPBCD y ausencia del mismo.

20 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 50; 100; 150; 200; 250; 300; 350 y 400 mg/mL de HPBCD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 µm, se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 10 y la Figura 5.

Tabla 10 Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de

HPBCD.

Muestra N°	Concentración de HPBCD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 2	Concentración promedio (µg/mL)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10,00	< 10,00	< 10,00	< 0,010
2	50	21,09	20,81	20,95	0,210
3	100	48,32	48,27	48,30	0,483
4	150	93,82	93,50	93,66	0,937
5	200	156,30	42,30	99,30	1,563
6	250	118,71	118,97	118,84	2,377
7	300	164,70	166,54	165,62	3,312
8	350	215,41	215,10	215,26	4,305
9	400	275,20	272,14	273,67	5,473

e. Sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBEBCD)

5 Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de SBEBCD y ausencia del mismo.

10 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 50; 100; 150; 200; 250; 300; 350 y 400 mg/mL de SBEBCD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 µm, se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 11 y la Figura 6.

Tabla 11: Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de SBEBCD.

Muestra N°	Concentración de SBEBCD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 2	Concentración promedio (µg/mL)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10,00	< 10,00	< 10,00	< 0,010
2	50	76,98	77,61	77,30	0,077
3	100	167,7	166,49	167,10	0,167
4	150	273,01	272,83	272,92	0,273
5	200	398,52	399,09	398,81	0,399
6	250	304,32	305,15	304,74	0,609
7	300	425,82	425,96	425,89	0,852
8	350	382,24	377,67	379,96	1,140
9	400	503,13	501,21	502,17	1,507

15 f. Gamma-ciclodextrina (GCD)

Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de GCD y ausencia del mismo.

5 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 50; 100; 150; y 200 mg/mL de GCD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 µm, se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 12 y la Figura 7.

Tabla 12 Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de GCD.

Muestra Nº	Concentración de GCD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 2	Concentración promedio (µg/mL)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
2	50	10,700	10,530	10,62	0,011
3	100	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
4	150	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010
5	200	< 10.000	< 10.000	< 10,00	< 0,010

g. Hidroxipropil-gamma-ciclodextrina (HPGCD)

10 Se evaluó la solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de concentraciones crecientes de HPGCD y ausencia del mismo.

15 Se preparó 1 mL de cada una de las siguientes disoluciones que contenía 0; 50; 100; 150; 200; 250; 300; 350 y 400 mg/mL de HPGCD en ddH₂O. Se añadió fulvestrant en exceso a cada una de estas disoluciones y las muestras se agitaron durante 24 horas en un agitador orbital a 200 rpm y a 22 °C de temperatura ambiente. El fulvestrant en exceso estuvo presente en todas las muestras en todo momento. Después de 24 horas, se filtraron las muestras a través de filtros de punta de jeringa de 0,45 µm, se diluyeron según los requisitos y se ensayaron por HPLC. Los resultados de la solubilidad acuosa de fulvestrant se presentan en la Tabla 13 y la Figura 8.

Tabla 13: Datos de solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia y ausencia de diversas concentraciones de HPGCD.

Muestra Nº	Concentración de HPGCD (mg/mL)	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 1	Cantidad de fulvestrant diluida (µg/mL) Serie 2	Concentración promedio (µg/mL)	Concentración real de fulvestrant (mg/mL)
1	0	< 10,00	< 10,00	< 10,00	< 0,010
2	50	38,66	37,97	38,32	0,037
3	100	116,80	115,74	116,27	0,107
4	150	220,67	220,94	220,81	0,203
5	200	334,75	334,66	334,71	0,300
6	250	474,68	472,99	473,84	0,215
7	300	400,24	384,76	392,50	0,603
8	350	500,71	505,22	502,97	0,802
9	400	486,39	450,47	468,43	1,061

Discusión

25 A partir de los resultados presentados en las Tablas 7 a 13 y las Figuras 2 a 8, es evidente que fulvestrant forma complejos de inclusión con ciclodextrinas a mayores y menores grados, dependiendo de la ciclodextrina específica. Las mejoras en la solubilidad acuosa de fulvestrant con ACD; SBEBGD y HPGCD dieron solubilidades acuosas de fulvestrant de entre 1 a 2 mg/mL, que fue una mejora significativa con respecto a la solubilidad acuosa de fulvestrant

en ausencia de estas ciclodextrinas. Las mejoras de la solubilidad acuosa de fulvestrant con BCD y GCD fueron más bajas. La solubilidad acuosa de fulvestrant en presencia de HPBCD se potenció desde menos de 0,010 mg/mL hasta 5,5 mg/mL en 400 mg/mL de HPBCD. La mayor mejora en la solubilidad acuosa de fulvestrant se logró, sin embargo, con MBCD, por lo que la solubilidad acuosa de fulvestrant mejoró significativamente desde menos de 0,010 mg/mL hasta 35,9 mg/mL en 400 mg/mL de MBCD.

Ejemplo 2: Estudio de absorción de fulvestrant oral en ratas Wistar macho

Se evaluó la absorción oral comparativa de dos novedosas formulaciones acuosas basadas en ciclodextrina de fulvestrant frente a una suspensión acuosa de fulvestrant sin complejar (sin ninguna ciclodextrina) siguiendo las administraciones por vía oral de 10 mg/kg por sonda nasogástrica a ratas Wistar macho adultas.

Materiales y métodos

El estudio se realizó usando dieciocho ratas Wistar macho adultas. Cada rata participó en un único experimento. Se administró fulvestrant a una dosis de 10 mg/kg por sonda nasogástrica oral a cada animal, con concentraciones de sangre medidas cada hora durante un periodo de 3 horas.

Se consideró que los artículos de prueba eran >99 % puro y contuvieron 5 mg/mL de fulvestrant. Los vehículos usados para preparar los dos lotes novedosos comprendieron 400 mg/mL de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) (Lote 1) y 400 mg/mL de metil-beta-ciclodextrina (MBCD) (Lote 2). La formulación de control de fulvestrant comprendió una suspensión de 5 mg/mL de fulvestrant en ddH₂O (Lote 3). Todos los animales ayunaron durante aproximadamente 24 horas antes de la administración de la dosis. Estuvo disponible agua a voluntad. Se extrajeron muestras de sangre predosis, y 1 h y 2 h después de la dosis por medio del procedimiento de corte de la cola, por el cual se recogieron 0,5 mL en cada punto de muestreo. Cinco minutos antes del momento de extracción de sangre final (3 h), las ratas se anestesiaron con 0,5 mL de pentobarbital sódico al 6 % y se recogieron 5 mL de sangre. Antes de la administración del fármaco por medio de sonda nasogástrica, cada una de las ratas se anestesió con gas halotano, tras lo cual se insertó un tubo de sonda nasogástrica a través de la boca y a través del cual se administraron diversas disoluciones. Se administraron 0,5 mL de solución salina a través de los tubos de la sonda nasogástrica inmediatamente tras la administración del fármaco.

La información para los Experimentos I a III se resume en las Tablas 14 a 16, respectivamente.

Tabla 14. Información del Experimento I

Formulación	Rata N ^o	Dosis	Volumen de dosis	Masa de la rata
Lote 1 de fulvestrant	1	10 mg/kg	0,58 mL	0,290 kg
Lote 1 de fulvestrant	2	10 mg/kg	0,54 mL	0,270 kg
Lote 1 de fulvestrant	3	10 mg/kg	0,51 mL	0,254 kg
Lote 1 de fulvestrant	4	10 mg/kg	0,62 mL	0,309 kg
Lote 1 de fulvestrant	5	10 mg/kg	0,53 mL	0,264 kg
Lote 1 de fulvestrant	6	10 mg/kg	0,54 mL	0,270 kg

Tabla 15. Información del Experimento II

Formulación	Rata N ^o	Dosis	Volumen de dosis	Masa de la rata
Lote 2 de fulvestrant	1	10 mg/kg	0,52 mL	0,261 kg
Lote 2 de fulvestrant	2	10 mg/kg	0,54 mL	0,271 kg
Lote 2 de fulvestrant	3	10 mg/kg	0,61 mL	0,304 kg
Lote 2 de fulvestrant	4	10 mg/kg	0,57 mL	0,287 kg
Lote 2 de fulvestrant	5	10 mg/kg	0,60 mL	0,300 kg
Lote 2 de fulvestrant	6	10 mg/kg	0,57 mL	0,284 kg

Tabla 16. Información del Experimento III

Formulación	Rata N ^o	Dosis	Volumen de dosis	Masa de la rata
Lote 3 de fulvestrant	1	10 mg/kg	0,56 mL	0,278 kg
Lote 3 de fulvestrant	2	10 mg/kg	0,51 mL	0,253 kg
Lote 3 de fulvestrant	3	10 mg/kg	0,54 mL	0,271 kg
Lote 3 de fulvestrant	4	10 mg/kg	0,53 mL	0,267 kg
Lote 3 de fulvestrant	5	10 mg/kg	0,53 mL	0,265 kg
Lote 3 de fulvestrant	6	10 mg/kg	0,57 mL	0,284 kg

Extracción de muestras de sangre y métodos bioanalíticos

5 Se sangraron pre-dosis todos los animales que fueron administrados por medio de sonda nasogástrica oral, y 1 hora (h) y 2 h post-dosis, habiendo sido realizada la extracción de sangre por medio del procedimiento de corte de la cola, por el cual se recogieron 0,5 mL en cada momento de muestreo. Cinco minutos antes del momento de extracción de sangre terminal (3 h), las ratas se anestesiaron con 0,5 mL de pentobarbital sódico al 6 % y se recogieron 5 mL de sangre de cada una, tras lo cual se sacrificaron las ratas.

10 Se recogió la sangre del corte de la cola en tubos de extracción de sangre MINICOLLECT® (Greiner Bio-one; Lote 090319; Exp. 2010-08) con 1 mL de K3E (K₃EDTA), habiendo sido recogidas las muestras terminales en tubos de extracción de sangre VACUETTE® (Greiner Bio-one; Lote A090602D; Exp. 2010-12) con 9 mL de K3E (K₃EDTA). Tras la recogida, las muestras se dispusieron sobre hielo y luego se centrifugaron a 4 °C durante 15 minutos. Se obtuvieron alícuotas de 0,2 mL y 2 mL de plasma del corte de la cola y los momentos de muestreo terminal, respectivamente. Estas muestras se congelaron (-60 °C a -80 °C) antes de ser transportadas sobre nieve carbónica a una instalación para el análisis de las concentraciones de fulvestrant.

Metodología bioanalítica y cálculo de parámetros farmacocinéticos (FC)

Se midió el artículo de prueba, fulvestrant, en plasma de ratas Wistar adultas mediante un método de cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas (CL-EM), como se describe a continuación.

20 Se desarrolló un método de CL-EM/EM sensible y selectivo y se usó para determinar fulvestrant en plasma de ratas. Antes del ensayo, se descongelaron las muestras de plasma de rata a temperatura ambiente, se agitaron brevemente en vórtex, después se pipetearon 100 uL de plasma en 1,5 mL de tubos de microcentrifugadora Eppendorf® Safe-Lock®. Entonces se precipitaron las muestras con metanol (200 uL) que contenía el patrón interno, doxepina (245 ng/mL). Estas muestras se agitaron en vórtex durante 30 segundos y se centrifugaron durante 5 minutos a 15.000 rpm. Se transfirió el sobrenadante (200 uL) a placas de 96 pocillos y se inyectaron 5 uL sobre la columna de HPLC. Se prepararon patrones de calibración de plasma de rata (anticoagulante heparinato de litio), por lo que se usaron disoluciones madre de fulvestrant en metanol para enriquecer un conjunto de blancos de plasma de rata que se diluyeron sucesivamente con un blanco de plasma de rata para obtener las concentraciones deseadas, englobando un intervalo de 4,5 ng/mL a 1149 ng/mL (STD 1 - STD 9).

30 Se realizó cromatografía en una columna analítica Phenomenex, Luna Phenyl Hexyl (150 x 2,1 mm, 5 um). La fase móvil consistió en metanol y formiato de amonio 5 mM (80:20 v/v) y se administró a un caudal constante de 0,3 mL/min durante 7,5 minutos. Un inyector automático Agilent serie 1100 inyectó 5 uL sobre la columna de HPLC. Se aclaró la aguja de inyección con agua: metanol (50 : 50) durante 10 segundos usando la estación de lavado del puerto de lavado. Las muestras se enfriaron hasta ~5 °C mientras que esperaban la inyección. La detección se realizó en un espectrómetro de masas API 4000 (ESI en el modo de ión positivo, MRM) y los ajustes en el aparato se resumen en las tablas a continuación.

