

**SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT**  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 696 260 A5**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/565** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 47/00** (2006.01)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENT-SCHRIFT**

(21) Gesuchsnummer: 00029/01

(73) Inhaber:  
AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje (SE)

(22) Anmeldedatum: 10.01.2001

(30) Priorität: 10.01.2000 GB 0000313.7  
12.04.2000 GB 0008837.7

(72) Erfinder:  
John Raymond Evans, Cheshire GB-SK10 4TG (GB)  
Rosalind Ursula Grundy, Cheshire GB-SK10 4TG (GB)

(24) Patent erteilt: 15.03.2007

(74) Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG Patentanwälte,  
Holbeinstrasse 36-38  
4051 Basel (CH)

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.03.2007

(54) **Fulvestrant Formulierung.**

(57) Die Erfindung betrifft eine neue, zur Verabreichung durch Injektion angepasste, pharmazeutische Formulierung mit anhaltender Freisetzung, enthaltend die Verbindung  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol, insbesondere eine zur Verabreichung durch Injektion angepasste Formulierung, enthaltend die Verbindung  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol in Lösung in einem Ricinoleat-Vehiculum, das zusätzlich mindestens einen Alkohol und ein nicht-wässriges, im Ricinoleat-Vehiculum mischbares Ester-Lösungsmittel umfasst.

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine neue, zur Verabreichung durch Injektion angepasste, pharmazeutische Formulierung mit anhaltender Freisetzung (Depotformulierung), enthaltend die Verbindung  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfanyl)nonyl]östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol, insbesondere eine zur Verabreichung durch Injektion angepasste Formulierung, enthaltend die Verbindung  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfanyl)nonyl]östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol in Lösung in einem Ricinoleat-Vehiculum, das zusätzlich mindestens einen Alkohol und ein nicht-wässriges, im Ricinoleat-Vehiculum mischbares Ester-Lösungsmittel umfasst.

**[0002]** Östrogenentzug hat für die Behandlung vieler benignen und malignen Erkrankungen der Brust und des Fortpflanzungstrakts grundlegende Bedeutung. In der Prämenopause der Frau wird dies erreicht durch Entfernung der Ovarialfunktionen mittels chirurgischer, radiotherapeutischer oder medikamentöser Massnahmen und in der Postmenopause durch Verwendung von Aromatase-Inhibitoren.

**[0003]** Eine alternative Methode des Östrogenentzugs besteht darin, Östrogene mittels Anti-Östrogenen zu antagonisieren. Letztere sind Arzneimittel, die an in den Kernen des auf Östrogen ansprechenden Gewebes vorhandene Östrogenrezeptoren (ER) binden und um diese konkurrieren. Herkömmliche nicht-steroidale Anti-Östrogene wie Tamoxifen konkurrieren in effizienter Weise um ER-Bindungen, aber ihre Wirksamkeit ist oft durch den partiellen Agonismus, den sie entfalten, begrenzt, woraus eine unvollständigen Blockade der Östrogen-vermittelten Aktivität resultiert (Furr und Jordan 1984, May und Westley 1987).

**[0004]** Das Potential nicht-steroidaler Anti-Östrogene zur Entfaltung agonistischer Eigenschaften löste eine Suche nach neuen Verbindungen aus, die mit hoher Affinität ER binden, ohne irgendeine der normalen Transkriptionshormonreaktionen und der sich daraus ergebenden Manifestationen der Östrogene zu aktivieren. Solche Moleküle wären «reine» Anti-öströgene, die sich von Tamoxifen-ähnlichen Liganden klar unterscheiden und imstande sind, eine vollständige Aufhebung der trophischen Wirkungen von Östrogenen hervorzurufen. Solche Verbindungen werden als Östrogenrezeptorhemmer (Estrogen Receptor-Downregulators, E.R.D.) bezeichnet. Die Grundprinzipien für die Entwicklung und Erprobung neuer, reiner Antiöströgene wurden beschrieben in: Bowler et al. 1989, Wakeling 1990a, 1990b, 1990c; Wakeling und Bowler 1987, 1988.

**[0005]** Steroidale Analoge von Östradiol mit einer Alkylsulfanyl-Seitenkette in  $7\alpha$ -Stellung waren die ersten Beispiele von Verbindungen ohne Östrogene Wirkung (Bowler et al. 1989). Eine dieser Verbindungen,  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfanyl)nonyl]östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol, wurde aufgrund ihrer reinen Östrogen-antagonistischen Wirkung und ihrer gegenüber anderen verfügbaren Antiöstrogenen signifikant erhöhten antiöstrogenen Wirksamkeit für gründliche Studien ausgewählt. Die in vitro-Ergebnisse und erste klinische Erfahrungen mit  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfanyl)nonyl]östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol haben das Interesse an der Entwicklung des Arzneimittels als therapeutisches Mittel bei östrogen-abhängigen Indikationen wie Brustkrebs und gewissen benignen gynäkologischen Befunden gefördert.

**[0006]**  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfanyl)nonyl]-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol, oder ICI 182780, wurde der internationale Freiname Fulvestrant zugeordnet, der nachfolgend verwendet wird. Bezugnahmen auf Fulvestrant schliessen im Rahmen der vorliegenden Erfindung pharmazeutisch annehmbare Salze davon und irgendwelche mögliche Solvate beider mit ein.

**[0007]** Fulvestrant bindet an ER mit einer Affinität, die mit jener von Östradiol vergleichbar ist, und blockiert in vitro die wachstumsstimulierende Wirkung von Östradiol auf menschliche Brustkrebszellen vollständig; es ist in dieser Hinsicht wirksamer und effektiver als Tamoxifen. Fulvestrant blockiert die uterotrophische Wirkung von Östradiol in Ratten, Mäusen und Affen vollständig und blockiert ebenfalls die uterotrophische Wirkung von Tamoxifen.

**[0008]** Weil Fulvestrant keine der Östrogen-ähnlichen stimulierenden Wirkungen besitzt, die für die klinisch verfügbaren Anti-Östrogene wie Tamoxifen oder Toremifen charakteristisch sind, kann es eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit bieten, gekennzeichnet durch raschere, vollständigere oder länger anhaltende Tumorregression, eine geringere Inzidenz oder Geschwindigkeit der Entwicklung von Resistenz gegen die Behandlung und eine Reduktion der Tumorinvasivität.

