(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 186 517**

(21) Número de solicitud: 200100057

(51) Int. Cl.[7]: A61K 31/565, A61K 47/14
A61K 47/44, A61P 35/00

(12) PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO B2

(22) Fecha de presentación: **10.01.2001**

(30) Prioridad: **10.01.2000 GB 0000313**
**12.04.2000 GB 0008837**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2003**

Fecha de concesión: **09.02.2004**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
**20.08.2003**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2004**

(45) Fecha de publicación del folleto de patente:
**16.03.2004**

(73) Titular/es: **ASTRAZENECA AB**
**S-151 85 Södertalje, SE**

(72) Inventor/es: **Evans, John Raymond y**
**Grundy, Rosalind Ursula**

(74) Agente: **Díez de Rivera y Elzaburu, Ignacio**

(54) Título: **Formulación farmacéutica que contiene fulvestrant.**

(57) Resumen:
Formulación farmacéutica que contiene fulvestrant (7$\alpha$[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)trieno-3,17$\beta$-diol), en un vehículo de ricinoleato, al menos un alcohol y un disolvente no acuoso de tipo éster que es miscible con el vehículo de ricinoleato. La formulación puede ser administrada por inyección y es útil para el tratamiento de enfermedades de las mamas o del tracto reproductor.

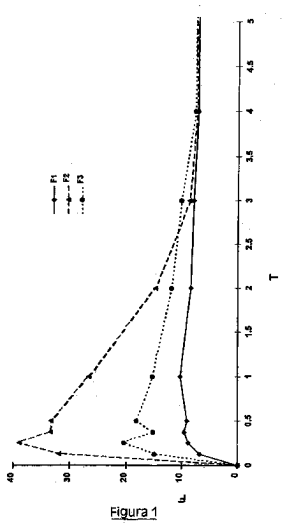


Figura 1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista en el art. 40.2.8 LP.



ES 2 186 517 B2

## DESCRIPCION

Formulación farmacéutica que contiene fulvestrant.

**Formulación**

La invención se refiere a una nueva formulación farmacéutica de cesión prolongada, adaptada para administrar por inyección, que contiene el compuesto 7$\alpha$-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil] estra-1,3,5(10)trieno-3,17$\beta$-diol y más particularmente a una formulación adaptada para administrar por inyección, que contiene el compuesto 7$\alpha$-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5(10)trieno-3,17$\beta$-diol en solución en un vehículo de ricinoleato que comprende adicionalmente al menos un alcohol y un disolvente no acuoso de tipo éster que es miscible con el vehículo de ricinoleato.

La privación de estrógenos es fundamental en el tratamiento de muchas enfermedades benignas o malignas de las mamas y del tracto reproductor. En las mujeres premenopáusicas esto se consigue mediante la ablación de la función ovárica por medios quirúrgicos, radioterapéuticos o médicos; y, en las mujeres posmenopáusicas, mediante el uso de inhibidores de la aromatasa.

Un enfoque alternativo a la retirada de estrógenos consiste en antagonizar los estrógenos con antiestrógenos. Estos son fármacos que se fijan a los receptores de estrógenos (ER) presentes en los núcleos de tejidos que responden a los estrógenos, y que compiten por ellos. Los antiestrógenos convencionales no esteroidales, tales como el tamoxifeno, compiten eficazmente por la fijación a ER pero su eficacia está limitada frecuentemente por el agonismo parcial que ponen de manifiesto, lo que da por resultado un bloqueo incompleto de la actividad que ocurre por mediación de los estrógenos (Furr y Jordan 1984, May y Westley 1987).

El potencial para antiestrógenos no esteroidales que pongan de manifiesto propiedades agonísticas ha impulsado la búsqueda de nuevos compuestos que pudieran fijar ER con alta afinidad sin activar cualquiera de las respuestas hormonales transcripcionales normales y, por consiguiente, manifestaciones de estrógenos. Tales moléculas serían antiestrógenos "puros", diferenciables con claridad de los ligandos semejantes al tamoxifeno y capaces de provocar la ablación completa de los efectos tróficos de los estrógenos. Tales compuestos son denominados Reguladores de Receptores de Estrógenos (Estrogen Receptor-Downregulators) (E.R.D.) La explicación teórica del diseño y ensayo de antiestrógenos puros, nuevos, ha sido descrita por Bowler et al., 1989; Wakeling 1990a, 1990b, 1990c, Wakeling y Bowler, 1987, 1988.

Los análogos esteroidales del estradiol, con una cadena lateral de alquilsulfinilo en la posición 7$\alpha$ proporcionaron los primeros ejemplos de compuestos desprovistos de actividad estrogénica (Bowler et al., 1989). Uno de éstos, el 7$\alpha$-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5-(10)trieno-3,17$\beta$-diol fue seleccionado para llevar a cabo un estudio completo sobre la base de su actividad de antagonista estrogénico puro y de potencia antiestrogénica sensiblemente aumentada sobre la de otros antiestrógenos que se encuentran disponibles. Los descubrimientos y las experiencias clínicas preliminares, *in vitro*, con el 7$\alpha$-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17$\beta$-diol han promovido el interés por el desarrollo del fármaco como agente terapéutico para indicaciones dependientes de estrógenos tales como el cáncer de mama y ciertas afecciones ginecológicas benignas.

Al 7$\alpha$-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil] estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17$\beta$-diol, o ICI 182.780, se le ha asignado la denominación común internacional fulvestrant, que se utiliza en esta memoria en lo sucesivo. Cuando se hace referencia al fulvestrant, se incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables y cualesquiera posibles solvatos de los mismos.

El fulvestrant se fija a ER con una afinidad similar a la del estradiol y bloquea completamente la acción estimuladora del crecimiento del estradiol sobre las células del carcinoma de mama humano, *in vitro*; es más potente y más eficaz que el tamoxifeno a este respecto. El fulvestrant bloquea completamente la acción uterotrófica del estradiol en la rata, el ratón y el mono, y bloquea también la actividad uterotrófica del tamoxifeno.

Debido a que el fulvestrant carece de la actividad estimuladora semejante a la de los estrógenos, que es característica de los antiestrógenos de que se dispone en clínica, tales como el tamoxifeno o el toremifeno, puede ofrecer una actividad terapéutica mejorada que se caracteriza por una regresión tumoral más rápida, completa o de mayor duración; una menor incidencia o velocidad de desarrollo de resistencia al tratamiento; y una reducción de la invasividad tumoral.