35

Tabla 17A: Ajustes de ESI

Gas de cortina	30
Gas de colisión	7
Tensión de la pulverización iónica (V)	5500
Temperatura de la fuente (°C)	450
Gas 1 (psi)	30
Gas 2 (psi)	40

Tabla 17B: Ajuste de EM/EM

	Fulvestrant	Patrón interno
Masa Q1 [M+H] ⁺	607,3	279,9
Masa Q3	589,2	107,2
Tiempo de permanencia (ms)	150	150
Potencial de ruptura (V)	76	61
Potencial de entrada (V)	10	10
Energía de colisión (V)	23	31
Potencial de la salida de la celda de colisión (V)	22	8
Tipo de barrido	MRM	MRM
Polaridad	positivo	positivo
Tiempo de pausa (ms)	5	5

5 **Resultados**

a. Perfiles de concentración plasmática-tiempo para fulvestrant administrado por vía oral

Se presentan concentraciones plasmáticas de fulvestrant individuales para los Experimentos I, II y III en las Tablas 18 a 20. Los perfiles de concentración-tiempo de fulvestrant en plasma individuales y medios tras la administración por vía oral por sonda nasogástrica para los Experimentos I, II y III se presentan en las Figuras 9 a 12.

10 **Tabla 18:** Datos de concentración plasmática de fulvestrant generados para el Experimento I (HPBCD).

		Concentración plasmática (ng/mL)			
		0 h	1 h	2 h	3 h
Rata 1		0,00	30,90	20,10	11,20
Rata 2		0,00	23,80	11,60	9,63
Rata 3*		0,00	608,00	239,00	45,70
Rata 4		0,00	76,70	30,30	21,80
Rata 5		0,00	237,00	103,00	26,40
Rata 6		0,00	62,00	135,00	20,50

*Se consideró que los datos de la rata 3 en el Experimento I eran un valor atípico y como tal no se incluyó en el cálculo de datos promedio.

Tabla 19: Datos de concentración plasmática de fulvestrant generados para el Experimento II (MBCD).

		Concentración plasmática (ng/mL)			
		0 h	1 h	2 h	3 h
Rata 1		0,00	45,40	58,20	15,50
Rata 2		0,00	72,10	98,90	21,30
Rata 3		0,00	121,00	71,60	14,00
Rata 4		0,00	177,00	102,00	10,60
Rata 5		0,00	191,00	83,00	36,40
Rata 6		0,00	68,90	61,60	18,80
	Promedio	0,00	96,63	68,19	17,09

Tabla 20: Datos de concentración plasmática de fulvestrant generados para el Experimento III (Sin CD).

		Concentración plasmática (ng/mL)			
		0 h	1 h	2 h	3 h
Rata 1		0,00	0,00	0,00	0,00
Rata 2		0,00	0,00	0,00	0,00
Rata 3		0,00	0,00	0,00	0,00
Rata 4		0,00	32,40	4,75	0,00
Rata 5		0,00	0,00	0,00	0,00
Rata 6		0,00	0,00	0,00	0,00
	Promedio	0,00	5,40	0,79	0,00

- 5 A partir de los datos generados durante este estudio, es evidente que se observó de muy poca a ninguna absorción oral para la suspensión de control de 5 mg/mL de fulvestrant en ddH₂O, que está de acuerdo con la bibliografía publicada, que indica que la administración por vía oral de fulvestrant presenta muy mala biodisponibilidad, haciendo así que el compuesto sea inadecuado para formulación oral. A diferencia de la formulación de control de fulvestrant en suspensión, ambas formulaciones de fulvestrant basadas en ciclodextrina (HPBCD y MBCD) presentaron absorción oral. Las formulaciones basadas en HPBCD y vMBCD presentaron gráficos de absorción similares, como se puede apreciar en la Figura 12, por lo que los valores medios de C_{máx} para HPBCD y MBCD se midieron a 86,1 ng/mL y 96,6 ng/mL, respectivamente, y T_{máx} que ocurre para ambas formulaciones en el momento de muestreo de 1 hora. No se incluyeron los datos de la rata 3 en el grupo de HPBCD en los datos reunidos, ya que se considera que su C_{máx} de 608,0 ng/mL es un valor atípico
- 10
- 15 La comparación de los datos generados tras la administración por sonda nasogástrica oral para las dos novedosas formulaciones de fulvestrant basadas en ciclodextrina y la formulación de referencia de fulvestrant en suspensión, revelaron que se observó absorción oral de muy limitada a ninguna para el control de 5 mg/mL de fulvestrant en suspensión WFI, por lo que se observaron bajas concentraciones de fulvestrant en dos muestras de la rata 4 solo. Esta observación está de acuerdo con la bibliografía publicada, que indica que la administración por vía oral de fulvestrant presenta biodisponibilidad muy mala, haciendo así que el compuesto sea inadecuado para formulación oral. A diferencia de la formulación de control de fulvestrant en suspensión, ambas formulaciones de fulvestrant basadas en ciclodextrina (HPBCD y MBCD) presentaron fulvestrant que se recuperó de todas las muestras post-dosis recogidas de estos dos grupos de animales, indicando así que las dos formulaciones basadas en ciclodextrina potencian significativamente la biodisponibilidad oral de fulvestrant.
- 20
- 25 Las formulaciones basadas en HPBCD y MBCD presentaron concentraciones plasmáticas de fulvestrant similares con el tiempo, como se puede demostrar por los datos presentados en la Figura 12, por los cuales los valores

medios de $C_{m\acute{a}x}$ para las formulaciones de HPBCD y MBCD se midieron a 86,1 ng/mL y 96,6 ng/mL, respectivamente, y $T_{m\acute{a}x}$ que ocurri3 para ambas formulaciones en el momento de muestreo de 1 hora.

Los datos generados durante el presente estudio indican que las formulaciones acuosas de fulvestrant complejoado con HPBCD o MBCD ofrecen oportunidades viables como formulaciones orales. Las formulaciones orales presentan distintas ventajas con respecto a las formulaciones de fulvestrant IM de acci3n prolongada actualmente comercializadas, que presentan dolor tras la inyecci3n, debido a los 5 mL de volumen de inyecci3n. Adem3s de los efectos secundarios relacionados con la formulaci3n, fulvestrant IM de acci3n prolongada (250 mg/ 5 mL), se necesitan 3-6 meses para lograr el estado estacionario. Una formulaci3n oral viable puede alcanzar inmediatamente los niveles en plasma deseados, sustituyendo as3 la necesidad de una formulaci3n IM, o se puede usar junto con la formulaci3n IM como parte de un r3gimen de dosis de carga.

Ejemplo 3: Estudio de absorci3n de fulvestrant oral usando fulvestrant e hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en ratas Wistar

Se administr3 fulvestrant a una dosis de 5 mg/kg por sonda nasog3strica oral a cada animal, midi3ndose concentraciones cada hora durante un periodo de 4 horas. El veh3culo usado para preparar el novedoso lote comprendi3 450 mg/mL de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) (Lote 7_4). Todos los animales ayunaron durante aproximadamente 24 horas antes de la administraci3n de la dosis. Estuvo disponible agua a voluntad. Se extrajeron muestras de sangre predosis, y 1, 2 y 3 horas despu3s de la dosis para el grupo de sonda nasog3strica oral por medio del procedimiento de corte de la cola, por el cual se recogieron 0,5 mL en cada punto de muestreo. Cinco minutos antes del momento de extracci3n de sangre final (4 horas), las ratas se anestesiaron con 0,5 mL de pentobarbital s3dico al 6 % y se recogieron 5 mL de sangre. Antes de la administraci3n del f3rmaco por medio de sonda nasog3strica, cada una de las ratas se anesthesi3 con gas halotano, tras lo cual se insert3 un tubo de sonda nasog3strica a trav3s de la boca y a trav3s del cual se administraron diversas disoluciones. Se administraron 0,5 mL de soluci3n salina a trav3s de los tubos de la sonda nasog3strica inmediatamente tras la administraci3n del f3rmaco. La informaci3n para este ejemplo se resume en la Tabla 21.

Tabla 21: Informaci3n del Experimento (HPBCD oral)

Formulaci3n	Rata N3	Sexo	Dosis	Volumen de dosis	Masa de la rata
Lote7_4 de fulvestrant	1	Masculino	5 mg/kg	0,305 mL	0,305 kg
Lote7_4 de fulvestrant	2	Masculino	5 mg/kg	0,325 mL	0,325 kg
Lote7_4 de fulvestrant	3	Masculino	5 mg/kg	0,350 mL	0,350 kg
Lote7_4 de fulvestrant	4	Masculino	5 mg/kg	0,335 mL	0,335 kg
Lote7_4 de fulvestrant	5	Masculino	5 mg/kg	0,310 mL	0,310 kg
Lote7_4 de fulvestrant	6	Masculino	5 mg/kg	0,274 mL	0,274 kg

Extracci3n de muestras de sangre y m3todos bioanal3ticos

Se recogi3 la sangre del corte de la cola en tubos de extracci3n de sangre MINICOLLECT® (Greiner Bio-one; Lote 090319; Exp. 2010-08) con 1 mL de K3E (K3EDTA), habiendo sido recogidas las muestras terminales en tubos de extracci3n de sangre VACUETTE® (Greiner Bio-one; Lote A090602D; Exp. 2010-12) con 4 mL de K3E (K3EDTA). Tras la recogida, las muestras se dispusieron sobre hielo y luego se centrifugaron a 4 3C durante 15 minutos. Se obtuvieron al3cuotas de 0,2 mL y 2 mL de plasma del corte de la cola y los momentos de muestreo terminal, respectivamente. Estas muestras se congelaron (-60 3C a -80 3C) antes de ser transportadas sobre nieve carb3nica a una instalaci3n para el an3lisis de las concentraciones de fulvestrant. El art3culo de prueba, fulvestrant, se midi3 en plasma de ratas Wistar adultas por medio de un m3todo de CL-EM. Los perfiles de concentraci3n-tiempo de fulvestrant en plasma individuales y medios tras la administraci3n por v3a oral por sonda nasog3strica en este ejemplo se presentan en la Figura 13 y Tabla 22.

Tabla 22: Datos de concentración plasmática de fulvestrant (ng/mL) generados para fulvestrant-HPBCD oral (5 mg/kg)

Tiempo (h)	0	1	2	3	4
Rata 1	0,0	33,6	24,3	25,6	15,4
Rata 2	0,0	87,5	65,0	37,0	9,2
Rata 3	0,0	22,1	14,3	22,0	16,1
Rata 4	0,0	10,9	9,4	11,1	15,7
Rata 5	0,0	62,4	36,7	19,7	5,6
Rata 6	0,0	31,3	28,2	22,9	12,2
Promedio	0,0	41,3	29,7	23,1	12,4

Ejemplo 4: Estudio de absorción de búsqueda de dosis de fulvestrant oral en perros Beagle macho y hembra

- 5 El fin del estudio era investigar la farmacocinética de una novedosa disolución de fulvestrant-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (fulvestrant-HPBCD) tras la administración por vía oral a diversos niveles de dosis, con la de la formulación intramuscular de fulvestrant de acción corta (AC) en perros beagle macho y hembra en ayunas (n=6).

Materiales y métodos

- 10 El estudio se realizó usando tres perros beagle adultos macho y tres hembra para un tamaño de muestra total de n=6. Cada perro participó en cada uno de los cinco experimentos. Los experimentos empezaron con la dosis oral más baja y avanzaron hasta la dosis oral más alta, concluyendo el estudio con la formulación IM de acción corta (AC). Los animales ayunaron durante 12 horas antes de cada estudio con acceso a agua a voluntad. Se dejó un periodo de lavado mínimo de 48 horas entre los experimentos. La administración del fármaco por vía oral comprendió el uso de tubos buco-gástricos para la administración de la disolución de fulvestrant-HPBCD (5 mg/mL de fulvestrant), con la administración IM en la nalga. Se administraron las siguientes dosificaciones de fulvestrant para los diversos experimentos:

1. Experimento 1: 2,5 mg/kg de fulvestrant (5 mg/mL de fulvestrant; 450 mg/mL de HPBCD)
2. Experimento 2: 5 mg/kg de fulvestrant (5 mg/mL de fulvestrant; 450 mg/mL de HPBCD)
3. Experimento 3: 10 mg/kg de fulvestrant (5 mg/mL de fulvestrant; 450 mg/mL de HPBCD)
- 20 4. Experimento 4: 15 mg/kg de fulvestrant (5 mg/mL de fulvestrant; 450 mg/mL de HPBCD)
5. Experimento 5: 2,5 mg/kg de fulvestrant (inyección IM de fulvestrant de acción corta (AC))

Las disoluciones de fulvestrant oral contuvieron 5 mg/mL de fulvestrant en 450 mg/mL de HPBCD. La formulación de control IM de AC de fulvestrant fue una formulación de acción corta, desarrollada, descrita y usada por AstraZeneca (20 mg/mL de fulvestrant).