**[0009]** An intakten erwachsenen Ratten erreicht Fulvestrant eine maximale Regression des Uterus bei einer Dosis, die die Dichte der Knochen nicht nachteilig beeinflusst und nicht zu erhöhter Gonadotropinsekretion führt. Falls auch beim Menschen zutreffend, könnten diese Ergebnisse klinisch von extremer Bedeutung sein. Verminderte Knochendichte begrenzt die Dauer einer Östrogen-entfernenden Behandlung bei Endometriose. Fulvestrant blockiert die ER des Hypothalamus nicht. Östrogenentfernung verursacht oder verstärkt auch Wallungen und andere Symptome der Menopause; Fulvestrant verursacht keine solchen Effekte, weil es die Blut-Gehirn-Barriere nicht überquert.

**[0010]** Die europäische Patentanmeldung Nr. 0 138 504 offenbart, dass gewisse Steroidderivate wirksame antiöstrogene Mittel sind. Von der Offenbarung mit umfasst sind Informationen über die Herstellung der Steroidderivate. Insbesondere enthält Beispiel 35 eine Offenbarung der Verbindung  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfanyl)nonyl] östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol, die in Anspruch 4 spezifisch genannt ist. Es wird auch offenbart, dass die Verbindungen jener Erfindung zur Anwendung in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend ein Steroidderivat der Erfindung zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, bereitgestellt werden können. Es wird dort festgestellt, dass die Zusammensetzung in einer zur oralen oder parenteralen Verabreichung geeigneten Form vorliegen kann.

**[0011]** Fulvestrant zeigt, zusammen mit anderen auf einer Steroidstruktur basierenden Verbindungen, gewisse physikalische Eigenschaften, die die Formulierung der Verbindungen schwierig macht. Fulvestrant ist ein besonders lipophiles Molekül, selbst im Vergleich mit anderen steroidal Verbindungen, und seine Löslichkeit in Wasser ist extrem niedrig und liegt um etwa  $10 \text{ ngml}^{-1}$  (dies ist eine Schätzung aufgrund von in einem Wasser/Lösungsmittel-Gemisch gelösten Stoff, da eine Messung bei so niedrigen Werten an gelöstem Stoff in Wasser allein nicht bewerkstelligt werden konnte).

**[0012]** Zurzeit existiert eine Anzahl injizierbarer Depotformulierungen von Steroiden, die kommerzialisiert wurden. Gewöhnlich wird in diesen Formulierungen Öl als Lösungsmittel verwendet, und es können weitere Exzipientien vorhanden sein. Einige kommerzialisierte injizierbare Depotformulierungen sind nachfolgend in Tabelle 1 beschrieben.

**[0013]** In den Formulierungen gemäss Tabelle 1 wird eine Anzahl verschiedener Öle verwendet, um die Verbindung zu solubilisieren, und es wurden zusätzliche Exzipientien wie Benzylbenzoat, Benzylalkohol und Ethanol verwendet. Die zur Solubilisierung des Steroidwirkstoffes benötigten Volumina an Öl sind niedrig. Verlängerte Freisetzung ist erreichbar für Zeiträume von 1 bis 8 Wochen.

Tabelle 1 - ÖLBASIERTE LANGWIRKENDE INTRAMUSKULÄRE INJEKTIONEN

<u>PRODUKTNAME</u>	<u>STEROID</u>	<u>DOSIS</u>	<u>TYP</u>	<u>KONK.</u>	<u>QUELLE</u>	<u>OL</u>	<u>BzBz</u>	<u>BzOH</u>	<u>EtOH</u>	<u>DOSIS</u>	<u>DOSIERUNG</u>
SUSTANON 100	Testosteron- propionat	30mg	Androgen	Organon	ABPI Data Sheet Comp.1999	Arachis	0,1 ml			1ml	3 Wochen
	Testosteron- phenylpropionat	60mg									
	Testosteron- isocaproat	60mg									
	Testosteron- decanoat	100mg									
	Hydroxyproge- steronhexanoat	250mgml <sup>-1</sup>	Proge- stogen	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp.1999	Rizinus	bis zu 46%			1 oder 2ml	1 Woche
TOCOGESTAN	Hydroxyproge- steronenantat	200mg	Proge- stogen	Theramax	Dict.Vital 1999	Ethyl- oleat	*40%			2ml	< 1Woche
	Progesteron α-Tocopherol	50mg 250mg									
	Estrapronicat Nandrolon- undecanoat	1,3mg 50mg	Gemischt	Theramax	Dict.Vidal 1997	Olive	45%			1ml	15 bis 30 Tage
TROPHOBOLINE	Hydroxyproge- steronheptanoat	80mg									
	Norethindron- önanthoat	200mg	Verhu- tungs- mittel	Schering HC	ABPI Data Sheet Comp.1999	Rizinus	JA			1ml	8 Wochen
BENZO- GYNOESTRYL	Ostradiolhexa- hydrobenzoat	5mg	Ostra- diol	Roussel	Dict.Vidal 1998	Arachis				1ml	1 Woche
	Hydroxyproge- steroncaproat	250mgml <sup>-1</sup>	Proge- stogen	Pharlon	Dict.Vidal 1999	Rizinus	JA			1 oder 2ml	1 Woche

[0015]

<u>PRODUKTNAME</u>	<u>STEROID</u>	<u>DOSIS</u>	<u>TYP</u>	<u>KONK.</u>	<u>QUELLE</u>	<u>OL</u>	<u>BzBz</u>	<u>BzOH</u>	<u>EtOH</u>	<u>DOSIS</u>	<u>DOSIERUNG</u>
GRAVIBINAN	Östradiol-17-β- valerat Hydroxyproge- steroncaproat	5mgml <sup>-1</sup> 250mgml <sup>-1</sup>	Gemischt	Schering HC	Dict.Vidal 1995	Rizinus	JA			1 oder 2ml	1-2 Wochen
PARABOLAN	Trenbolon	76mg	Androgen	Negma	Dict.Vidal 1997	Arachis		75mg	45mg	1,5ml	2 Wochen
DELESTROGEN	Östradiol- valerat	20mgml <sup>-1</sup> 40mgml <sup>-1</sup>	Östra- diol	BMS	J.Pharm. Sci.(1964) 53(8) 891	Rizinus	78% 58%	20% 40%	2% 2%		
DELALUTIN	17-Hydroxypro- gesteron	250mgml <sup>-1</sup>	Proge- stogen	DMS	J.Pharm. Sci.(1964) 53(8) 891	Rizinus	JA	JA	bis zu 2%		