En ratas adultas intactas, el fulvestrant consigue la regresión máxima del útero en una dosis que no afecta adversamente a la densidad ósea ni lleva a una secreción aumentada de la gonadotrofina. Si esto fuera cierto también en humanos, estos descubrimientos podrían ser, desde el punto de vista clínico, de suma importancia. La densidad ósea reducida limita la duración del tratamiento ablativo de estrógenos para la endometriosis. El fulvestrant no bloquea los ER hipotalámicos. La ablación de estrógenos ocasiona o exacerba también los rubores con sensación de calor y otros síntomas menopáusicos; el fulvestrant no ocasiona tales efectos debido a que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La solicitud de patente europea No. 0 138 504 describe que ciertos derivados de esteroides son agentes antiestrogénicos eficaces. La descripción incluye información relativa a la preparación de los derivados de esteroides. En particular existe la descripción dentro del Ejemplo 35 del compuesto 7$\alpha$-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil] estra-1,3,5(10)-trieno-3,17$\beta$-diol, cuyo compuesto es citado específicamente en la Reivindicación 4. Se describe también que los compuestos de esta invención pueden ser proporcionados para usar en la forma de una composición farmacéutica que comprende un derivado esteroide de la invención junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable Se establece en ella que la composición puede tener una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

El fulvestrant muestra, al igual que compuestos de base esteroidal, ciertas propiedades físicas que hacen difícil la formulación de estos compuestos. El fulvestrant es una molécula particularmente lipófila, incluso en comparación con otros compuestos esteroidales, y su solubilidad en medios acuosos es sumamente baja, en torno a los 10 $ng.ml^{-1}$ (ésta es una cifra estimada de un soluto en una mezcla de agua/disolvente, dado que no pudieron obtenerse medidas tan bajas como ésta en un soluto en agua solamente).

En la actualidad existen varias formulaciones de esteroides inyectables de cesión prolongada que han sido comercializadas. Comúnmente estas formulaciones emplean un aceite como disolvente y en ellas pueden encontrarse presentes excipientes adicionales. Seguidamente, en la Tabla 1, se describen algunas formulaciones inyectables de cesión prolongada, comercializadas.

En las formulaciones que se indican en la Tabla 1 se emplean varios aceites diferentes para solubilizar el compuesto y se han utilizado excipientes adicionales tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y etanol. Los volúmenes de aceite necesarios para solubilizar el esteroide que constituye el ingrediente activo, son bajos. Una cesión prolongada puede conseguirse para períodos desde 1 a 8 semanas.

TABLA 1

*Inyecciones intramusculares de acción prolongada, a base de aceite*

| Nombre del Producto | Esteroide | Dosis | Tipo | CIA. | Fuente | Aceite | BzBz | BzOH | EtOH | Dosis | Dosific. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SUSTANON 100 | Propionato de testosterona<br>Fenilpropionato de testosterona<br>Isocaproato de testosterona<br>Decanoato de testosterona | 30 mg<br>60 mg<br>60 mg<br>100 mg | Andrógeno | Organon | Comp. hoja datos ABPI 1999 | Cacahuete | | 0,1 ml | | 1 ml | 3 semanas |
| PROLUTION DEPOT | Hexanoato de hidroxiprogesterona | 250 $mgml^{-1}$ | Progestógeno | Schering HC | Comp. hoja datos ABPI 1999 | Ricino | Hasta 46 % | | | 1 ó 2 ml | 1 semana |
| TOCOGESTAN | Enantato de hidroxiprogesterona<br>Progesterona<br>$\alpha$-Tocoferol | 200 mg<br>50 mg<br>250 mg | Progestógeno | Theramax | Dicc. Vidal 1999 | Oleato de etilo | $*$40 % | | | 2 ml | $<$1 semana |
| TROPHOBOLENE | Estrapronicato<br>Undecanoato de nandrolona<br>Heptanoato de hidroxiprogesterona | 1,3 mg<br>50 mg<br>80 mg | Mixto | Theramax | Dicc. Vidal 1997 | Oliva | 45 % | | | 1 ml | 15 a 30 días |

TABLA 1 (Continuación)

| Nombre del Producto | Esteroide | Dosis | Tipo | CIA. | Fuente | Aceite | BzBz | BzOH | EtOH | Dosis | Dosific. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NORISTERAT | Enantoato de noretisterona | 200 mg | Contra-ceptivo | Schering HC | Comp. Hoja datos ABPI 1999 | Ricino | SI | | | 1 ml | 8 semanas |
| BENZO-GYNOESTRYL | Hexahidro-benzoato de estradiol | 5 mg | Estra-diol | Roussel | Dicc. Vidal 1998 | Cacahuete | | | | 1 ml | 1 semana |
| PROGESTERONE -RETARD | Caproato de hidroxi-progesterona | 250 $mgml^{-1}$ | Proges-tógeno | Pharlon | Dicc. Vidal 1999 | Ricino | SI | | | 1 ó 2 ml | 1 semana |
| GRAVIBINAN | 17$\beta$-Valerato de estradiol | 5 $mgml^{-1}$ | Mixto | Schering HC | Dicc. Vidal 1995 | Ricino | SI | | | 1 ó 2 ml | 1 - 2 semanas |
| | Caproato de hidroxi-progesterona | 250 $mgml^{-1}$ | | | | | | | | | |
| PARABOLAN | Trenbolona | 76 mg | Andró-geno | Negma | Dicc. Vidal 1997 | Cacahuete | | 75 mg | 45 mg | 1,5 ml | 2 semanas |
| DELESTROGEN | Valerato de estradiol | 20 $mgml^{-1}$ | Estra-diol | BMS | J.Pharm. Sci (1964) 53(8)891 | Ricino | 78 % | 20 % | 2 % | | |
| | | 40 $mgml^{-1}$ | | | | | 58 % | 40 % | 2 % | | |
| DELALUTIN | 17-Hidroxi-progesterona | 250 $mgml^{-1}$ | Proges-tógeno | DMS | J. Pharm. Sci (1964) 53(8)891 | Ricino | SI | SI | Hasta 2 % | | |

BzBz = benzoato de bencilo; BzoH = alcohol bencílico; EtOH = etanol; Dicc.Vidal = Diccionario Vidal
Los % son p/v y * aproximado, medido directamente a partir de una muestra aislada.