- 25 Se obtuvieron muestras de sangre venosa (1 mL) de cada animal en la pre-dosis y las siguientes veces post-dosis (en minutos): 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 300, 360, 480, 720, 1080 y 1440. Las muestras se recogieron por puertos vasculares implantados en las venas yugulares de los perros y en tubos que contenían el anticoagulante K₂EDTA. Tras la recogida, las muestras de sangre se dispusieron sobre hielo y luego se centrifugaron durante 15 minutos. Se recogió el plasma y se almacenaron congeladas alícuotas de aproximadamente 0,5 mL (-18 °C) antes de ser transportadas sobre nieve carbónica a un laboratorio contratado para la determinación de fulvestrant en las muestras de plasma. Se empleó el mismo método analítico de cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas (CL-EM) que el descrito en el Ejemplo 3.

Resultados

- 35 Los resultados generados durante este estudio demostraron que la absorción, tras la ingestión oral, fue rápida y siguió un proceso de primer orden, con fulvestrant presente en todas las muestras de sangre post-dosis (T = 15 min). Se presenta un gráfico de las concentraciones plasmáticas medias de fulvestrant con el tiempo en la Figura 14 (Exp 1 = 2,5 mg/kg oral; Exp 2 = 5 mg/kg oral; Exp 3 = 10 mg/kg oral; Exp 4 = 15 mg/kg oral y Exp 5 = 2,5 mg/kg IM).

- La consistencia de los parámetros farmacocinéticos, tras la administración por vía oral, para un intervalo de dosis de seis veces sugiere que la farmacocinética de fulvestrant-HPBCD es lineal. Estos parámetros incluyen $T_{\text{máx}}$; semividas de absorción y de eliminación; eliminación y tiempos de residencia medios. Como la farmacocinética derivada de la administración por vía oral no se diferenció estadísticamente entre las diversas dosis, se puede obtener una estimación precisa de la farmacocinética de la nueva formulación de fulvestrant administrada por vía oral a perros promediando y comparando los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto individual. Los valores medios para estos parámetros son: Semivida de absorción - 19 min; biodisponibilidad estimada - 6,5 % (con respecto a y suponiendo 100 % de biodisponibilidad para la formulación de fulvestrant IM LA); $T_{\text{máx}}$ - 74 min; MRT - 258 min; semivida de eliminación - 55 min.
- La absorción del tubo gastrointestinal ocurre más rápidamente que del sitio de inyección IM, como se evidencia por la semivida de absorción media prolongada de la última $T_{\text{máx}}$ (77 min) y más larga (223 min). Las semividas de eliminación medias calculadas a partir de la administración IM fueron considerablemente más largas (467 min), ya que era la MRT media (801 min), que las obtenidas tras la administración por vía oral. Se supuso que la biodisponibilidad para la administración IM era completa. La $C_{\text{máx}}$ obtenida tras la administración IM a una dosis de 2,5 mg/kg fue tan grande como los valores que se alcanzaron por las dosis orales de 10 mg/kg y 15 mg/kg. La administración IM produjo un ABC_{0-t} media que fue significativamente mayor que los valores que resultaron de todas las dosis orales.
- Aunque la administración por vía oral de fulvestrant-HPBCD presentó baja biodisponibilidad oral (aproximadamente 6,5 %), concentraciones clínicamente eficaces de fulvestrant son absorbidas por vía sistémica, debido a la semivida de absorción (20 min) que es significativamente más corta que la semivida de eliminación (55 minutos). Durante el estudio, se alcanzaron concentraciones sistémicas de fulvestrant superiores a los supuestos niveles terapéuticos (aproximadamente 23 ng/mL) usando la dosis oral más baja administrada de 2,5 mg/kg. Las simulaciones sugieren que la administración durante ocho horas a perros (5 mg/kg) lograría concentraciones promedio (26 ng/mL) que son superiores a los niveles terapéuticos propuestos. La Figura 15 ilustra una simulación de la administración por vía oral a un perro beagle "promedio", empleando un régimen de 5 mg/kg cada ocho horas durante 24 horas. Se propone que se puede lograr absorción rápida similar en seres humanos.

Ejemplo 5 - Lotes de estabilidad y datos:

- En total, se produjeron seis lotes de estabilidad de fulvestrant en presencia de ciclodextrinas para evaluar diferentes concentraciones de fulvestrant con diferentes ciclodextrinas expuestas a 2 °C; 25 °C; 40 °C durante 24 meses.
- Los detalles del lote se resumen en la Tabla 23 a continuación:

Tabla 23: Resúmenes de lotes del estudio de estabilidad de fulvestrant-HPBCD

Lote Nº	Conc. de fulvestrant (mg/mL)	Tipo de CD	Conc. de CD	Tamaño de lote (mL)	Tiempo de complejación (h)	Temperatura de complejación (°C)	Volumen de almacenamiento (mL)	Viales por condición de almacenamiento	Temperaturas de almacenamiento
1_1	5,0	HPBCD	400	40	24	TA	0,8	25	25 °C; 40 °C
1_2	2,5	HPBCD	350	40	24	TA	0,8	25	25 °C; 40 °C
1_3	5,0	HPBCD	400	60	24	TA	1,0	30	2 °C
1_4	2,5	HPBCD	350	60	24	TA	1,0	30	2 °C
2_1	10	RAMEB	350	70	1,5	60 °C	1,0	23	2 °C; 25 °C; 40 °C
2_2	25	RAMEB	350	70	1,5	60 °C	1,0	23	2 °C; 25 °C; 40 °C

TA = Temperatura ambiente 25 °C

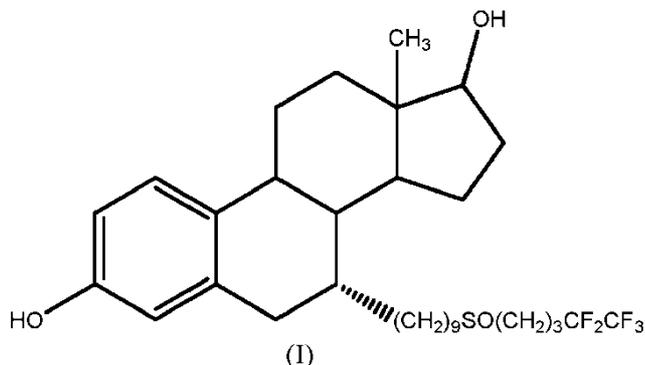
5 Se produjeron cada uno de los tres lotes, por lo que la cantidad de ciclodextrina previamente pesada se disolvió en ~80 % de volumen final de agua bidestilada a temperatura ambiente (~25 °C). Entonces se añadió el API previamente pesado fulvestrant a la disolución de ciclodextrina con agitación vigorosa. La agitación se realizó durante 24 horas para los lotes 1_1; 1_2; 1_3 y 1_4 en condiciones ambiente. La complejación se optimizó para los lotes 2_1 y 2_2, por lo que la duración de la complejación se redujo hasta 1,5 horas con calentamiento hasta 60 °C. Tras la complejación, todos los lotes se enrasaron con agua bidestilada y se filtraron a través de filtros de jeringa de 0,45 µm, antes de ser llenados en viales de almacenamiento. Las muestras se ensayaron por HPLC para contenido de fulvestrant tras la fabricación y en cada punto de evaluación (3; 6; 9; 12; 18 y 24 meses después de la fabricación). El método de HPLC usado también fue específico para la detección de la presencia del principal producto de degradación de fulvestrant, sulfona de fulvestrant. El método de HPLC empleado es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1. En cada punto de muestreo, se seleccionaron tres viales para la cuantificación de fulvestrant; evaluación de la presencia de sulfona de fulvestrant y determinación del pH.

10 Se presentan gráficos resumen para las recuperaciones promedio de los diversos lotes y condiciones de almacenamiento en las Figuras 16-21.

15 El análisis de HPLC de todas las muestras de estabilidad de todos los lotes indicó que todas las muestras evaluadas son estables, no quedando ninguna fuera del intervalo de recuperación de fulvestrant del 90-110 % durante el periodo de evaluación de 18-24 meses a 2 °C; 25 °C y 40 °C. No estuvo presente precipitación visible, ni ningún aumento en la presencia del principal producto de degradación de fulvestrant, sulfona de fulvestrant.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende a) una ciclodextrina; y b) un compuesto de la fórmula (I):



o una sal del mismo o hidrato del anterior; y c) un vehículo líquido.

- 5 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde la relación molar entre el compuesto de la fórmula (I) y la ciclodextrina es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:300.
3. La formulación de la reivindicación 1, en donde la solubilidad del compuesto de la fórmula (I), en agua desionizada a 20 °C, aumenta en al menos aproximadamente o aproximadamente 1,5 veces en comparación con la solubilidad del compuesto de la fórmula (I) en forma sin complejar en las mismas condiciones.
- 10 4. La formulación de la reivindicación 1, en donde la biodisponibilidad oral del compuesto de la fórmula (I) aumenta en al menos aproximadamente o aproximadamente 50 % con respecto a la biodisponibilidad oral del compuesto de la fórmula (I) en la forma sin complejar.
5. La formulación de la reivindicación 1, en donde la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto de la fórmula (I) es al menos aproximadamente o 2 veces superior a la que se puede alcanzar cuando el compuesto se administra solo en la misma cantidad y en las mismas condiciones.
- 15 6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la ciclodextrina es una alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina tal como metil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter beta-ciclodextrina, o gamma-ciclodextrina, tal como hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, solubles en agua sin sustituir o sustituidas.
- 20 7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de la fórmula (I) es sulfóxido A de fulvestrant, sulfóxido B de fulvestrant, o una mezcla de sulfóxido A de fulvestrant y sulfóxido B de fulvestrant.
8. La formulación de la reivindicación 1, que comprende en el intervalo de 0,1 mg y aproximadamente 500 mg por dosis unitaria de la fórmula (I).
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el vehículo es un disolvente, un disolvente mixto, o un diluyente.
11. La formulación de la reivindicación 8, en donde el vehículo es uno o más de agua para inyección, metanol, etanol, propanol y acetona.
12. La formulación de la reivindicación 8, en donde la formulación es un aerosol.
- 30 13. La formulación de la reivindicación 8, en donde la formulación comprende además un antioxidante tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido málico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, bisulfito de potasio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, acetilcisteína, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreitól, ditioeritreitol, glutatión, ácido nordihidroguaiarético, tocoferol, ascorbato de sodio, ácido hipofosforoso y ácido fumárico.
- 35 14. La formulación de la reivindicación 13, en donde el antioxidante es un antioxidante dietético.
15. Un kit que comprende la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16. El kit de la reivindicación 15, en donde el kit comprende además instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que es o se cree que es sensible a la terapia con antiestrógenos y/o regulación por disminución de RE tal como cáncer.

5 17. El kit de cualquiera de la reivindicación 15 o 16, en donde el kit comprende además al menos otro agente farmacéutico, preferentemente un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, aminoglutetimida, vorozol, formestano, fadrozol, testolactona, gefitinib, trastuzumab, erlotinib, tipifamib, fulvestrant sin complejar, y un antioxidante.

18. Un método de producción de la formulación de la reivindicación 1, que comprende mezclar el compuesto de la fórmula (I) con la ciclodextrina.

10 19. El método de la reivindicación 18, que comprende además añadir un disolvente, disolvente mixto, o tampón al compuesto de la fórmula (I), la ciclodextrina, y/o mezcla de los mismos.

20. Un método de producción de la formulación de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

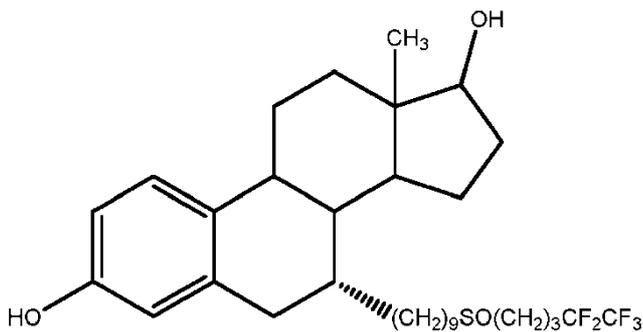
a. mezclar el compuesto de la fórmula (I) y la ciclodextrina; y

15 b. añadir una cantidad adecuada de disolvente, disolvente mixto, o tampón a la mezcla de la etapa (a) y mezclar hasta que se forma una suspensión o disolución.

21. El método de la reivindicación 20, en donde el tampón es un tampón fosfato-citrato.

22. El método de la reivindicación 20, en donde la etapa (a) comprende además mezclar un polímero adecuado tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, o la povidona PLASDONE®.