BzBz = Benzylbenzoat BzOH = Benzylalkohol EtOH = Ethanol Dict.Vidal = Dictionnaire Vidal  
%-Angaben sind Gew./Vol. und \* ist Näherungswert, direkt an einer Einzelprobe gemessen

**[0016]** In Beispiel 3 der US-Patentschrift 5 183 814 ist eine ölbasierte Injektionsformulierung von Fulvestrant beschrieben, die 50 mg Fulvestrant, 400 mg Benzylalkohol und genügend Rizinusöl umfasst, um die Lösung auf ein Volumen von 1 ml zu ergänzen. Die Herstellung einer Formulierung, wie in US-Patentschrift 5 183 814 beschrieben, im kommerziellen Massstab wird durch die hohe Alkoholkonzentration erschwert. Es besteht daher ein Bedürfnis, die Alkoholkonzentration in Fulvestrant-Formulierungen zu senken und dennoch die Ausfällung von Fulvestrant aus der Formulierung zu verhindern.

**[0017]** Tabelle 2 zeigt die Löslichkeit von Fulvestrant in einer Anzahl verschiedener Lösungsmittel.

**Tabelle 2 – LÖSLICHKEIT VON FULVESTRANT**

**[0018]**

Lösungsmittel	Löslichkeit (mgml <sup>-1</sup> bei 25°C)
Wasser	0,001
Arachisöl	0,45
Sesamöl	0,58
Rizinusöl	20
Miglyol 810	3,06
Miglyol 812	2,72
Ethyloleat	1,25
Benzylbenzoat	6,15
Isopropylmyristat	0,80
Span 85 (oberflächenaktiver Stoff)	3,79
Ethanol	> 200
Benzylalkohol	> 200

**[0019]** Wie ersichtlich, ist Fulvestrant in Rizinusöl signifikant besser löslich als in irgendeinem der anderen getesteten Öle. Die grössere Solvatisierungsfähigkeit von Rizinusöl für steroidale Verbindungen ist bekannt und wird der hohen Anzahl Hydroxygruppen der Ricinolsäure zugeschrieben, die der Hauptbestandteil der Fettsäuren in den im Rizinusöl vorhandenen Triglyceriden ist (vgl. Riffkin et al. J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891).

**[0020]** Es wurde jedoch gefunden, dass es selbst bei Verwendung des besten ölbasierten Lösungsmittels, Rizinusöl, nicht möglich ist, Fulvestrant in einem ölbasierten Lösungsmittel allein so zu lösen, dass bei Verabreichung an einen Patienten mittels einer niedervolumigen Injektion eine genügend hohe Konzentration und eine therapeutisch signifikante Freisetzungsgeschwindigkeit erreicht wird. Um eine therapeutisch signifikante Freisetzungsgeschwindigkeit zu erreichen, würde die benötigte Fulvestrantmenge erfordern, dass das Volumen der Formulierung gross ist und mindestens 10 ml beträgt. Dies verlangt vom Arzt das Injizieren eines übermässig grossen Volumens der Formulierung, um eine für die Therapie am Menschen signifikant genügend hohe Dosis zu verabreichen.

**[0021]** Richtlinien empfehlen zurzeit, dass nicht mehr als 5 ml Flüssigkeit mittels einer einzigen Injektion intramuskulär injiziert wird. Pharmakologisch wirksame Dosen, die für eine 1 Monat lang wirkende Depotformulierung von Fulvestrant erforderlich sind, betragen um etwa 250 mg. Wenn nur in Rizinusöl gelöst, müsste Fulvestrant daher in mindestens 10 ml Rizinusöl verabreicht werden.

**[0022]** Organische Lösungsmittel, in denen Fulvestrant frei löslich ist und die mit Rizinusöl mischbar sind, wie ein Alkohol, können als Zusatz verwendet werden. Mit der Zugabe hoher Konzentrationen eines Alkohols sind Konzentrationen von > 50 ngml<sup>-1</sup> an Fulvestrant in Rizinusöl-Formulierungen erreichbar, wodurch sich Injektionsvolumina < 5 ml ergeben (vgl. nachfolgende Tabelle 3). Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Einführung eines nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels, das in Rizinusöl mischbar ist, und eines Alkohols überraschenderweise die Solubilisierung von Fulvestrant in Konzentrationen von mindestens 50 mgml<sup>-1</sup> erleichtert (vgl. Tabelle 3). Dieses Ergebnis ist überraschend, weil die Löslichkeit von Fulvestrant in nicht-wässrigen Ester-Lösungsmitteln (vgl. obige Tabelle 2) wesentlich niedriger ist als die Löslichkeit von Fulvestrant in einem Alkohol. Die Löslichkeit von Fulvestrant ist in nicht-wässrigen Ester-Lösungsmitteln auch niedriger als die Löslichkeit von Fulvestrant in Rizinusöl.

**[0023]** Gegenstand der Erfindung ist daher eine zur intramuskulären Injektion angepasste pharmazeutische Formulierung, umfassend Fulvestrant (30% und idealerweise 25%) oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols

als Gewicht pro Volumen der Formulierung, mindestens 1% (vorzugsweise mindestens 5% oder idealerweise 10%) eines pharmazeutisch annehmbaren, nicht-wässrigen, in einem Ricinoleat-Vehiculum mischbaren Ester-Lösungsmittels als Gewicht pro Volumen der Formulierung und eine ausreichende Menge eines Ricinoleat-Vehiculums, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

**[0024]** Um Zweifel bei der Verwendung des Begriffs «% Gewicht pro Volumen Formulierung» für die Bestandteile der Formulierung auszuschliessen, wird festgestellt, dass damit gemeint ist, dass in einem Einheitsvolumens der Formulierung ein gewisser Prozentsatz des Bestandteils, bezogen auf dessen Gewicht, vorliegt und z.B. eine Formulierung mit 1% Gewicht/Volumen in einem 100 ml-Volumen der Formulierung 1 g des Bestandteils enthält. Zur weiteren Veranschaulichung:

**[0025]**

% an x in Gewicht pro Volumen der Formulierung	Gewicht von x in 1 ml der Formulierung
30%	300 mg
20%	200 mg
10%	100 mg
5%	50 mg
1%	10 mg

**[0026]** Bevorzugt sind pharmazeutische Formulierungen, wie oben beschrieben, worin Folgendes gilt:

1. Das Gesamtvolumen der Formulierung beträgt 6 ml oder weniger und die Konzentration an Fulvestrant mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$ .
2. Die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung beträgt 250 mg oder mehr und das Gesamtvolumen der Formulierung 6 ml oder weniger.
3. Die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung beträgt 250 mg und das Gesamtvolumen der Formulierung 5–5,25 ml.