En la patente de EE.UU. n° 5.183.814, Ejemplo 3, se describe una formulación de fulvestrant de inyección, de base oleosa, que comprende 50 mg de fulvestrant, 400 mg de alcohol bencílico y aceite de ricino suficiente para completar el volumen de la solución hasta 1 ml. La fabricación a escala comercial de una formulación tal como la descrita en la patente US 5.183.814 será complicada por la elevada concentración en alcohol. Por tanto, existe la necesidad de rebajar la concentración en alcohol en formulaciones de fulvestrant al tiempo que se impide la precipitación de fulvestrant de la formulación.

La Tabla 2 muestra la solubilidad del fulvestrant en varios disolventes distintos.

TABLA 2

*Solubilidad del fulvestrant*

| Disolvente | Solubilidad ($mg.ml^{-1}$ a 25°C) |
|---|---|
| Agua | 0,001 |
| Aceite de cacahuete | 0,45 |
| Aceite de sésamo | 0,58 |
| Aceite de ricino | ∼20 |
| Miglyol 810 | 3,06 |
| Miglyol 812 | 2,72 |
| Oleato de etilo | 1,25 |
| Benzoato de bencilo | 6,15 |
| Miristato de isopropilo | 0,80 |
| Span 85 (tensioactivo) | 3,79 |
| Etanol | >200 |
| Alcohol bencílico | >200 |

Como puede apreciarse, el fulvestrant es significativamente más soluble en aceite de ricino que en cualquiera de los otros aceites ensayados. La mayor capacidad de solubilización del aceite de ricino para los compuestos esteroidales es conocida y se atribuye al alto número de grupos hidroxi del ácido ricinoleico, que es el constituyente principal de los ácidos grasos de los triglicéridos presentes en el aceite de

ricino - véase (Riffkin et al., J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891).

No obstante, incluso cuando se usa el mejor disolvente a base de aceite, el aceite de ricino, se ha descubierto que no es posible disolver el fulvestrant en un disolvente a base de aceite sólo para conseguir una concentración lo suficientemente alta para administrar a un paciente una inyección de bajo volumen y obtener un grado de cesión terapéuticamente significativo. Para conseguir un grado de cesión terapéuticamente significativo la cantidad de fulvestrant que se necesitaría, requeriría que el volumen de la formulación fuera alto, al menos 10 ml. Este hecho requiere que el doctor ha de inyectar un volumen de formulación excesivamente grande para administrar una dosis lo bastante elevada para el tratamiento terapéutico humano.

Las pautas actuales recomiendan que no se inyecten más de 5 ml de líquido por vía intramuscular en una única inyección. La dosis farmacológicamente activa requerida para una formulación "depósito" de acción prolongada de fulvestrant, es aproximadamente 250 mg. Por tanto, cuando se disuelve sólo en aceite de ricino, el fulvestrant tendría que ser administrado en al menos 10 ml de aceite de ricino.

Puede usarse la adición de disolventes orgánicos en los que el fulvestrant es muy soluble, y que son miscibles con el aceite de ricino, tales como un alcohol. Con la adición de altas concentraciones de un alcohol, pueden conseguirse concentraciones de fulvestrant en una formulación con aceite de ricino, de $> 50$ mg.ml$^{-1}$, proporcionando con ello volúmenes de inyección de $< 5$ ml - véase la Tabla 3 que figura seguidamente. La firma solicitante ha encontrado sorprendentemente que la introducción de un disolvente no acuoso de tipo éster miscible con el aceite de ricino y un alcohol facilita sorprendentemente la solubilización de fulvestrant en una concentración de al menos 50 mg.ml$^{-1}$ -véase la tabla 3 que figura a continuación. El descubrimiento es sorprendente ya que la solubilidad del fulvestrant en disolventes no acuosos de tipo éster - véase la Tabla 2 anterior - es sensiblemente inferior a la solubilidad del fulvestrant en un alcohol. La solubilidad del fulvestrant es también más baja en disolventes no acuosos de tipo éster de lo que es la solubilidad del fulvestrant en aceite de ricino.

Por consiguiente, se presenta como una característica de la invención una formulación farmacéutica que comprende fulvestrant (el fulvestrant está presente, preferiblemente, en una concentración de 3-10 % peso/volumen (p/v), 4-9 % p/v, 4-8 % p/v, 4-7 % p/v, 4-6 % p/v, y, lo más preferiblemente; alrededor de 5 % p/v) en un vehículo de ricinoleato, un disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, y un alcohol farmacéuticamente aceptable, estando dicha formulación adaptada para administración intramuscular y consiguiendo una concentración terapéuticamente significativa de fulvestrant en plasma sanguíneo durante al menos 2 semanas.

Otra característica de la invención es una formulación farmacéutica que comprende fulvestrant, estando dicha formulación adaptada para inyección intramuscular en un ser humano y que es capaz, tras la inyección, de conseguir una concentración de fulvestrant en plasma sanguíneo terapéuticamente significativa durante al menos 2 semanas.

Características adicionales de la invención incluyen una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, un 30 % en peso o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, al menos 1 % en peso de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricinoleato por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato de manera que se prepare una formulación que es capaz, tras la inyección, de conseguir una concentración de fulvestrant en plasma sanguíneo terapéuticamente significativa durante al menos 2 semanas.

Otras características adicionales de la invención incluyen una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant; 35 % (preferiblemente 30 % e idealmente 25 %) o menos, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, al menos 1 % (preferiblemente al menos 5 % o idealmente 10 %), en peso, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable miscible con un vehículo de ricinoleato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato para preparar de este modo una formulación de al menos 45 mg.ml$^{-1}$ de fulvestrant.

Para evitar cualquier duda cuando se utiliza el término % en peso por volumen de formulación para los constituyentes de la formulación, se quiere decir que, dentro de una unidad de volumen de la formulación, estará presente un cierto porcentaje en peso de constituyente. Por ejemplo, un 1 % en peso por volumen de formulación contendrá, dentro de un volumen de 100 ml de formulación, 1 g del constituyente. Para ilustración adicional:

| % en peso de x por volumen de formulación | Peso de x en un 1 ml de formulación |
|---|---|
| 30 % | 300 mg |
| 20 % | 200 mg |
| 10 % | 100 mg |
| 5 % | 50 mg |
| 1 % | 10 mg |

Las formulaciones farmacéuticas de la invención preferidas son, según se ha descrito anteriormente en esta memoria:

1. El volumen total de la formulación es 6 ml ó menos, y la concentración de fulvestrant es al menos 45 $mg.ml^{-1}$.

2. La cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg, o más, y el volumen total de la formulación es 6 ml, o menos.