23. Un método de mejora de la solubilidad de un compuesto de la fórmula (I):



20 (I)

o una sal, hidrato, o disolvente del mismo y agua que comprende complejar el compuesto de la fórmula (I) con una ciclodextrina.

24. Una forma farmacéutica unitaria que comprende la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

25 25. Una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que es o se cree que es sensible a la terapia con antiestrógenos y/o regulación por disminución de RE en un individuo en necesidad del mismo.

30 26. La formulación de la reivindicación 25, en donde el cáncer es cáncer en su fase inicial, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un tratamiento adyuvante, cáncer en un tratamiento neoadyuvante, o cáncer sustancialmente resistente a una terapia hormonal.

27. La formulación de la reivindicación 26, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de próstata y cáncer de pulmón.

28. La formulación de la reivindicación 26, en donde el cáncer es cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales.

35 29. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la formulación se administra por vía intranasal, oral, sublingual, rectal, transdérmica, intramuscular o vaginal, o se administra en un aerosol al individuo.

30. La formulación de la reivindicación 25, en donde la enfermedad o afección es lupus eritematoso sistémico.

31. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, en donde el tratamiento comprende además administrar otro agente farmacéutico.

5 32. La formulación de la reivindicación 31, en donde el otro agente se selecciona del grupo que consiste en anastrozol, letrozol, exemestano, aminoglutetimida, vorozol, formestano, fadrozol, testolactona, gefitinib, trastuzumab, erlotinib, tipifamib, fulvestrant sin complejar y un antioxidante, preferentemente un fulvestrant sin complejar o FASLODEX®.