**[0027]** In die Formulierung kann mit Vorteil ein Überschuss an Formulierung einbezogen sein, um dem behandelnden Arzt oder Pflegepersonal die Abgabe der erforderlichen Dosis zu ermöglichen. Wenn eine 5 ml-Dosis erforderlich ist, kann daher in der Formulierung mit Vorteil ein Überschuss von bis zu 0,25 ml, vorzugsweise bis zu 0,15 ml, vorliegen. Typischerweise wird die Formulierung in einer Ampulle oder einer vorgefüllten Spritze, vorzugsweise einer vorgefüllten Spritze, präsentiert, enthaltend eine Einheitsdosis der Formulierung, wie hierin beschrieben, was einen weiteren Aspekt der Erfindung darstellt.

**[0028]** Bevorzugte Konzentrationen an pharmazeutisch annehmbarem Alkohol in den obigen Formulierungen sind die folgenden: mindestens 3% Gew./Vol., mindestens 5% Gew./Vol., mindestens 7% Gew./Vol., mindestens 10% Gew./Vol., mindestens 11% Gew./Vol., mindestens 12% Gew./Vol., mindestens 13% Gew./Vol., mindestens 14% Gew./Vol., mindestens 15% Gew./Vol. und insbesondere mindestens 16% Gew./Vol. Bevorzugte maximale Konzentrationen an pharmazeutisch annehmbarem Alkohol in den Formulierungen sind: 28% Gew./Vol. oder weniger, 22% Gew./Vol. oder weniger und 20% Gew./Vol. oder weniger. Bevorzugte Bereiche für den pharmazeutisch annehmbaren Alkohol in irgendeiner der obigen der Formulierungen sind aus irgendeinem der oben beschriebenen Minimal- oder Maximalwerte ausgewählt und betragen vorzugsweise: 3–35% Gew./Vol., 4–35% Gew./Vol., 5–35% Gew./Vol., 5–32% Gew./Vol., 7–32% Gew./Vol., 10–30% Gew./Vol., 12–28% Gew./Vol., 15–25% Gew./Vol., 17–23% Gew./Vol., 18–22% Gew./Vol. und idealerweise 19–21% Gew./Vol.

**[0029]** Der pharmazeutisch annehmbare Alkohol kann aus einem Alkohol oder einem Gemisch von zwei oder mehreren Alkoholen, vorzugsweise einem Gemisch von zwei Alkoholen, bestehen. Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Alkohole zur parenteralen Verabreichung sind Ethanol, Benzylalkohol oder ein Gemisch von Ethanol und Benzylalkohol, wobei der Ethanol und der Benzylalkohol in der Formulierung vorzugsweise in gleichen Gew./Vol.-Mengen vorhanden sein können. Vorzugsweise enthält die Formulierung 10% Gew./Vol. Ethanol und 10% Gew./Vol. Benzylalkohol.

**[0030]** Das pharmazeutisch annehmbare nicht-wässrige Ester-Lösungsmittel kann aus einem einzigen oder einem Gemisch von zwei oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren nichtwässrigen Ester-Lösungsmitteln, vorzugsweise nur aus einem einzigen, bestehen. Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare nicht-wässrige Ester-Lösungsmittel zur parenteralen Verabreichung sind ausgewählt aus Benzylbenzoat, Ethyloleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder einem Gemisch irgendwelcher dieser Verbindungen.

**[0031]** Das Ricinoleat-Vehiculum sollte in der Formulierung vorzugsweise in einem Anteil von mindestens 30% Gewicht pro Volumen der Formulierung, idealerweise mindestens 40% oder mindestens 50% Gewicht pro Volumen der Formulierung vorliegen.

**[0032]** Es versteht sich für den Fachmann, dass der pharmazeutisch annehmbare Alkohol eine Qualität aufweist, die die Standards der Pharmakopöen (wie beispielsweise in den US-, britischen, europäischen und japanischen Pharmakopöen beschrieben) erfüllt, und als solcher etwas Wasser und möglicherweise andere organische Lösungsmittel enthält; zum Beispiel enthält Ethanol gemäss US-Pharmakopöe nicht weniger als 94,9 Vol.-% und nicht mehr als 96,0 Vol.-% Ethanol,

## CH 696 260 A5

gemessen bei 15,56°C. Wasserfreier Alkohol enthält gemäss US-Pharmakopöe nicht weniger als 99,5 Vol.-% Ethanol, gemessen bei 15,56°C.

**[0033]** Bevorzugte Konzentrationen des pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels in den obigen Formulierungen sind: mindestens 5% Gew./Vol., mindestens 8% Gew./Vol., mindestens 10% Gew./Vol., mindestens 11% Gew./Vol., mindestens 12% Gew./Vol., mindestens 13% Gew./Vol., mindestens 15% Gew./Vol., mindestens 16% Gew./Vol., mindestens 17% Gew./Vol., mindestens 18% Gew./Vol., mindestens 19% Gew./Vol. und mindestens 20% Gew./Vol. Bevorzugte maximale Konzentrationen des pharmazeutisch annehmbaren nichtwässrigen Ester-Lösungsmittels betragen: 60% Gew./Vol. oder weniger, 50% Gew./Vol. oder weniger, 45% Gew./Vol. oder weniger, 40% Gew./Vol. oder weniger, 35% Gew./Vol. oder weniger, 30% Gew./Vol. oder weniger und 25% Gew./Vol. oder weniger. Eine bevorzugte Konzentration beträgt 15% Gew./Vol. Bevorzugte Bereiche für das pharmazeutisch annehmbare nicht-wässrige Ester-Lösungsmittel in irgendeiner der obigen Formulierungen sind aus irgendeinem der oben beschriebenen Minimal- oder Maximalwerte ausgewählt und betragen vorzugsweise: 5–60% Gew./Vol., 7–55% Gew./Vol., 8–50% Gew./Vol., 10–50% Gew./Vol., 10–45% Gew./Vol., 10–40% Gew./Vol., 10–35% Gew./Vol., 10–30% Gew./Vol., 10–25% Gew./Vol., 12–25% Gew./Vol., 12–22% Gew./Vol., 12–20% Gew./Vol., 12–18% Gew./Vol., 13–17% Gew./Vol. und idealerweise 14–16% Gew./Vol. Vorzugsweise ist das Ester-Lösungsmittel Benzylbenzoat, besonders bevorzugt in etwa 15% Gew./Vol.