3. La cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg y el volumen total de la formulación es 5-5,25 ml.

Se aprecia que, en la formulación, puede incluirse un exceso de formulación para permitir que el médico practicante o cuidador sea capaz de suministrar la dosis requerida. Por tanto, cuando se requiera una dosis de 5 ml, se apreciara que también esté presente en la formulación un exceso de hasta 0,25 ml, preferiblemente hasta 0,15 ml. Típicamente, la formulación estará presente en un vial o jeringa pre-rellena, preferiblemente una jeringa pre-rellena, que contiene una dosis unitaria de la formulación como se describe en la presente memoria, siendo éstas características adicionales de la invención.

Las concentraciones preferidas de un alcohol farmacéuticamente aceptable, presente en cualquiera de las formulaciones anteriores, son: al menos 3 % p/v, al menos 5 % p/v, al menos 7 % p/v, al menos 10 % p/v, al menos 11 % p/v, al menos 12 % p/v, al menos 13 % p/v, al menos 14 % p/v, al menos 15 % p/v y, preferiblemente, al menos 16 % p/v. Las concentraciones preferidas de alcohol farmacéuticamente aceptable, presentes en la formulación, son: 28 % p/v o menos, 22 % p/v o menos y 20 % p/v o menos. Los intervalos preferidos de alcohol farmacéuticamente aceptable presentes en cualquiera de las formulaciones anteriores se seleccionan de cualquier valor mínimo o máximo descrito anteriormente, y son, preferiblemente: 3-35 % p/v, 4-35 % p/v, 5-35 % p/v, 5-32 % p/v, 7-32 % p/v, 10-30 % p/v, 12-28 % p/v, 15-25 % p/v, 17-23 % p/v, 18-22 % p/v e idealmente 19-21 % p/v.

El alcohol farmacéuticamente aceptable puede consistir en un alcohol o en una mezcla de dos o más alcoholes, preferiblemente una mezcla de dos alcoholes. Los alcoholes farmacéuticamente aceptables preferidos para administrar por vía parenteral, son el etanol, el alcohol bencílico o una mezcla de ambos, el etanol y el alcohol bencílico; preferiblemente el etanol y el alcohol bencílico se encuentran presentes en la formulación en las mismas cantidades p/v. Preferiblemente, el alcohol de la formulación contiene 10 % p/v de etanol y 10 % p/v de alcohol bencílico.

El disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, puede estar constituido por uno o una mezcla de dos o más disolventes no acuosos de tipo éster farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sólo uno. Un disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, preferido para administración parenteral, se selecciona entre benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, o una mezcla de cualquiera de ellos.

El vehículo de ricinoleato debería estar presente en la formulación preferiblemente en una proporción de al menos 30 % en peso por volumen de la formulación, idealmente al menos 40 % o al menos 50 % en peso por volumen de formulación.

Ha de entenderse por los expertos en la materia, que el alcohol farmacéuticamente aceptable ha de tener una calidad tal que pueda cumplir las especificaciones de las farmacopeas (tales como las descritas en la farmacopea de EE.UU., la farmacopea Británica, la farmacopea Europea y la farmacopea Japonesa) y que, según éstas, contendrá algo de agua y posiblemente otros disolventes orgánicos. Por ejemplo, el

etanol descrito en la farmacopea de EE.UU. contiene no menos del 94,9 % en volumen y no más del 96,0 % en volumen, de etanol, medido a 15,56°C. El alcohol deshidratado de la farmacopea de EE.UU. contiene no menos del 99,5 % en volumen, de etanol, medido a 15,56°C.

Las concentraciones preferidas del disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, presente en cualquiera de las formulaciones anteriores, son: al menos 5 % p/v, al menos 8 % p/v, al menos 10 % p/v, al menos 11 % p/v, al menos 12 % p/v, al menos 13 % p/v, al menos 15 % p/v, al menos 16 % p/v, al menos 17 % p/v, al menos 18 % p/v, al menos 19 % p/v y al menos 20 % p/v. Las concentraciones preferidas del disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, son: 60 % p/v o menos, 50 % p/v o menos, 45 % p/v ó menos, 40 % p/v o menos, 35 % p/v o menos, 30 % p/v o menos y 25 % p/v o menos. Una concentración preferida es 15 % p/v. Los intervalos preferidos de disolventes no acuosos de tipo éster farmacéuticamente aceptables presentes en cualquiera de las formulaciones anteriores se seleccionan de cualquier valor mínimo o máximo descrito anteriormente, y son; preferiblemente: 5-60 % p/v, 7-55 % p/v, 8-50 % p/v, 10-50 % p/v, 10-45 % p/v, 10-40 % p/v, 10-35 % p/v, 10-30 % p/v, 10-25 % p/v, 12-25 % p/v, 12-22 % p/v, 12-20 % p/v, 12-18 % p/v, 13-17 % p/v, e idealmente 14-16 % p/v. Preferiblemente, el disolvente de tipo éster es benzoato de bencilo, lo más preferiblemente a alrededor de 15 % p/v.

Ha de entenderse por los expertos en la materia que el disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, ha de tener una calidad tal que cumpla las especificaciones de las farmacopeas (tales como las descritas en las farmacopeas de EE.UU., Británica, Europea y Japonesa).

Las combinaciones preferidas de alcohol farmacéuticamente aceptable y disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable en la formulación se establecen a continuación:

| Alcohol farmacéuticamente aceptable (% p/v) | Ester no acuoso farmacéuticamente aceptable (% p/v) |
|---|---|
| 10-30. | 5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40,10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17 e idealmente 14-16. |
| 17-23. | 5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17 e idealmente 14-16. |
| 3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22 e idealmente 19-21. | 10-35. |
| 3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22 e idealmente 19-21. | 12-18. |
| Etanol y alcohol bencílico, lo más preferiblemente cada uno a alrededor de 10 %. | Benzoato de bencilo, lo más preferiblemente a alrededor de 15 %. |

Mediante el uso de la expresión “vehículo de ricinoleato” se significa un aceite que tiene una proporción (al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ó 95 % p/v) de su composición en forma de triglicéridos del ácido ricinoleico. El vehículo de ricinoleato puede ser un aceite sintético, o es, convenientemente, aceite de ricino, idealmente según las especificaciones de las farmacopeas, como se ha descrito anteriormente.