Figura 1

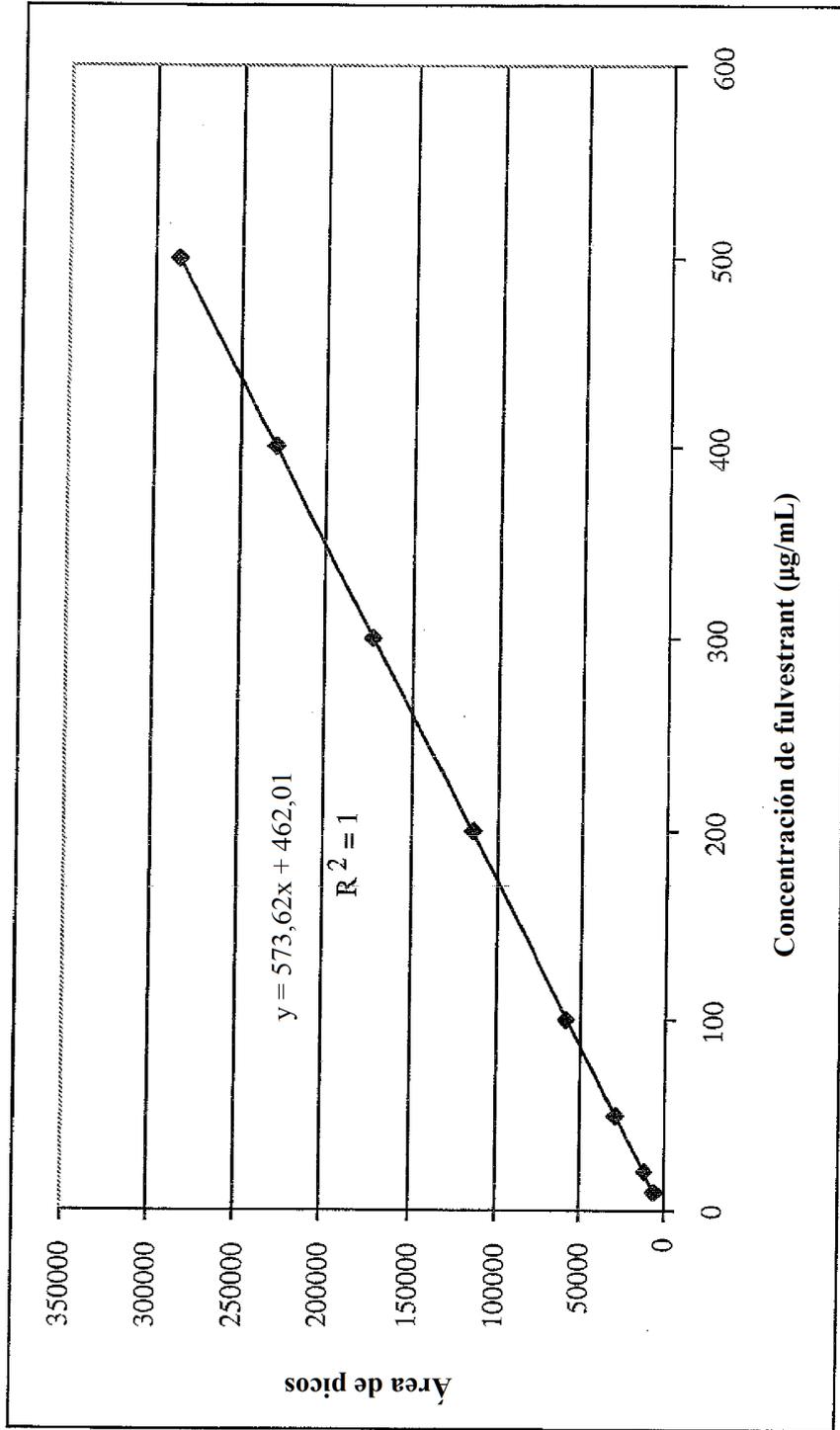


Figura 2

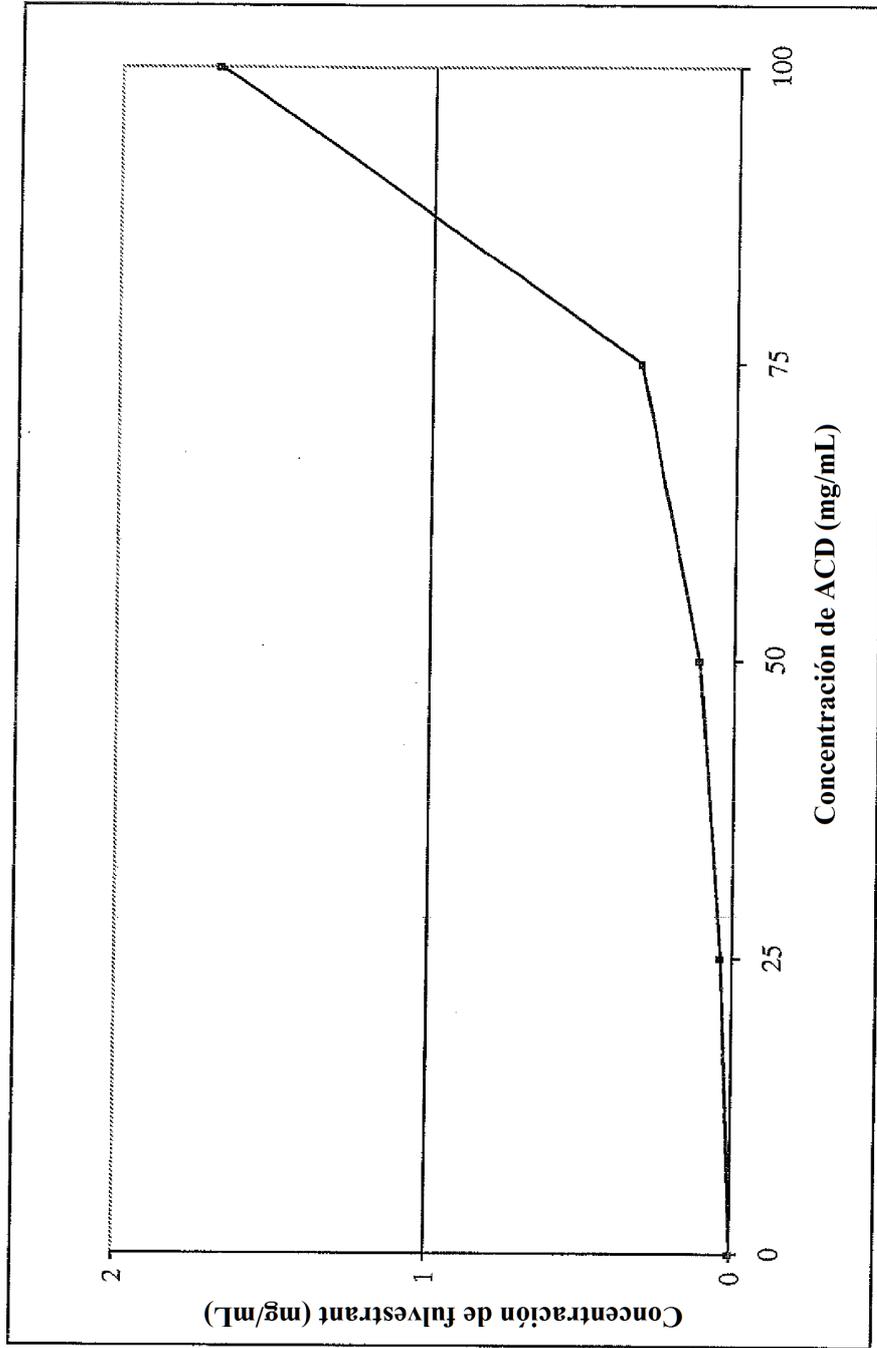


Figura 3

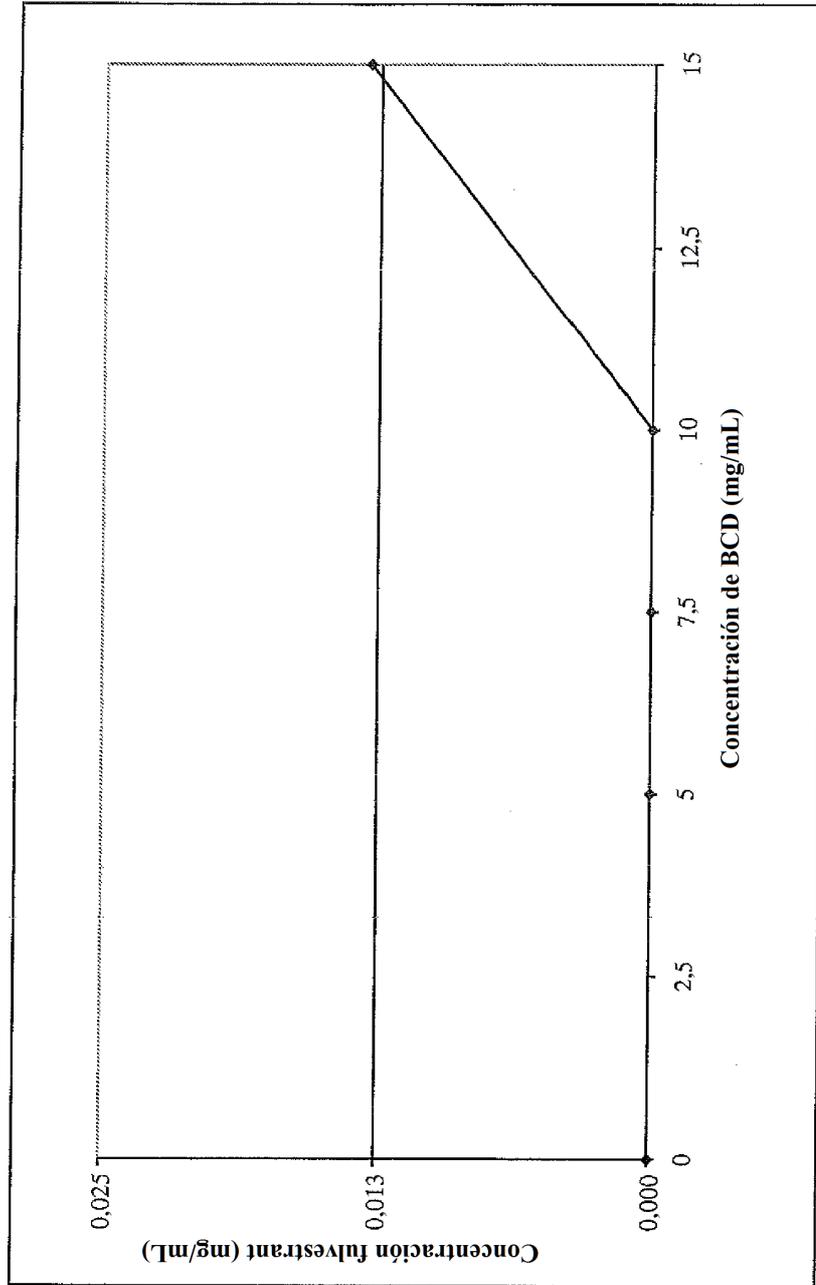


Figura 4

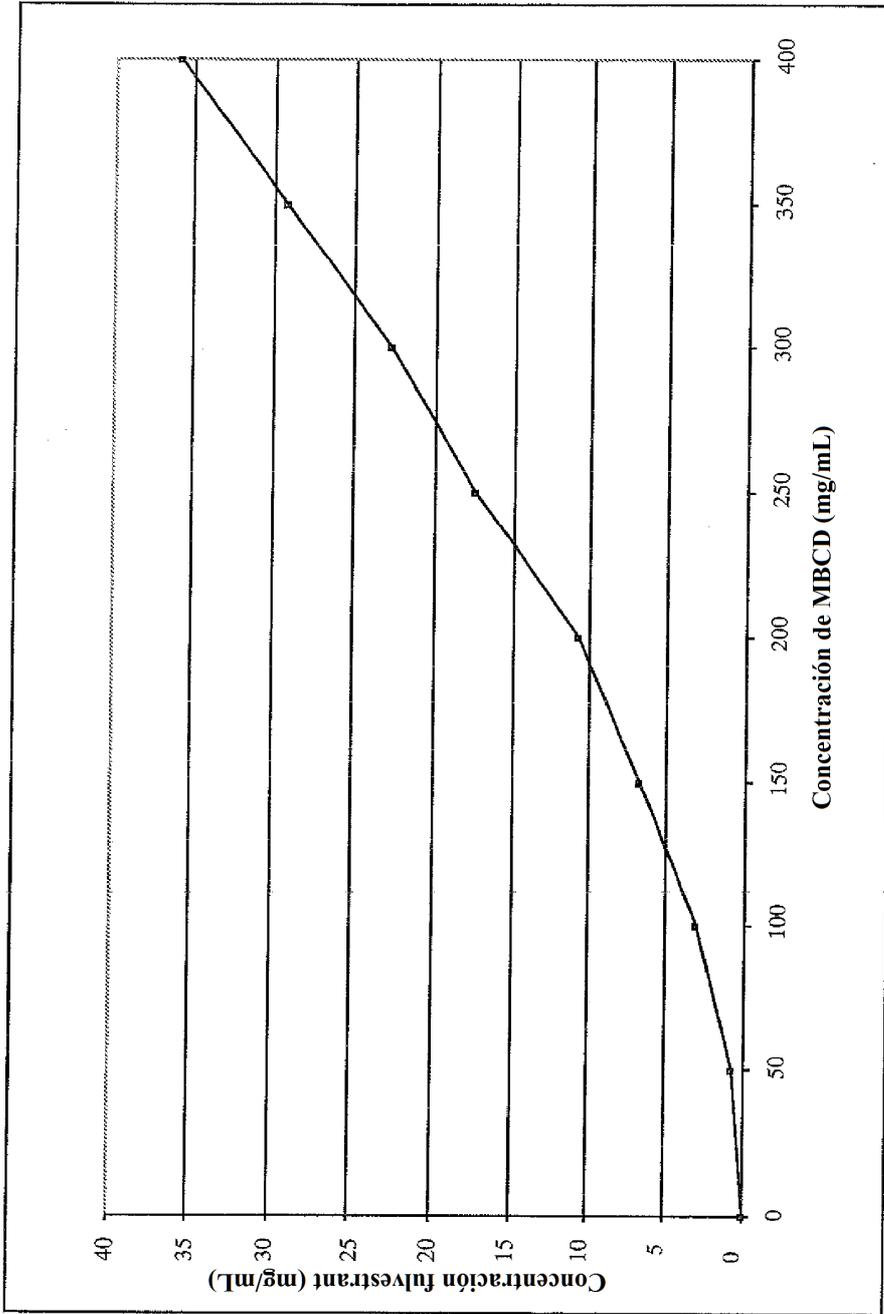


Figura 5

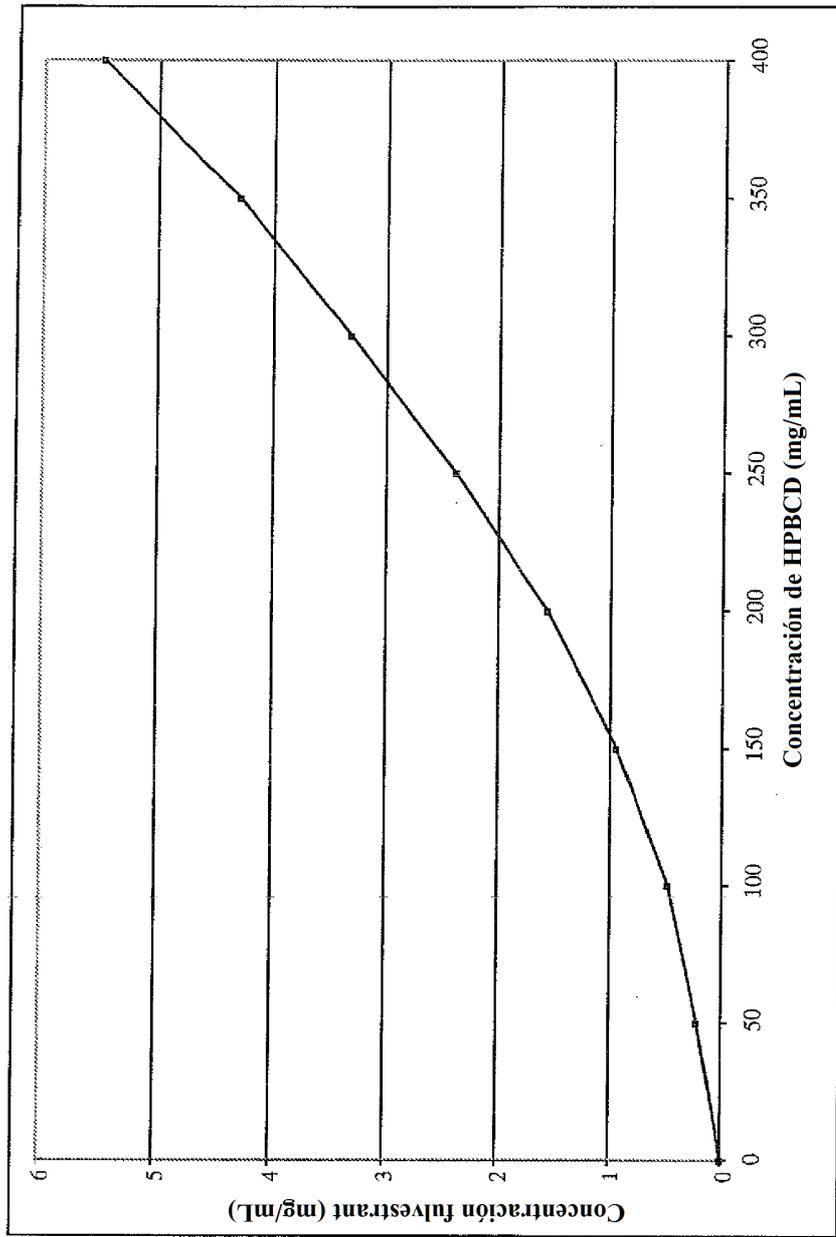


Figura 6