**[0034]** Es versteht sich für den Fachmann, dass das pharmazeutisch annehmbare nicht-wässrige Ester-Lösungsmittel eine Qualität aufweist, die die Standards der Pharmakopöen (wie beispielsweise in den US-, britischen, europäischen und japanischen Pharmakopöen beschrieben) erfüllt.

**[0035]** Bevorzugte Kombinationen von pharmazeutisch annehmbarem Alkohol und pharmazeutisch annehmbarem nicht-wässrigem Ester-Lösungsmittel in der Formulierung sind nachfolgend dargestellt:

pharmazeutisch annehmbarer Alkohol (% Gew./Vol.)	pharmazeutisch annehmbarer nicht-wässriger Ester (% Gew./Vol.)
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 und idealerweise 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 und idealerweise 14–16
3–35, 4–35, 5–35, 5–32, 7–32, 10–30, 12–28, 15–25, 17–23, 18–22 und idealerweise 19–21	10–35
3–35, 4–35, 5–35, 5–32, 7–32, 10–30, 12–28, 15–25, 17–23, 18–22 und idealerweise 19–21	12–18
Ethanol und Benzylalkohol, besonders bevorzugt zu je etwa 10%	Benzylbenzoat, besonders bevorzugt zu etwa 15%

**[0036]** Der Begriff Ricinoleat-Vehiculum bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Öl, das als einen Anteil (mindestens 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% oder 95% Gew./Vol.) seiner Zusammensetzung Triglyceride von Ricinolsäure aufweist. Das Ricinoleat-Vehiculum kann ein synthetisches Öl oder zweckmässigerweise Rizinusöl sein, idealerweise solches entsprechend den Standards der Pharmakopöen, wie oben beschrieben.

**[0037]** Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die obigen, erfindungsgemässen Formulierungen nach intramuskulärer Injektion eine befriedigende Freisetzung von Fulvestrant über einen längeren Zeitraum ergeben.

**[0038]** Dieser Befund ist aus folgenden Gründen in der Tat überraschend:

1. Vom Anmelder wurden früher intramuskuläre Injektionen von Fulvestrant in Form wässriger Suspensionen getestet. Dabei wurden ausgedehnte lokale Gewebeerirritation an der Injektionsstelle sowie ein ungenügendes Freisetzungsprofil festgestellt. Es wird vermutet, dass die Gewebeerirritation/Entzündung auf das Vorliegen von Fulvestrant in Form fester Teilchen zurückzuführen war. Das Freisetzungsprofil schien durch den Grad der Entzündung/Irritation an der Injektionsstelle bestimmt zu sein, und es war variabel und schwer kontrollierbar. Auch war die Freisetzungsrate an Fulvestrant nicht genügend hoch, um klinisch signifikant zu sein.

2. Die Ergebnisse von Studien mit <sup>14</sup>C-markiertem Benzylalkohol zeigen, dass er rasch von der Injektionsstelle weg dissipiert und innert 24 Stunden nach Verabreichung aus dem Körper ausgeschieden wird.

**[0039]** Es wäre zu erwarten, dass Ethanol mindestens so rasch, wenn nicht rascher, von der Injektionsstelle weg dissipiert.

**[0040]** Es ist bekannt, dass Benzylbenzoat durch Konjugation mit Glycin unter Bildung von Hippursäure in der menschlichen Leber metabolisiert und im Urin ausgeschieden wird (Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 32. Ausgabe, Seite



1103), und es ist daher unwahrscheinlich, dass Benzylbenzoat, falls verwendet, während der gesamten verlängerten Freisetzungsperiode an der Injektionsstelle vorliegt.

**[0041]** Es wurde gefunden, dass mit der erfindungsgemässen Formulierung trotz der raschen Elimination der zusätzlichen löslich machenden Exzipientien, d.h. des Alkohols und des pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels, aus dem Formulierungsträger und von der Injektionsstelle nach Injizieren der Formulierung dennoch eine verlängerte Freisetzung bei therapeutisch signifikanten Fulvestrant-Spiegeln über einen längeren Zeitraum erreicht werden kann.

**[0042]** Der Begriff «therapeutisch signifikante Spiegel» bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung, dass im Patienten Blutplasmakonzentrationen von mindestens  $2,5 \text{ ngml}^{-1}$ , idealerweise mindestens  $3 \text{ ngml}^{-1}$ , mindestens  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  und bis zu  $12 \text{ ngml}^{-1}$  an Fulvestrant erreicht werden. Vorzugsweise sollten die Blutplasmaspiegel weniger als  $15 \text{ ngml}^{-1}$  betragen.

**[0043]** Der Begriff «verlängerte Freisetzung» bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung, dass eine kontinuierliche Freisetzung von Fulvestrant über mindestens zwei Wochen, mindestens drei Wochen und vorzugsweise mindestens vier Wochen erreicht wird. Gemäss einem bevorzugten Aspekt wird eine verlängerte Freisetzung über 36 Tage erreicht. Vorzugsweise erfolgt verlängerte Freisetzung von Fulvestrant während mindestens 2–5 Wochen, besonders bevorzugt während der folgenden Zeiträume (Wochen) 2,5–5, 2,5–4, 3–4, 3,5–4 und ganz besonders bevorzugt während mindestens etwa 4 Wochen.

**[0044]** Es versteht sich, dass der behandelnde Arzt allenfalls die intramuskuläre Injektion in Teildosen zu verabreichen wünscht, d.h. eine 5-ml-Formulierung wird aufeinanderfolgend in zwei separaten Injektionen von 2,5 ml verabreicht, was einen weiteren Aspekt der Erfindung darstellt.