Se ha encontrado sorprendentemente que las formulaciones de la invención anteriores proporcionan, después de inyección intramuscular, una cesión satisfactoria de fulvestrant a lo largo de un período de tiempo prolongado.

Este descubrimiento es, sin duda, sorprendente por las razones siguientes:

1. Han sido ensayadas por la firma solicitante inyecciones intramusculares de fulvestrant en forma de

una suspensión acuosa. Se ha encontrado una fuerte irritación local del tejido en el sitio de la inyección así como un perfil de cesión pobre. Se opina que la irritación/inflamación del tejido era debida a la presencia de fulvestrant en forma de partículas sólidas. El perfil de la cesión parecía estar determinado por la extensión de la inflamación/irritación presente en el sitio de la inyección y ésta era variable y difícil de regular. Asimismo, el grado de cesión del fulvestrant no era lo suficientemente elevado para ser clínicamente significativa.

2. Los descubrimientos procedentes de estudios llevados a cabo utilizando alcohol bencílico marcado con $C^{14}$ muestran que éste se disipa rápidamente desde el sitio de la inyección y es separado del cuerpo dentro de las 24 horas siguientes a la administración.

Sería de esperar que el etanol se disipara al menos tan rápida, si no más rápidamente, desde el sitio de inyección.

Es sabido que el benzoato de bencilo es metabolizado por conjugación con glicina formando ácido hipúrico por el hígado humano y es excretado en la orina - Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 32ª edición página 1103, y, por tanto, es poco probable que el benzoato de bencilo, cuando se emplea, esté presente en el sitio de la inyección durante el total del período de cesión prolongada.

Se ha descubierto que a pesar de la rápida eliminación de los excipientes de solubilización adicionales, es decir, el alcohol y el disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, desde el vehículo de formulación y el sitio de la inyección después de inyectar la formulación, puede conseguirse todavía mediante la formulación de la invención, una cesión prolongada en niveles terapéuticamente significativos de fulvestrant, a lo largo de un período prolongado.

Mediante el uso de la expresión “niveles terapéuticamente significativos” se entiende que se consiguen en el paciente concentraciones en el plasma sanguíneo de al menos 2,5 $ng.ml^{-1}$, idealmente al menos 3 $ng.ml^{-1}$, al menos 8,5 $ng.ml^{-1}$, y hasta 12 $ng.ml^{-1}$ de fulvestrant. Preferiblemente los niveles en el plasma sanguíneo deben ser menores que 15 ng.ml

Mediante el uso de la expresión “cesión prolongada” se significa que se consiguen al menos dos semanas, al menos tres semanas, y, preferiblemente, al menos cuatro semanas de cesión continua de fulvestrant. En una característica preferida, se consigue cesión prolongada durante 36 días Preferiblemente, se consigue la cesión prolongada de fulvestrant durante al menos 2 - 5 semanas, y más preferiblemente durante los siguientes períodos (en semanas): 2,5-5, 2,5-4, 3-4, 3,5-4 y lo más preferiblemente, durante, al menos, alrededor de 4 semanas.

Se entenderá que el médico practicante quiera administrar la inyección intramuscular como una dosis dividida, es decir, que una formulación de 5 ml sea administrada secuencialmente en dos inyecciones separadas de 2,5 ml, siendo ésta una característica adicional de la invención.

De la simple solubilización de fulvestrant en una formulación líquida a base de aceite, no puede predecirse un buen perfil de cesión o ausencia de precipitación del fármaco después de inyectar, en el sitio de la inyección.

La Tabla 3 muestra la solubilidad del fulvestrant en un vehículo de aceite de ricino que contiene adicionalmente los alcoholes etanol y alcohol bencílico, con o sin benzoato de bencilo. Los resultados ponen de manifiesto claramente el efecto positivo del benzoato de bencilo sobre la solubilidad del fulvestrant en aceite de ricino, a pesar de tener el fulvestrant una solubilidad en benzoato de bencilo inferior a la que tiene tanto en alcohol como en aceite de ricino.

TABLA 3

*Efecto del benzoato de bencilo sobre la solubilidad del fulvestrant en aceite de ricino a 25° C*

| | % p/v | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Etanol (96 %) | 5 | 5 | 10 | 10 | 10 | 10 | 15 | 15 |
| Alcohol bencílico | 5 | 5 | 5 | 5 | 10 | 10 | 15 | 15 |
| Benzoato de bencilo | | 15 | | 15 | | 15 | | 15 |
| Aceite de ricino | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 | hasta 100 |
| Solubilidad del fulvestrant [mg.ml$^{-1}$] | 27 | 36 | 46 | 54 | 45 | 65 | 76 | 102 |

La Tabla 4 que figura a continuación muestra la solubilidad del fulvestrant en una serie de formulaciones de base oleosa que contienen las mismas cantidades de alcohol y de benzoato de bencilo, pero en las que se ha cambiado el aceite. Los datos muestran también la solubilidad del fulvestrant después de separar los alcoholes.

TABLA 4

*Comparaciones de la solubilidad del fulvestrant en formulaciones de base oleosa*

| Formulación[(a)] | Solubilidad del fulvestrant mg.ml$^{-1}$ a 25°C. Vehículo completo | Vehículo menos alcohol |
|---|---|---|
| A base de aceite de ricino | 81,2 | 12,6 |
| A base de Miglyol 812-N | 86,8 | 1,7 |
| A base de aceite de semilla de sésamo/aceite de ricino (1:1) | 70,1 | 4,4 |
| A base de aceite de semilla de sésamo | 45,7 | 0,7 |
| A base de aceite de cacahuete | 40,2 | <0,2 |

[(a)] *Vehículo completo*: Las formulaciones comprendían etanol [96 %] (10 %), alcohol bencílico (10 %) y benzoato de bencilo (15 %) y se completaron hasta el volumen previsto con el aceite establecido. Se añadió fulvestrant en exceso a cada mezcla de disolventes y se determinó la solubilidad.