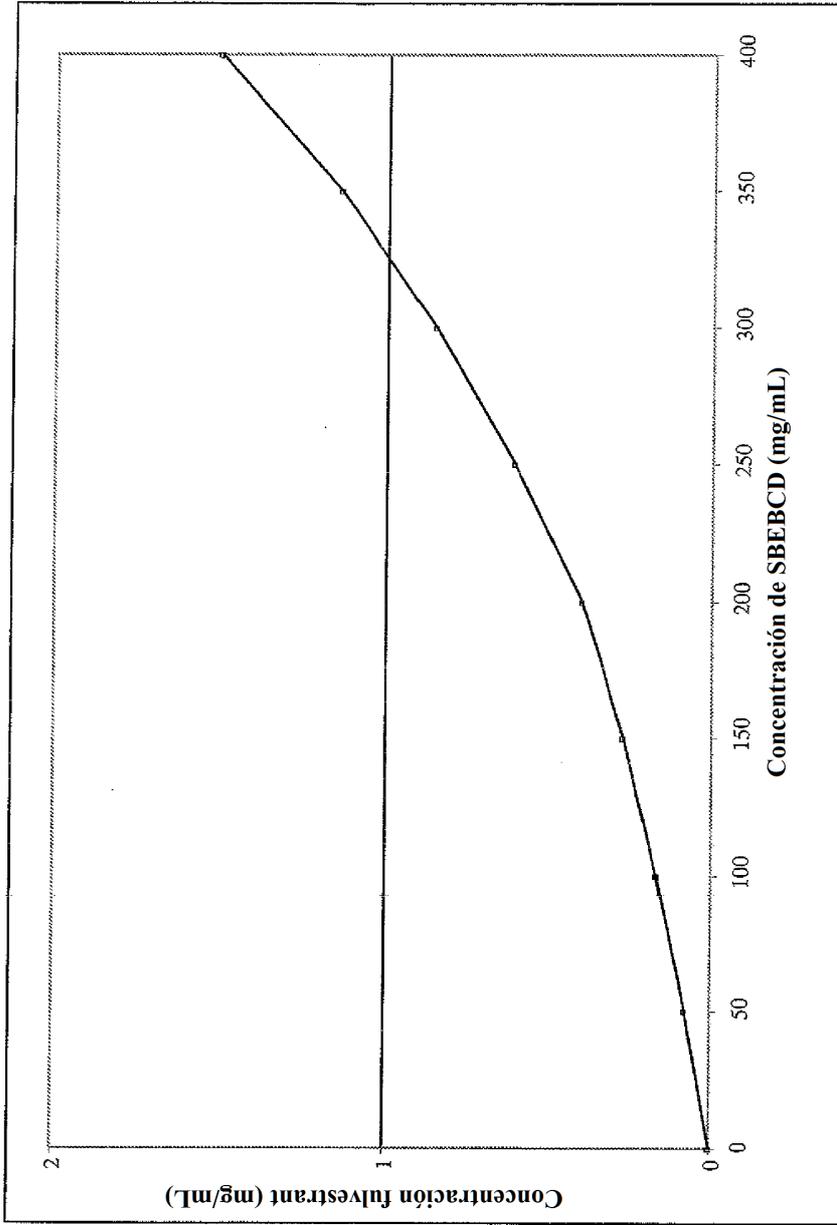


Figura 7

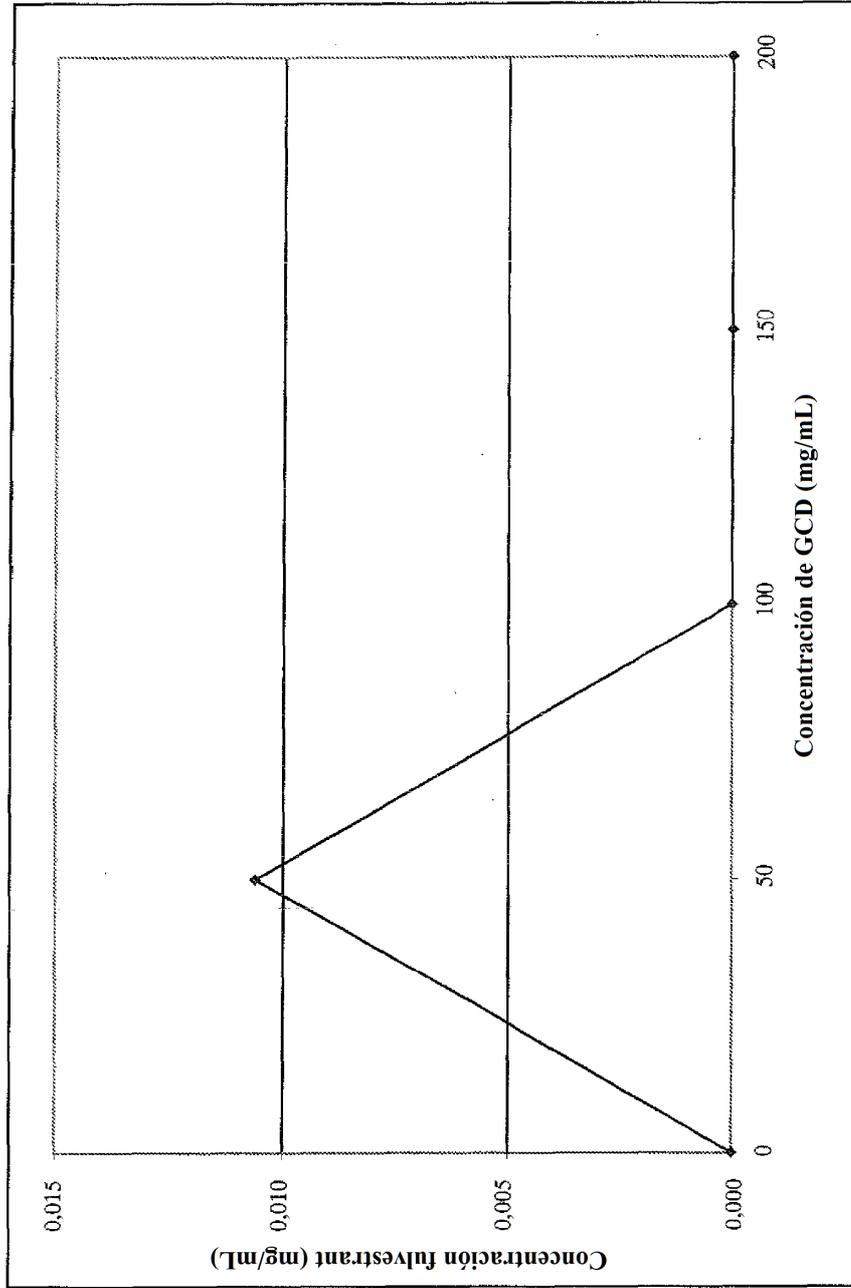


Figura 8

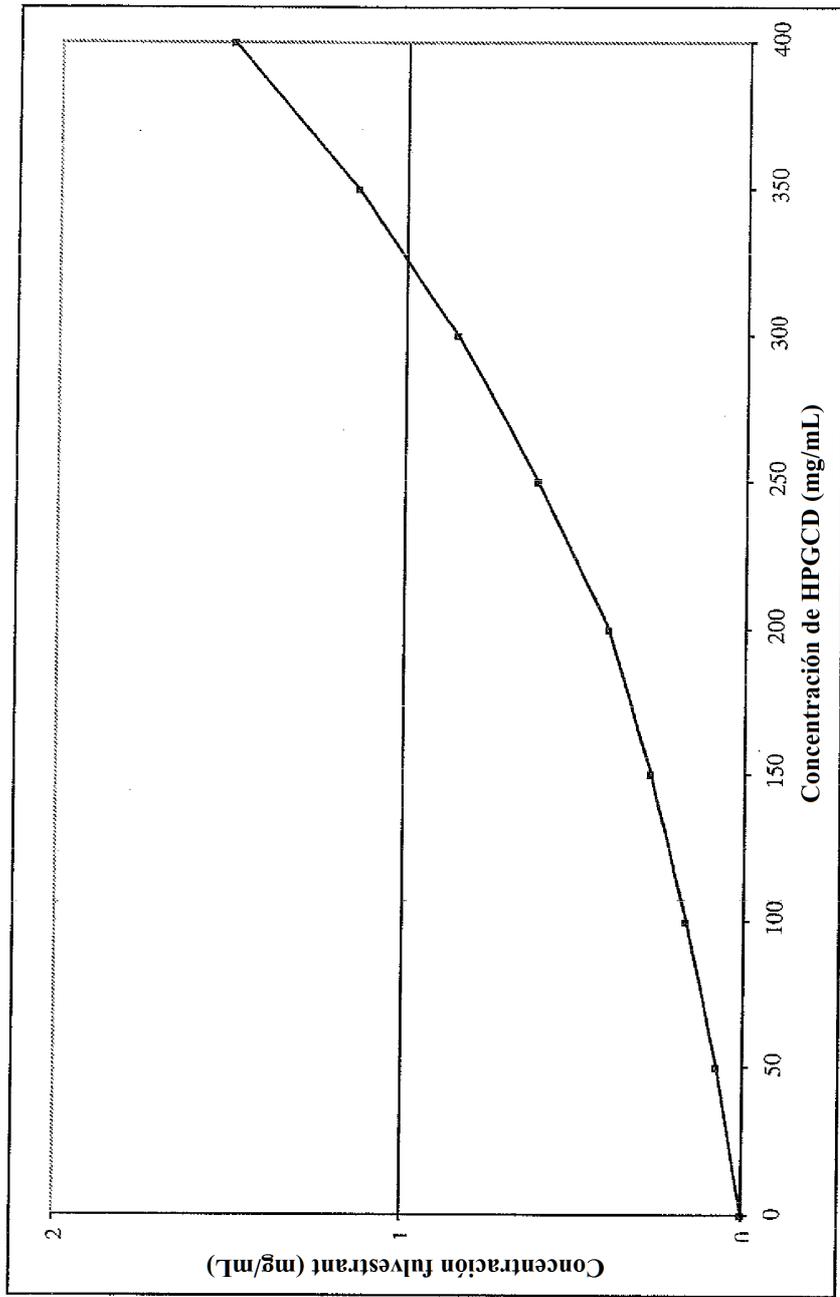


Figura 9

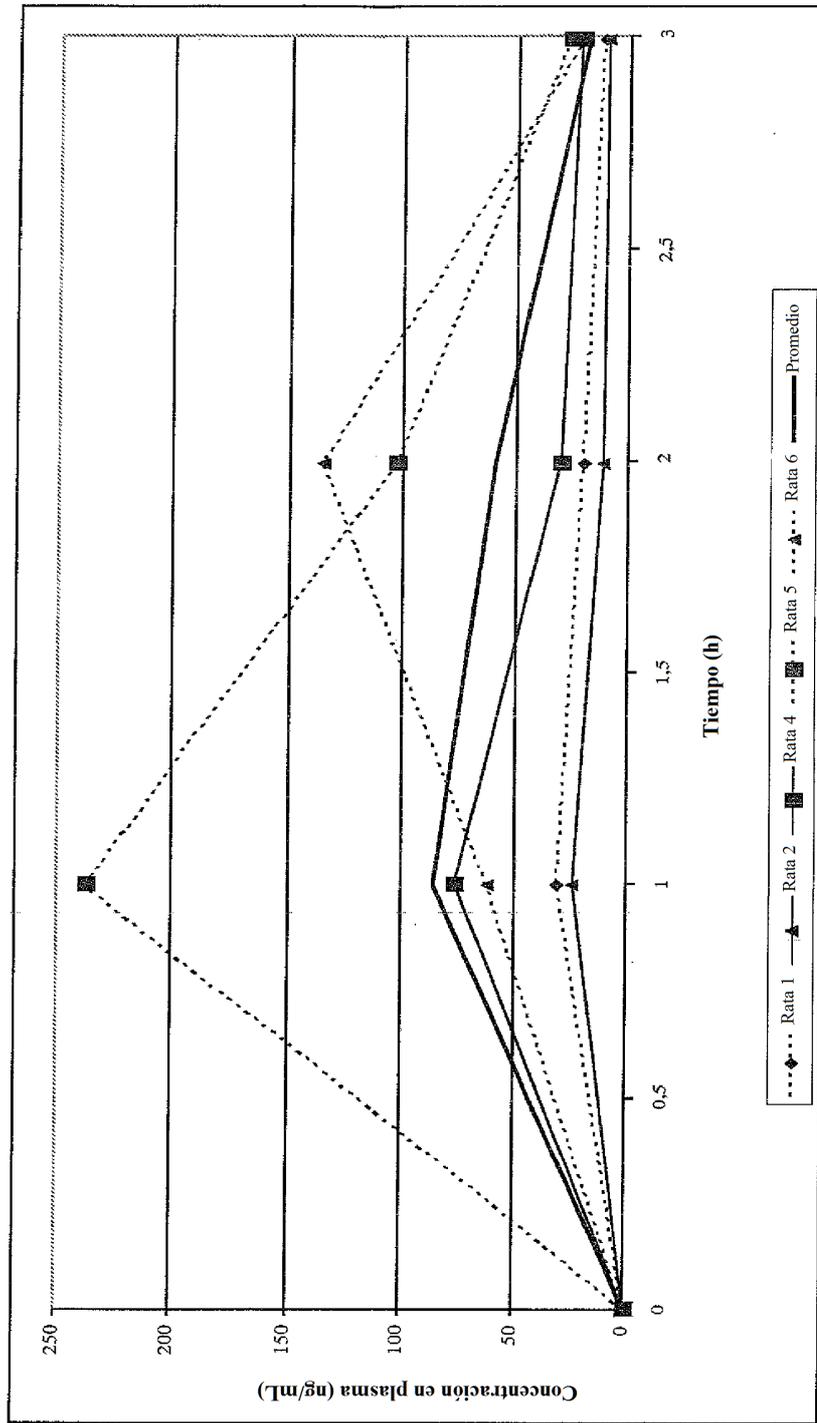


Figura 10

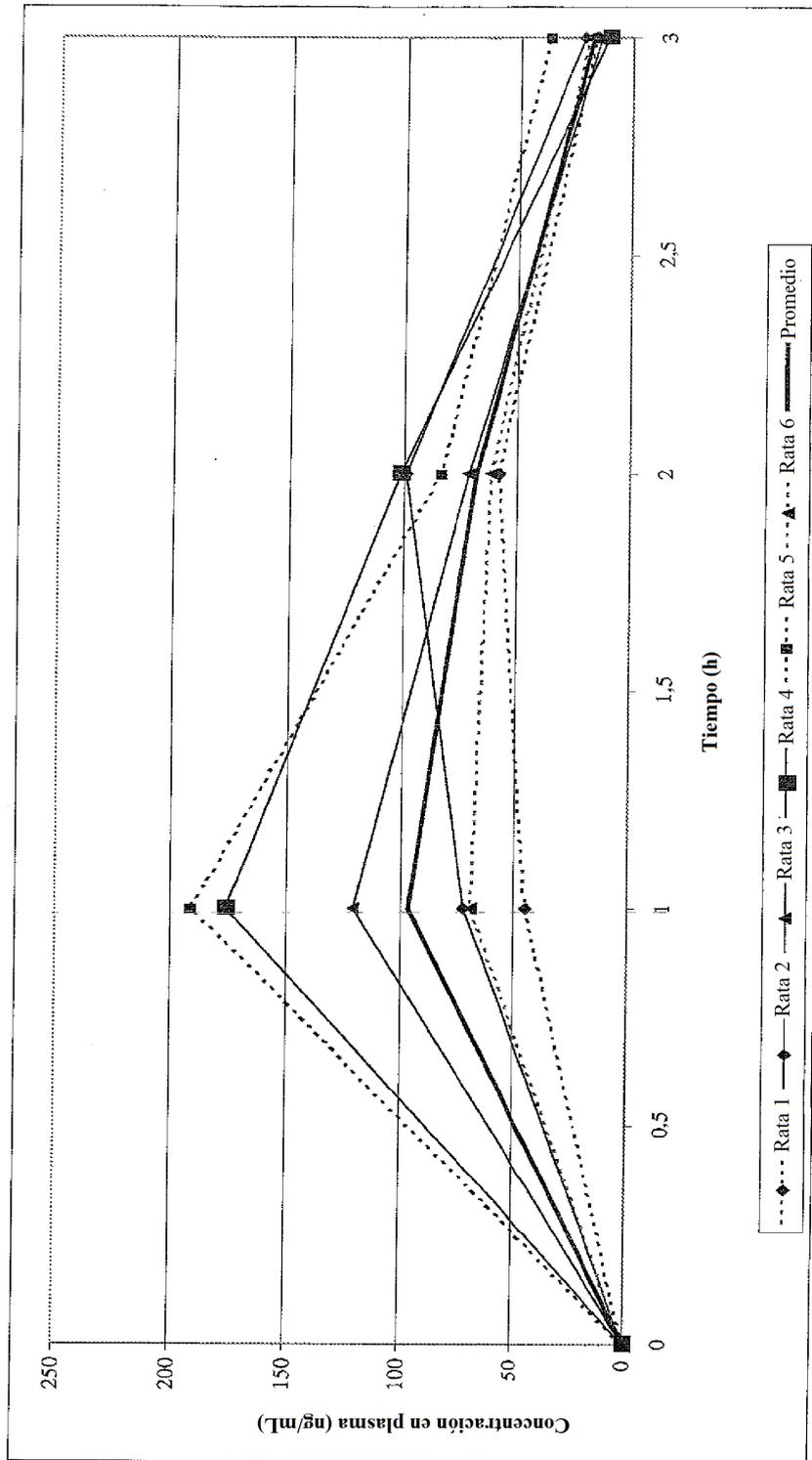


Figura 11