**[0045]** Blosses Solubilisieren von Fulvestrant in einer ölbasierten flüssigen Formulierung erlaubt keine Voraussagen hinsichtlich eines guten Freisetzungsprofils oder der Vermeidung einer Ausfällung des Medikamentes an der Injektionsstelle nach Injektion.

**[0046]** Tabelle 3 zeigt die Löslichkeit von Fulvestrant in einem Rizinusöl-Vehiculum, das zusätzlich die Alkohole Ethanol und Benzylalkohol mit oder ohne Benzylbenzoat enthält. Die Ergebnisse zeigen klar den positiven Effekt von Benzylbenzoat auf die Löslichkeit von Fulvestrant in Rizinusöl, obwohl Fulvestrant in Benzylbenzoat eine geringere Löslichkeit hat als in Alkohol oder Rizinusöl.

Tabelle 3WIRKUNG VON BENZYLBenZOAT AUF DIE LÖSLICHKEIT VON FULVESTRANT IN RIZINUSÖL BEI 25 °C

	% Gew./Vol.									
Ethanol (96%)	5	5	10	10	10	10	10	10	15	15
Benzylalkohol	5	5	5	5	10	10	10	10	15	15
Benzylbenzoat		15		15		15		15		15
Rizinusöl	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100	auf 100
Löslichkeit von Fulvestrant [mgml <sup>-1</sup> ]	27	36	46	54	45	65	76	65	76	102

**[0048]** Die folgende Tabelle 4 zeigt die Löslichkeit von Fulvestrant in einer Reihe ölbasierter Formulierungen, die die gleichen Mengen an Alkohol und Benzylbenzoat enthalten, in denen aber das Öl geändert wurde. Die Daten zeigen auch die Löslichkeit von Fulvestrant nach Entfernung der Alkohole.

**Tabelle 4**

**[0049]** Löslichkeitsvergleiche von Fulvestrant in ölbasierten Formulierungen mit und ohne Alkohole

Formulierung <sup>a</sup> , basierend auf	Löslichkeit von Fulvestrant in mgml <sup>-1</sup> bei 25°C	
	vollständiges Vehiculum	Vehiculum ohne Alkohole
Rizinusöl	81,2	12,6
Miglyol 812-N	86,8	1,7
Sesamöl/Rizinusöl (1:1)	70,1	4,4
Sesamöl	45,7	0,7
Arachisöl	40,2	< 0,2

<sup>a</sup> Vollständiges Vehiculum: Die Formulierungen umfassten 96%igen Ethanol (10%), Benzylalkohol (10%) und Benzylbenzoat (15%), ergänzt zu 100% mit dem genannten Öl. Zu jedem Lösungsmittelgemisch wurde ein Überschuss an Fulvestrant zugegeben und die Löslichkeit bestimmt.

**Einfluss der Formulierung auf Ausfällung von Fulvestrant an der Injektionsstelle**

**[0050]**

Formulierung <sup>a</sup>	Tage							
	2	3	4	7	10	30	51	
Formulierung F1, basierend auf Rizinusöl	0	0	0	0	0	0	0	
Formulierung F2, basierend auf Miglyol 812-N	++ <sup>b</sup>	+++	+++	+++	+++	++	0	
Formulierung F3, basierend auf Sesamöl/Rizinusöl	+ <sup>c</sup>	++	++	+++	++	+	+	

0, +, ++, +++ = Grad der Ausfällung (keine beobachtet, schwach, mässig, stark)

<sup>a</sup> Die Formulierungen umfassten Fulvestrant (5%), 96%igen Ethanol (10%), Benzylalkohol (10%) und Benzylbenzoat (15%), ergänzt zu 100% mit dem angegebenen Öl.

<sup>b</sup> Hauptsächlich grosse nadelförmige Kristalle

<sup>c</sup> Kleine Nadeln und/oder Kristallbündel.

**[0051]** Die Ausfällung von Fulvestrant und das Freisetzungsprofil wurden mit den obigen Formulierungen in einer in vivo-Studie an Kaninchen bestimmt.

**[0052]** Fig. 1 zeigt das Freisetzungsprofil der drei Formulierungen gemäss dem zweiten Teil der Tabelle 4 in vivo, und sie zeigt den Einfluss der feststehenden Ölkomponente auf das Plasmaprofil von Fulvestrant über fünf Tage im Anschluss an die intramuskuläre Verabreichung an Kaninchen (Daten auf 50 mg pro 3 kg normiert; Mittelwert angegeben; Anzahl Tiere pro Zeitpunkt = 8; Bestimmung der Plasmaproben auf Fulvestrant-Gehalt mittels LC-MS/MS-Nachweis im Anschluss an Lösungsmittelextraktion). Wie ersichtlich, zeigte die Rizinusöl-Formulierung ein besonders gleichmässiges Freisetzungsprofil ohne Anzeichen einer Ausfällung von Fulvestrant an der Injektionsstelle.

**[0053]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft daher eine zur intramuskulären Injektion angepasste pharmazeutische Formulierung mit verlängerter Freisetzung, umfassend Fulvestrant (30% oder idealerweise 25%) oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols als Gewicht pro Volumen der Formulierung, mindestens 1% (vorzugsweise mindestens 5% oder idealerweise 10%) eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen, in einem Ricinoleat-Vehiculum mischbaren Ester-Lösungsmittels als Gewicht pro Volumen der Formulierung und eine ausreichende Menge eines Ricinoleat-Vehiculums, unter Berücksichtigung der Zugabe irgendwelcher weiterer, optionaler, pharmazeutisch annehmbarer Exzipientien, um eine Formulierung mit mindestens 45 mgml<sup>-1</sup> Fulvestrant herzustellen.

**[0054]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine für die intramuskuläre Injektion angepasste pharmazeutische Formulierung, wie oben definiert, zur Verwendung in medizinischer Therapie.