*Efecto de la formulación sobre la precipitación del fulvestrant en el sitio de la inyección*

| Formulación[a] | Días 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 30 | 51 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Formulación F1 a base de aceite de ricino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Formulación F2 a base de Miglyol 812-N | ++[b] | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | 0 |
| Formulación F3 a base de aceite de semilla de sésamo/ aceite de ricino | +[c] | ++ | ++ | +++ | ++ | + | + |

0, +, ++, +++ = Grado de precipitación (No detectado, Ligero, Moderado, Grande).

[a] Las formulaciones comprendían fulvestrant (5 %), etanol [96 %] (10 %), alcohol bencílico (10 %) y benzoato de bencilo (15 %) y se completaron hasta el volumen previsto con el aceite establecido.

[b] Principalmente cristales grandes de forma acicular.

[c] Agujas pequeñas y/o agrupamientos de cristales.

Se determinó la precipitación del fulvestrant y el perfil de cesión con las formulaciones anteriores en un estudio *in vivo* realizado en conejos.

La Figura 1 muestra el perfil de cesión *in vivo* de las cuatro formulaciones de la segunda parte de la Tabla 4 y muestra el efecto del componente de aceite fijo sobre el perfil plasmático del fulvestrant a lo largo de los cinco días que siguen a la administración al conejo por vía intramuscular (los resultados están normalizados a 50 mg por 3 kg; media dada; número de animales por punto de tiempo = 8, muestras de plasma analizadas para determinar el contenido de fulvestrant usando detección por lc-ms/ms después de extracción con disolvente). Como puede apreciarse, la formulación con aceite de ricino mostró un perfil de cesión particularmente uniforme sin evidencia de precipitación del fulvestrant en el sitio de la inyección.

Por tanto la firma solicitante presenta como una característica adicional de la invención una formulación farmacéutica de cesión prolongada, adaptada para inyección intramuscular, que comprende fulvestrant; 35 % (preferiblemente 30 % o idealmente 25 %) o menos, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, al menos 1 % (preferiblemente al menos 5 % o idealmente 10 %) en peso de un disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, miscible con un vehículo de ricinoleato, por volumen de formulación, y cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, tomando en cuenta la adición de cualesquiera otros excipientes opcionales, farmacéuticamente aceptables, para preparar de este modo una formulación de al menos 45 $mg.ml^{-1}$ de fulvestrant.

Una característica adicional de la invención es una formulación farmacéutica, adaptada para inyección intramuscular, según se definió anteriormente, para uso en terapia médica.

Otra característica adicional de la invención es un método para tratar enfermedades benignas o malignas de las mamas o del tracto reproductor, preferiblemente para tratar cáncer de mama, mediante administración por inyección intramuscular a un humano necesitado de tal tratamiento una formulación farmacéutica a base de un vehículo de ricinoleato de cesión prolongada que comprende al menos 45 $mgml^{-1}$ de fulvestrant; 35 % (preferiblemente 30 % o idealmente 25 %) en peso, o menos, por volumen de formulación, de un alcohol farmacéuticamente aceptable, al menos 1 % (preferiblemente al menos 5 % o idealmente 10 %) en peso de un disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricinoleato, por volumen de formulación.

Se administra preferiblemente 5 ml de la inyección intramuscular.

Otra característica adicional de la invención es la utilización de fulvestrant en la preparación de una formulación farmacéutica según se ha descrito anteriormente en esta memoria, para el tratamiento de una enfermedad benigna o maligna de las mamas o del tracto reproductor, preferiblemente para el tra-

tamiento de cáncer de mama.

Pueden ser utilizados excipientes adicionales, comúnmente utilizados en el campo de la formulación, incluyendo, por ejemplo, un agente conservante antioxidante, un colorante o un tensioactivo. Un excipiente opcional preferido es un tensioactivo.

Como se ha descrito anteriormente, el fulvestrant es útil en el tratamiento de indicaciones dependientes de estrógenos tales como el cáncer de mama, y afecciones ginecológicas tales como la endometriosis.

Además del fulvestrant otro tipo similar de molécula se encuentra actualmente bajo investigación clínica. El SH-646 (11$\beta$-fluoro-7$\alpha$-(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17$\beta$-diol) es también comúnmente considerado un compuesto con el mismo modo de acción que el fulvestrant y posee una estructura química muy similar. Se cree que el compuesto posee también propiedades físicas similares a las del fulvestrant y por tanto, la presente invención tendrá también aplicación con este compuesto.

Una característica adicional de la invención es una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende 11$\beta$-fluoro-7$\alpha$-(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil) estra-1,3,5(10)-trieno-3,17$\beta$-diol; 35 % en peso o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, al menos 1 % en peso de un disolvente no acuoso de tipo éster, farmacéuticamente aceptable, miscible dentro de un vehículo de ricinoleato por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, de manera que se prepare una formulación de, al menos, 45 $mgml^{-1}$ de 11-$\beta$fluoro-7$\alpha$-(14,14,15,15,15-pentafluoro-6-metil-10-tia-6-azapentadecil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17$\beta$-diol.

Características adicionales de la invención son,: aquellas tales como se describieron anteriormente, pero en las cuales el SH-646 es sustituido por fulvestrant.

Ejemplo de formulación

Se mezcla fulvestrant con alcohol y alcohol bencílico y se agita hasta que está completamente disuelto. Se añade benzoato de bencilo, se completa la solución con aceite de ricino hasta el peso final establecido y se agita (por conveniencia, se usa el peso en vez del volumen utilizando la relación de peso a volumen). La solución a granel se cubre con nitrógeno. La solución se esteriliza por filtración usando uno o dos filtros de 0,2 $\mu$m de porosidad. El filtrado estéril se mantiene bajo nitrógeno y se llena en condiciones asépticas en recipientes primarios lavados y despirogenados, estériles, por ejemplo viales o jeringuillas previamente llenadas. Se incluye un exceso en el envase primario para facilitar la obtención del volumen de la dosis. Los envases primarios se cubren con nitrógeno estéril antes de cerrar herméticamente, en condiciones asépticas.