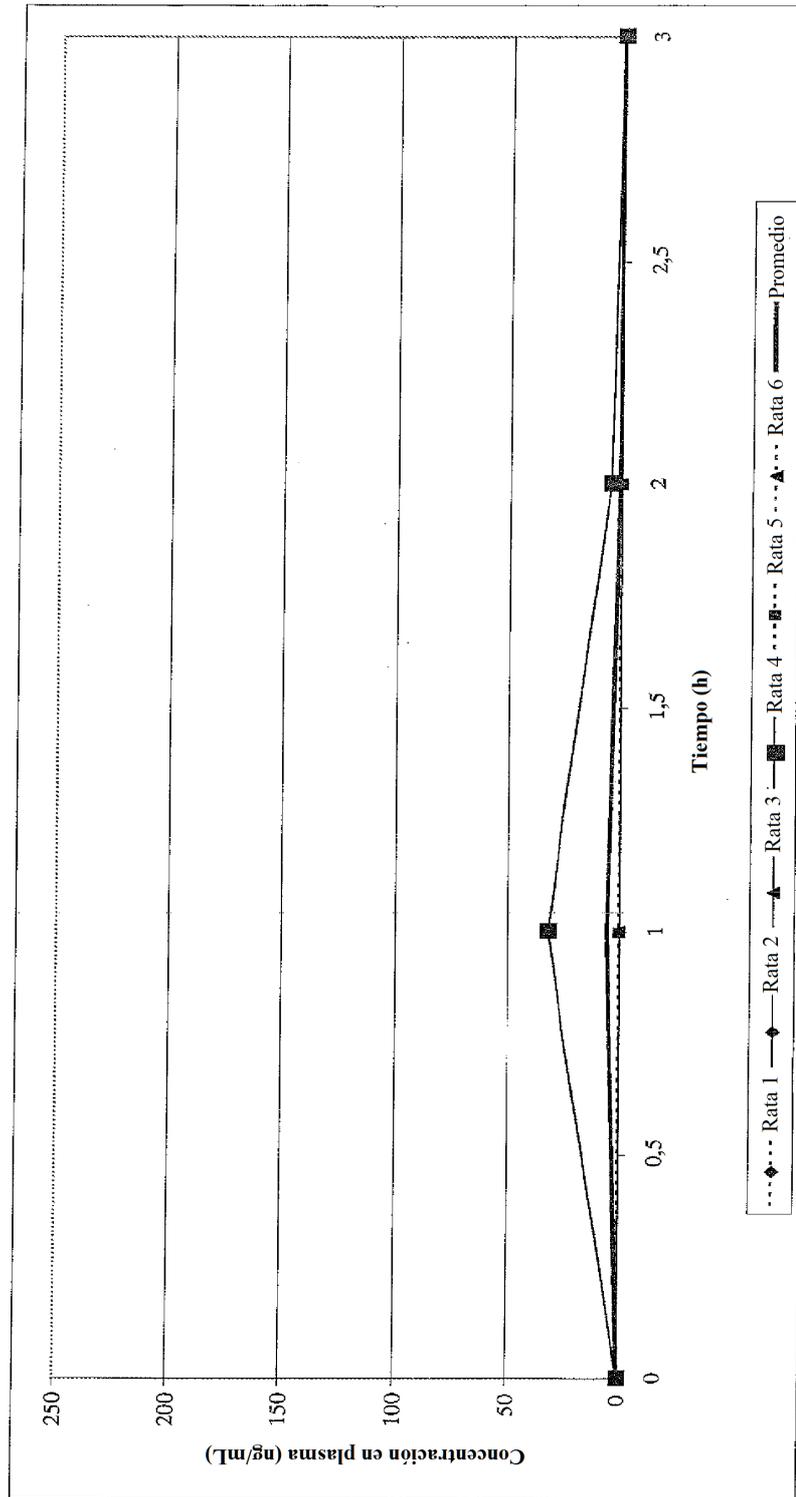


Figura 12

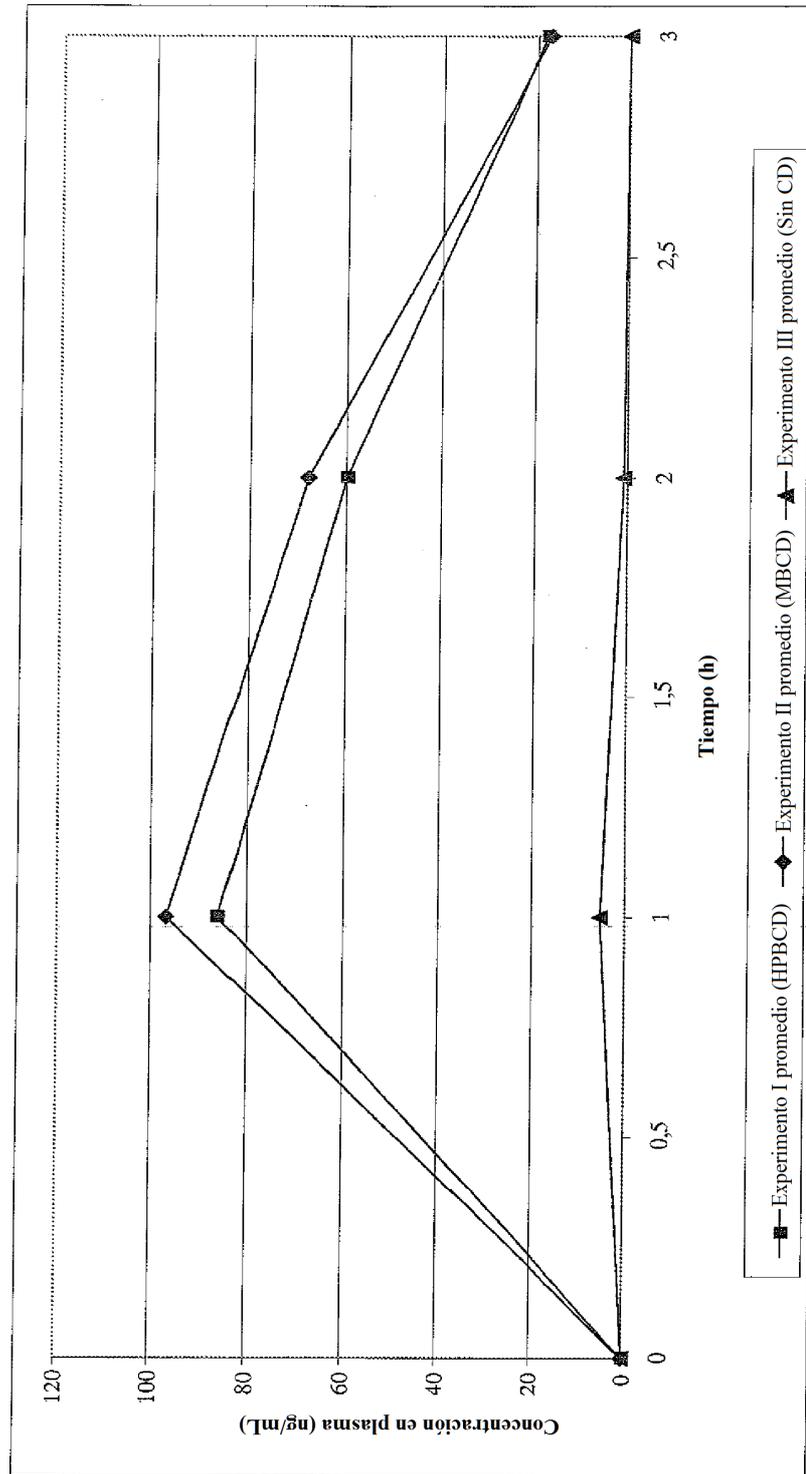


Figura 13

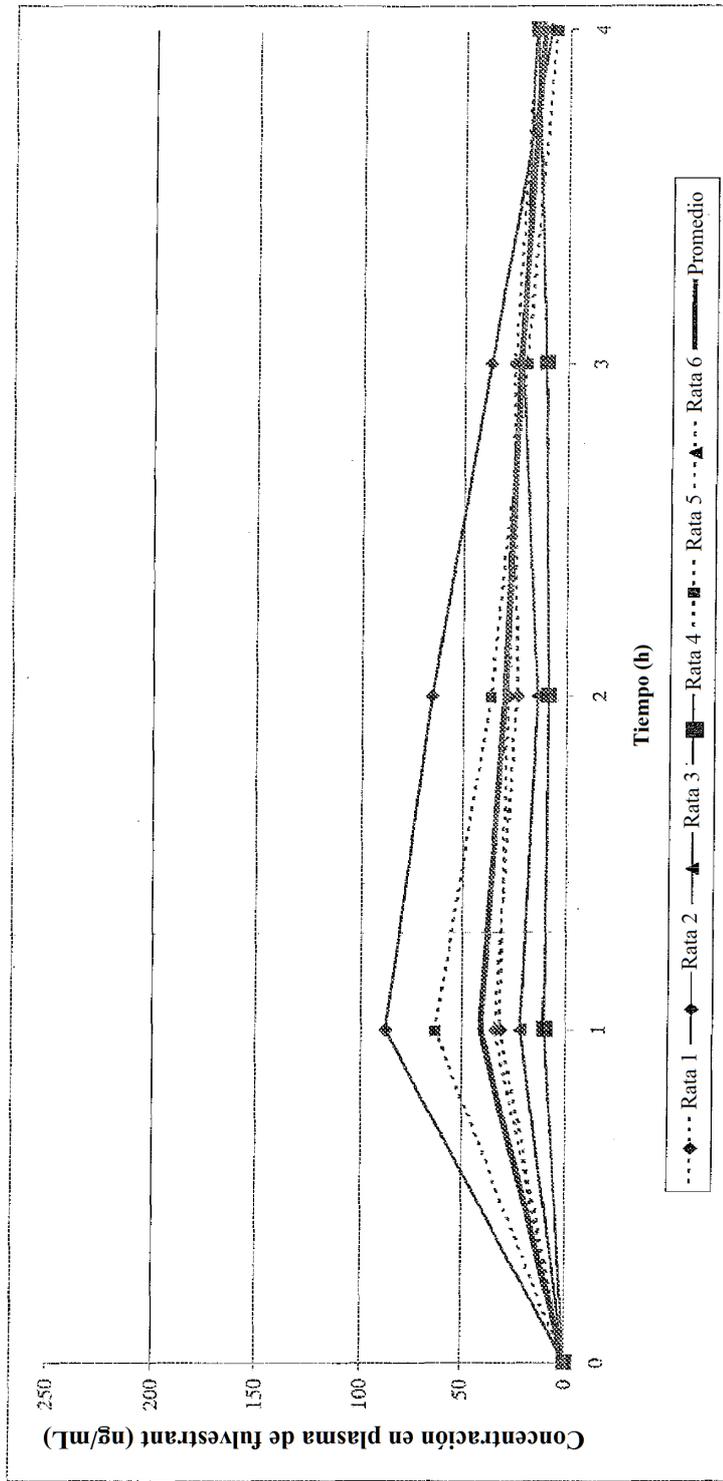


Figura 14

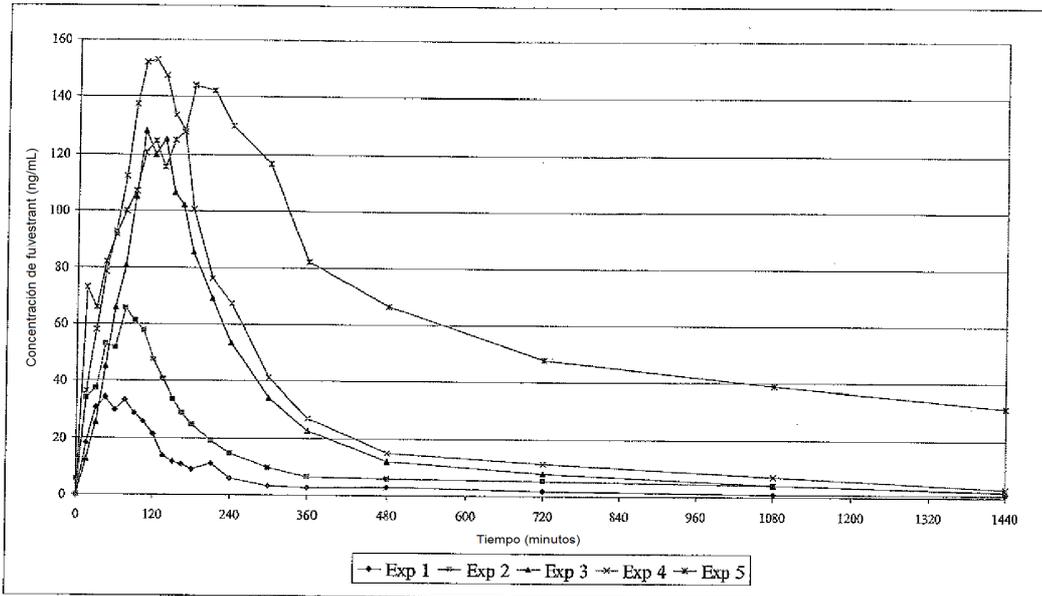


Figura 15

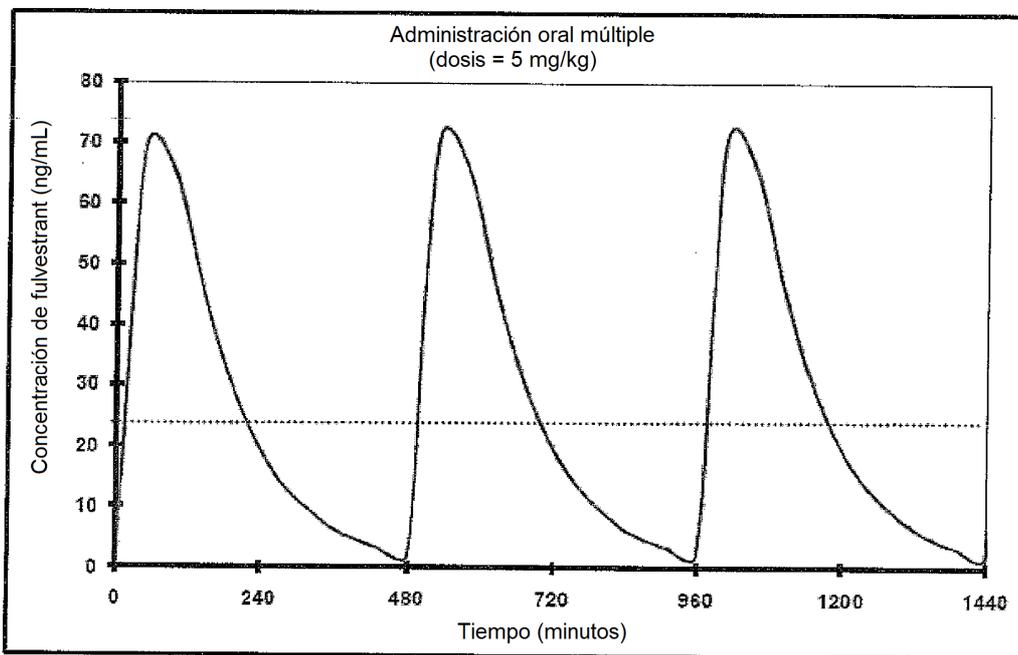


Figura 16