**[0055]** Beschrieben wird eine Methode zur Behandlung benigner oder maligner Erkrankungen der Brust oder des Fortpflanzungstraktes, vorzugsweise zur Behandlung von Brustkrebs, indem man einem eine solche Behandlung benötigen-

den Menschen mittels intramuskulärer Injektion eine auf einem Ricinoleat-Vehiculum basierende pharmazeutische Formulierung mit verlängerter Freisetzung verabreicht, umfassend mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant, 35% (vorzugsweise 30% oder idealerweise 25%) oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols als Gewicht pro Volumen der Formulierung, mindestens 1% (vorzugsweise mindestens 5% oder idealerweise 10%) eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen, in einem Ricinoleat-Vehiculum mischbaren Ester-Lösungsmittels als Gewicht pro Volumen der Formulierung.

**[0056]** Vorzugsweise werden 5 ml der intramuskulären Injektion verabreicht.

**[0057]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von Fulvestrant zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung, wie hievor beschrieben, zur Behandlung benigner oder maligner Erkrankungen der Brust oder des Fortpflanzungstraktes, vorzugsweise zur Behandlung von Brustkrebs.

**[0058]** Es können zusätzliche, in der Galenik üblicherweise eingesetzte Exzipientien, einschliesslich beispielsweise ein Antioxidans-Konservierungsmittel, ein Farbstoff oder ein oberflächenaktiver Stoff, verwendet werden. Vorzugsweise kann das optionale Exzipiens ein oberflächenaktiver Stoff sein.

**[0059]** Wie oben beschrieben, ist Fulvestrant zur Behandlung östrogenabhängiger Indikationen wie Brustkrebs und gynäkologischer Befunde wie Endometriose verwendbar.

#### **Formulierungsbeispiel**

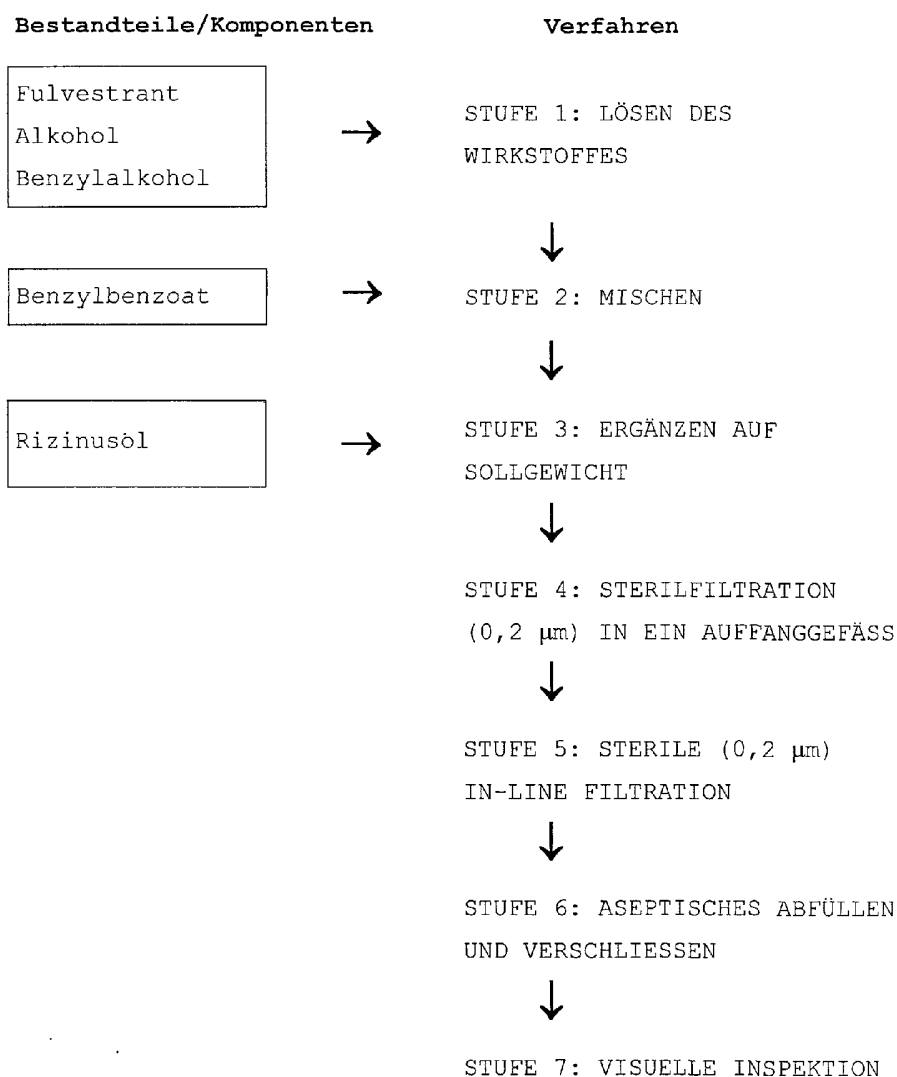
**[0060]** Fulvestrant wird mit Alkohol und Benzylalkohol gemischt und unter Rühren vollständig gelöst. Benzylbenzoat wird zugesetzt und die Lösung mit Rizinusöl auf das Endgewicht ergänzt und gerührt (bequemerweise wird unter Verwendung des Verhältnisses von Gewicht zu Volumen mit Gewichten statt mit Volumina gearbeitet). Die Lösung wird mit Stickstoff überschichtet. Die Lösung wird durch Filtration unter Verwendung von einem oder zwei Filtern mit einer Porosität von  $0,2 \mu\text{m}$  sterilisiert. Das sterile Filtrat wird unter einer Stickstoff-Schicht gehalten, wenn es unter aseptischen Bedingungen in gewaschene und von Pyrogenen befreite, sterile Primärbehälter, z.B. Ampullen oder vorgefüllte Spritzen, abgefüllt wird. In die Primärpackung wird ein Überschuss abgefüllt, um die Entnahme des Dosisvolumens zu erleichtern. Die Primärpackungen werden vor dem aseptischen Verschliessen mit sterilem Stickstoff überschichtet.

#### **Vgl. auch das unten dargestellte Verfahrensflussdiagramm**

**[0061]** Die Mengen aller Komponenten der Formulierung werden gemäss den verlangten Formulierungsspezifikationen gewählt; Beispiele sind oben beschrieben. Beispielsweise werden Mengen jeder Komponente zugegeben, um eine Formulierung herzustellen, die 10% Gew./Vol. Benzylalkohol, 10% Gew./Vol. Ethanol, 15% Gew./Vol. Benzylbenzoat, 250 mg Fulvestrant pro 5 ml der fertigen Formulierung und die restliche Menge als Rizinusöl enthält.