*Véase también el diagrama de flujo del proceso que figura seguidamente*

Las cantidades de cada uno de los componentes de la formulación se escogen según la especificación de la formulación requerida. Anteriormente se han descrito ejemplos. Por ejemplo, se añaden cantidades de cada uno de los componentes para preparar una formulación que contiene

10 %, peso en volumen, de alcohol bencílico

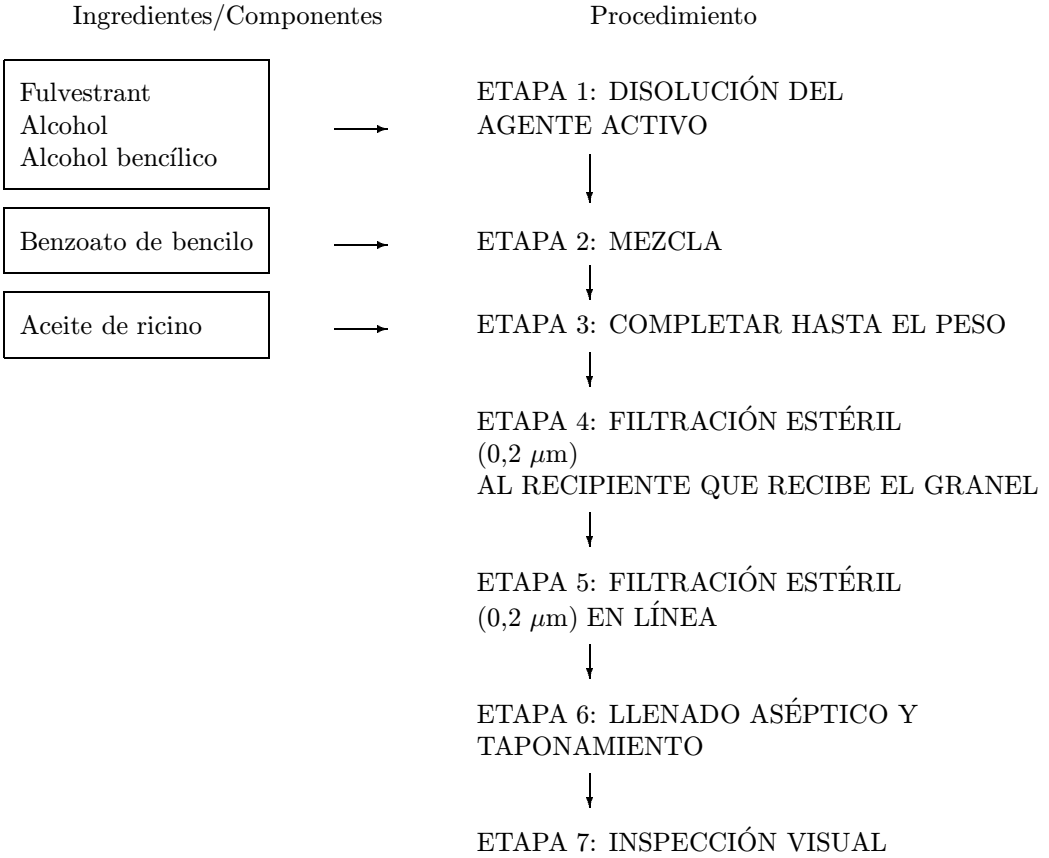
10 %, peso en volumen, de etanol

15 %, peso en volumen, de benzoato de bencilo

250 mg de fulvestrant por cada 5 ml de formulación terminada

y la cantidad restante como aceite de ricino.

*Diagrama de flujo de la fabricación*




**Referencias bibliográficas**

1. **Bowler** J, **Lilley** TJ, **Pittam** JD, **Wakeling** AE. *Novel steroidal pure antioestrogens.* Steroids 989; 5471-99.

2. **Wakeling** AE. *Novel pure antioestrogens: mode of action and therapeutic prospects*. American New York Academy Science 1990a; 595;348-56.

3. **Wakeling** AE. *Steroidal pure antioestrogens.* In Lippman Dickson R, compiladores. *Regulatory mechanisms in breast cancer.* Boston: Kluwer Academic, 1990b:239-57.

4. **Wakeling** AE. *Therapeutic potential of pure antioestrogens in the treatment of breast cancer*. Journal Steroid Biochemistry 1990c; 37:771-5.

5. **Wakeling** AE, **Bowler** J. *Steroidal pure antioestrogens.* Journal Endocrinology 1987; 112:R7-10.

6. **Wakeling** AE, **Bowler** J. *Biology and mode of action pure antioestrogens.* Journal Steroid Biochemistry 1988; 3:141-7.

**Listado del significado de símbolos en la Figura**

T: Tiempo (días).
F: Fulvestrant (ng por ml plasma)
F1: Formulación F(aceite de ricino)
F2: Miglyol 812-N
F3: Aceite de ricino/aceite de sésamo 1:1

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 30 % o menos, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, al menos 1 % en peso de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricinoleato, por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, para preparar de este modo una formulación de al menos 45 $mgml^{-1}$ de fulvestrant.

2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene 25 % p/v, o menos, de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene 20 % p/v, o menos, de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

4. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene 15-25 % p/v de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

5. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene 17-23 % p/v de un alcohol farmacéuticamente aceptable.

6. Una formulación farmacéutica según cualquiera de, las reivindicaciones 1 a 5, que contiene 60 % p/v, o menos de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

7. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 50 % p/v, o menos, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

8. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 45 % p/v, o menos, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

9. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 40 % p/v, o menos, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

10. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 35 % p/v, o menos, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

11. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 30 % p/v, o menos, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

12. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 25 % p/v, o menos, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

13. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 10-25 % p/v de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

14. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que contiene 12-18 % p/v de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable.

15. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 15-25 %, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, 10-25 %, en peso, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricinoleato, por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, para reparar de este modo una formulación de al menos 45 $mgml^{-1}$ de fulvestrant.

16. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular según la reivindicación 15, que comprende, fulvestrant, 17-23 %, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, 12-18 %, en peso, de un disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricinoleato, por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, para preparar de este modo una formulación de al menos 45 $mgml^{-1}$ de fulvestrant.

17. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el alcohol farmacéuticamente aceptable es una mezcla de etanol y alcohol bencílico.

18. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que el disol-

vente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable se selecciona entre benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, o una mezcla de cualquiera de ellos.

19. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que el disolvente no acuoso de tipo éster farmacéuticamente aceptable es el benzoato de bencilo.

20. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular, que comprende fulvestrant, 15-25 %, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, 10-25 %, en peso, de benzoato de bencilo en un vehículo de ricinoleato por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, para preparar de este modo una formulación de al menos 45 $mgml^{-1}$ de fulvestrant.

21. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 20 adaptada para inyección intramuscular, que comprende fulvestrant, 17-23 %, en peso, de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, 12-18 %, en peso, de benzoato de bencilo en un vehículo de ricinoleato por volumen de formulación, y una cantidad suficiente de un vehículo de ricinoleato, para preparar de este modo una, formulación de al menos $45mgml^{-1}$ de fulvestrant.

22. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 20 ó 21, en la que el alcohol farmacéuticamente aceptable es una mezcla de etanol y alcohol bencílico.

23. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 22, en la que el etanol y el alcohol bencílico se encuentran presentes alrededor del mismo % en peso por volumen de formulación.

24. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que el volumen total de la formulación es 6 ml, o menos, y la concentración de fulvestrant es al menos 45 $mgml^{-1}$.

25. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg, o más, y el volumen total de la formulación es 6 ml, o menos.

26. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 25, en la que la cantidad total de fulvestrant en la formulación es 250 mg, o más, y el volumen total de la formulación es 5 a 5,25 ml.

27. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que el alcohol farmacéuticamente aceptable es una mezcla de 10 % en peso de etanol por volumen de formulación, 10 % en peso de alcohol bencílico por volumen de formulación, y la formulación contiene 15 % en peso de benzoato de bencilo por volumen de formulación, y el vehículo de ricinoleato es aceite de ricino.

28. Una formulación farmacéutica adaptada para inyección intramuscular, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para uso en terapia médica.

29. El uso de fulvestrant en la preparación de una formulación farmacéutica, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para el tratamiento de una enfermedad benigna o maligna de las mamas o del tracto reproductor.

30. Una jeringa o vial que contiene una formulación, farmacéutica según se define en la reivindicación 27.

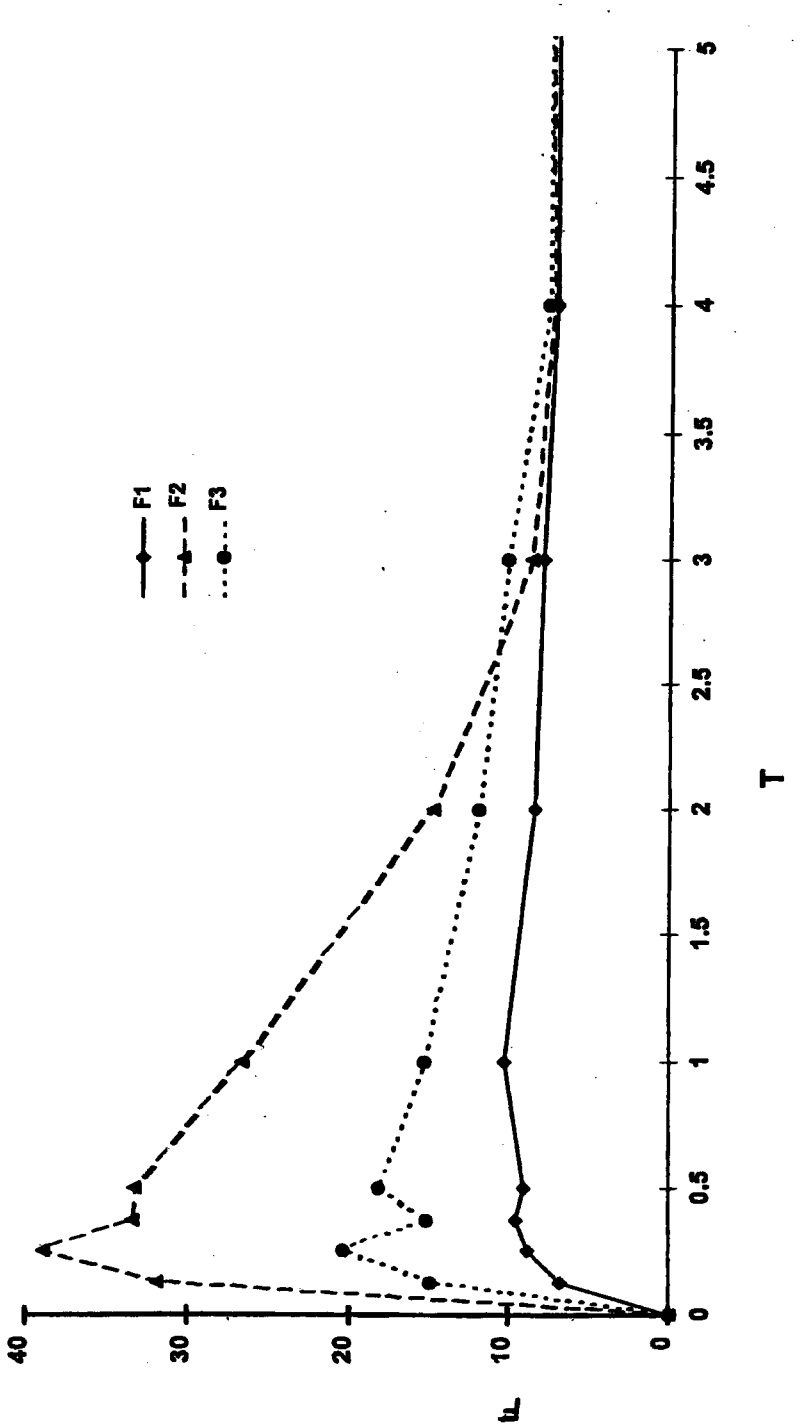



Figura 1

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 186 517

(21) N.° solicitud: 200100057

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **10.01.2001**

(32) Fecha de prioridad: **10.01.2000**
**12.04.2000**

# INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl.**[7]**:** A61K 31/565, 47/14, 47/44, A61P 35/00

## DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|---|---|---|
| A | GB 1207571 A (TAKEDA YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 07.10.1970, todo el documento. | 1-22 |
| A | WO 9721440 A (ZENECA LIMITED) 19.06.1997, todo el documento. | 1-22 |
| A | US 5183814 A (DUKES) 02.02.1993, columna 4, líneas 43-65; columna 6, líneas 9-26; ejemplo 3. | 1-22 |

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

[×] para todas las reivindicaciones

[ ] para las reivindicaciones n°:

| Fecha de realización del informe | Examinador | Página |
|---|---|---|
| 26.03.2003 | N. Vera Gutiérrez | 1/1 |