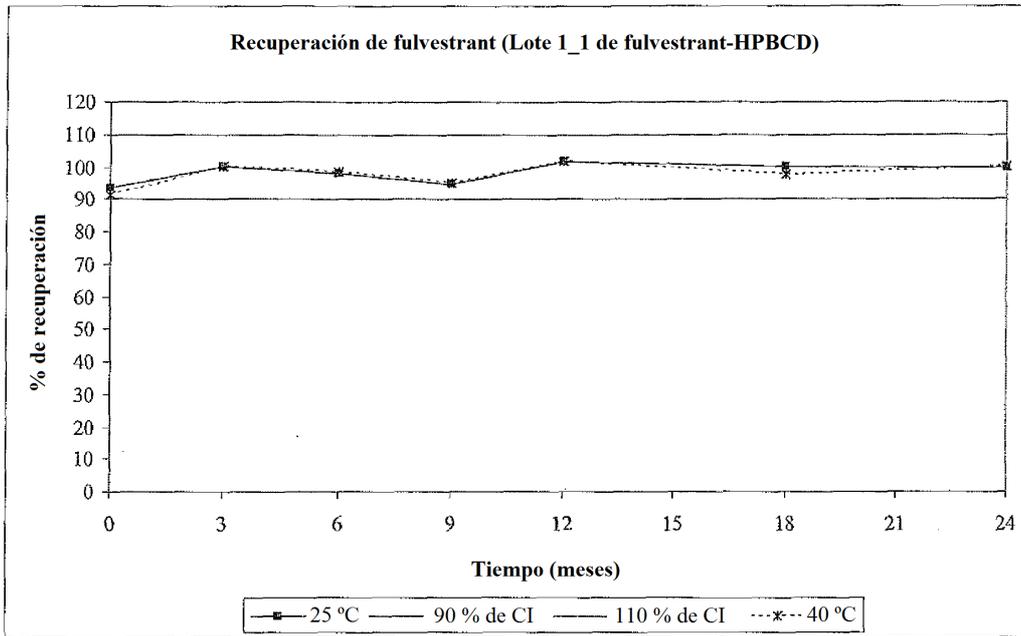


Figura 17

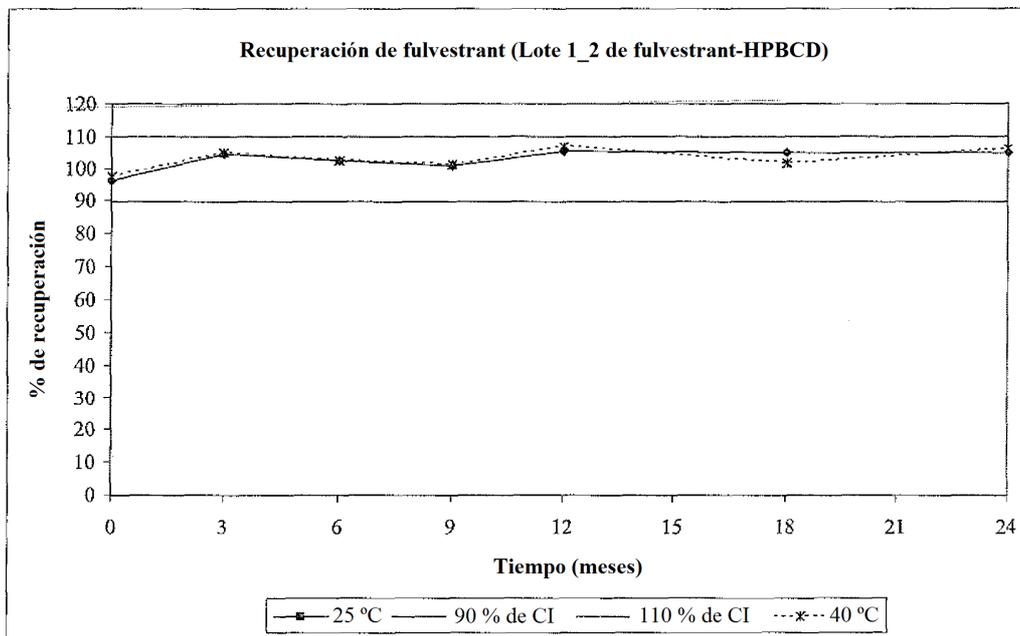


Figura 18

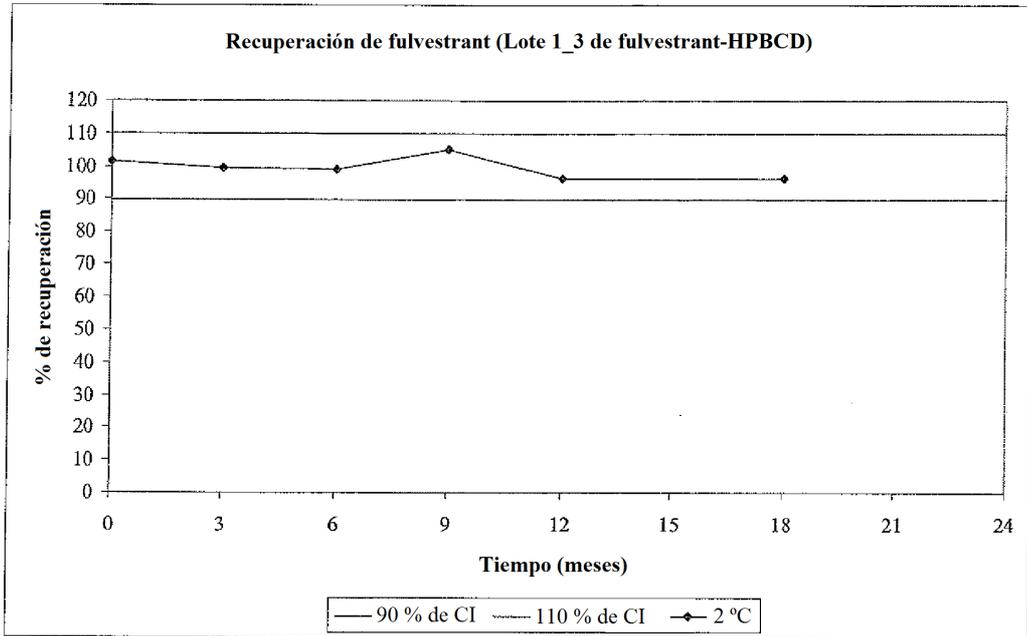


Figura 19

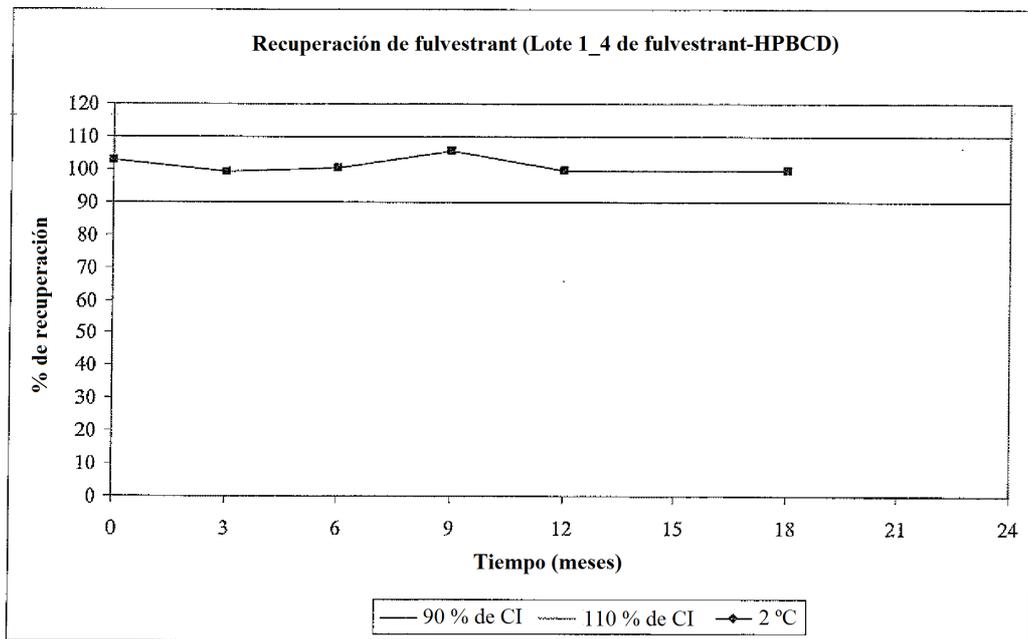


Figura 20

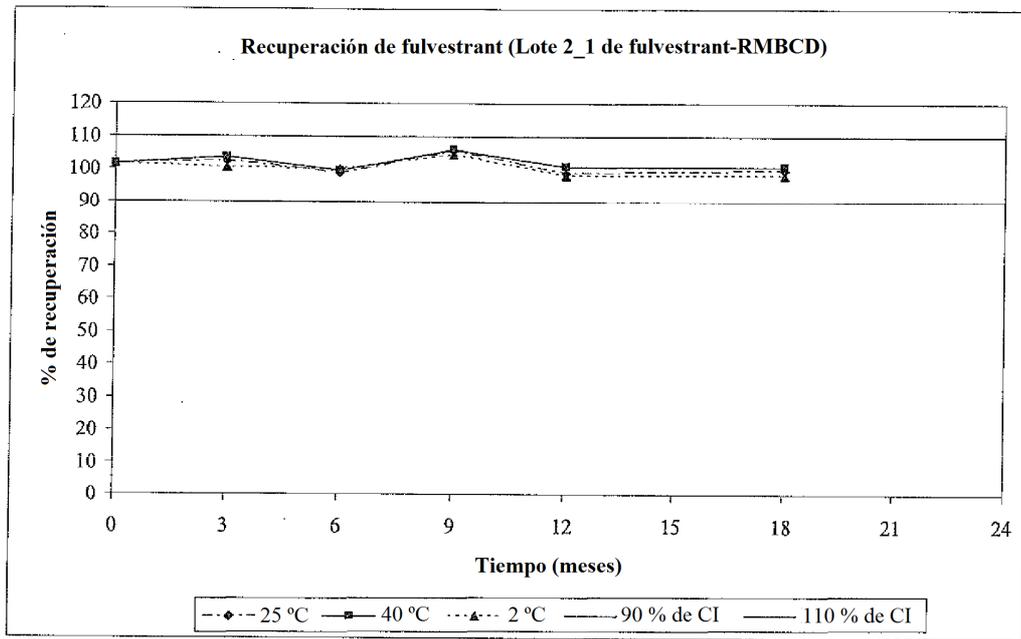


Figura 21