[0062]

FLUSSDIAGRAMM ZUM HERSTELLUNGSVERFAHREN



**Literatur:**

[0063]

1. Bowler J, Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE. Novel steroidal pure antioestrogens. *Steroids* 1989; 54:71-99.
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 M, Dickson R, Herausgeber. *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 of pure antioestrogens. *Journal Steroid Biochemistry* 1988; 3: 141-7.

### Patentansprüche

1. Zur intramuskulären Injektion angepasste pharmazeutische Formulierung, umfassend Fulvestrant, 30% oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols als Gewicht pro Volumen der Formulierung, mindestens 1% eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen in einem Ricinoleat-Vehiculum mischbaren Ester-Lösungsmittels als Gewicht pro Volumen der Formulierung und eine ausreichende Menge eines Ricinoleat-Vehiculums, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.
2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend 25% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols.
3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend 20% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols.
4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend 60% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, enthaltend 50% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, enthaltend 45% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, enthaltend 40% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, enthaltend 35% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, enthaltend 30% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
10. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, enthaltend 25% Gew./Vol. oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren nicht-wässrigen Ester-Lösungsmittels.
11. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin der pharmazeutisch annehmbare Alkohol ein Gemisch von Ethanol und Benzylalkohol ist.
12. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin das pharmazeutisch annehmbare nicht-wässrige Ester-Lösungsmittel aus Benzylbenzoat, Ethyloleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Gemischen davon ausgewählt ist.
13. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das pharmazeutisch annehmbare nicht-wässrige Ester-Lösungsmittel Benzylbenzoat ist.
14. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin das Gesamtvolumen der Formulierung 6 ml oder weniger und die Fulvestrant-Konzentration mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  betragen.
15. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung 250 mg oder mehr und das Gesamtvolumen der Formulierung 6 ml oder weniger betragen.
16. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 15, worin die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung 250 mg und das Gesamtvolumen der Formulierung 5 bis 5,25 ml betragen.
17. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin der pharmazeutisch annehmbare Alkohol ein Gemisch von 10% Ethanol als Gewicht pro Volumen der Formulierung und 10% Benzylalkohol als Gewicht pro Volumen der Formulierung ist und worin 15% Benzylbenzoat als Gewicht pro Volumen der Formulierung vorliegen und das Ricinoleat-Vehiculum Rizinusöl ist.
18. Zur intramuskulären Injektion angepasste pharmazeutische Formulierung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 17, definiert, bestimmt für die medizinische Therapie.
19. Verwendung von Fulvestrant zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 17 definiert, zur Behandlung benignen oder malignen Erkrankungen der Brust oder des Fortpflanzungstraktes.

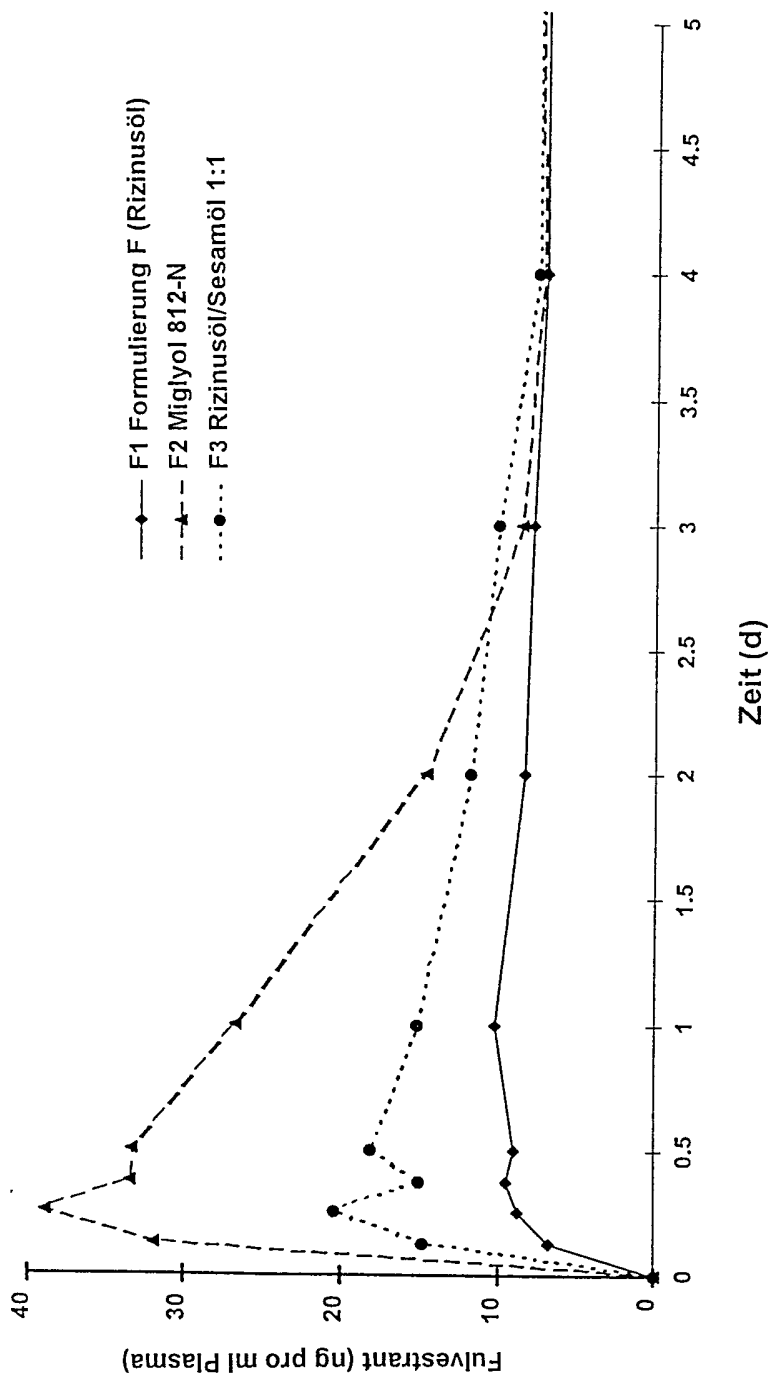


Fig. 1