(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 900 171**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2019 PCT/EP2019/065318**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2019 WO19238740**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2019 E 19733972 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.10.2021 EP 3746047**

(54) Título: **Composición inyectable**

(30) Prioridad:

12.06.2018 EP 18382413

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2022

(73) Titular/es:

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. (100.0%)
C/ Julián Camarillo 35
28037 Madrid, ES

(72) Inventor/es:

FRANCO RODRÍGUEZ, GUILLERMO y
GUTIERRO ADURIZ, IBON

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Composición inyectable

Campo y objeto de la invención

La presente solicitud de patente se refiere a composiciones útiles en tratamientos contra el cáncer.

En particular, la presente invención se refiere al uso de una composición de letrozol adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA) para administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,1-2 miligramos al día.

Antecedentes

Sin duda, se necesitan desarrollar tratamientos contra el cáncer, no solo nuevas entidades moleculares, sino también productos farmacológicos para mejorar la calidad de vida de las pacientes. En este sentido, el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada supone un avance, ya que estas permiten reducir la dosis total administrada, aumentar la duración de cada dosis y el número de administraciones y crear de ese modo un impacto positivo sobre el estado emocional de la paciente.

En este sentido, en la presente invención, los principios activos letrozol y anastrozol se han seleccionado como medicamentos candidatos para este tipo de formulación de liberación prolongada porque son los principios activos de primera línea en el tratamiento posquirúrgico de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para los receptores hormonales, para las que no hay ninguna terapia alternativa aparte de la administración diaria de un comprimido.

El letrozol (4,4'-(1H,2,4-triazol-1-il)metil)dibenzonitrilo) y el anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilen]bis(2-metilpropanonitrilo)) pertenecen a una clase de fármacos denominada inhibidores no esteroideos de la aromatasa y su mecanismo de acción consiste en reducir la cantidad de estrógeno en el cuerpo. Este efecto puede ralentizar o detener el crecimiento de muchos tipos de células productoras de cáncer en la mama que necesitan estrógeno para crecer.

Actualmente no hay ninguna formulación de letrozol en el mercado con la capacidad de controlar la liberación del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. El medicamento letrozol actualmente solo está disponible actualmente en forma de comprimidos para administración diaria por vía oral (Femara®).

En el tratamiento del cáncer de mama, al igual que en el tratamiento del cáncer en general, el estado fisiológico de la paciente es muy importante; por lo tanto, el desarrollo de una formulación trimestral de letrozol y/o anastrozol significa una mejora considerable en su calidad de vida, reduciendo el impacto que se produciría como consecuencia del tratamiento diario. A su vez, los reconocimientos médicos que se llevan a cabo durante la supervisión de la enfermedad normalmente se realizan a los 3 y 6 meses durante los primeros años, por lo que la administración de la formulación podría coincidir con las consultas al médico.

Un razonamiento similar ha conducido a la aparición en el mercado de formulaciones tales como Zoladex®, un implante preformado de goserelina para aplicación subcutánea trimestral para el tratamiento del carcinoma de próstata, e Implanon®, un implante preformado de etonogestrel usado como anticonceptivo. Sin embargo, estos implantes preformados presentan una serie de desventajas que incluyen:

- la preparación de los implantes mediante extrusión requiere el uso de temperaturas altas, que pueden causar la degradación del principio activo y la generación de impurezas potencialmente tóxicas;

- homogeneidad baja del producto obtenido cuando incluye principios activos en dosis bajas;

- necesidad de intervenciones quirúrgicas para la implantación o inyección del implante usando agujas de diámetro grande.

También es posible encontrar en la bibliografía algunas publicaciones sobre composiciones implantables de letrozol y/o anastrozol tales como las siguientes:

Por ejemplo, el documento WO 2008/041245 describe composiciones implantables que comprenden un amplio abanico de principios activos tales como algunos inhibidores de la aromatasa, que incluyen anastrozol, en un amplio abanico de presentaciones, desde micropartículas preformadas suspendidas en un vehículo acuoso hasta formulaciones que gelifican *in situ*. Aunque es cuestionable que este documento pueda avalar de forma suficiente todas las combinaciones de principios activos y presentaciones que pueden surgir, los ejemplos se refieren siempre a micropartículas preformadas, es decir, nunca describe sistemas para formar implantes directamente *"in situ"*.

Por último, cabe señalar que ninguno de los ejemplos demuestra una duración superior a 60 días. El documento

WO 2009/060473 describe que la elección y la cantidad de polímero biodegradable están regidas por la naturaleza y cantidad de principio activo usado, el tamaño deseado de las partículas de la composición, el uso previsto, la duración de uso. Anjali y col. Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 107, (2016), 213-227, describen formulaciones inyectables de poli(ácido láctico) y sus copolímeros en el uso clínico. Kranz y col. International Journal of Pharmaceutics, vol. 332, n.º 1-2, (2007), 107-114 describen una relación entre la liberación de fármaco y el tamaño de las partículas y la degradación/erosión del polímero de los polímeros biodegradables, tales como el PLA, etc., en dimetilsulfóxido. D'Souza y col. Pharmaceutical Research, vol. 23, n.º 3, (2006), 460-474, describen métodos para evaluar la liberación *in vitro* de fármaco desde sistemas de partículas poliméricas. Wen Li y col. Chemical Society Reviews, vol. 47, n.º 15, (2018), 5646-5683 es un artículo de revisión sobre la preparación de micropartículas. Bassyouni Fatma y col Research on Chemical Intermediates: an Internat. Journal, vol. 41, No. 4, (2013), 2165-2200, describen en general los avances y las nuevas tecnologías aplicados en los sistemas de administración controlada de fármacos. Entre esos sistemas, se enumeran las nanopartículas coloidales como vehículos farmacológicos que permiten ser inyectados directamente en la circulación sistémica. Kissel T y col. Journal of Controlled Release, vol. 16, n.º 1-2, (1991), 27-41 describen sistemas parenterales de absorción lenta a base de poliésteres biodegradables. Habitualmente, se prefieren tamaños de las partículas de las microesferas de 50-100 micrómetros. Gomathi Thandapani y col. International Journal of Biological Macromolecules, vol. 104, (2017), 1820-1832, describen la liberación mantenida de letrozol desde nanopartículas de quitosano con un tamaño promedio de las partículas de 58 a 91 nm. P. Muralidhar, Asian Journal of Biomaterial Research, (2017), 6-15 analiza los sistemas inyectables de administración de fármacos de liberación controlada y las suspensiones acuosas y destaca la importancia del tamaño de las partículas con el fin de minimizar el dolor y la irritación del tejido, así como la idoneidad para la inyección mediante una jeringa, recomendando un tamaño de las partículas inferior a 10 micrómetros.

El documento WO 2014/019972 describe composiciones adecuadas para formar un implante intramuscular *in situ* que comprenden un polímero termoplástico biodegradable de ácido poliláctico (PLA), DMSO y un compuesto inhibidor de la aromatasa.

El documento WO2010/065358 A1 describe composiciones para la administración de medicamentos que contienen testosterona y un inhibidor de la aromatasa para la administración continua de testosterona y para evitar su conversión a estradiol. Aunque la descripción tiene en cuenta la posibilidad de que la presentación puede ser un implante, el único ejemplo de una presentación es en miniesferas.

Asimismo, el documento WO 2012/074883 A1 describe composiciones biodegradables para la administración de medicamentos. Estas composiciones requieren el uso de disolventes insolubles en agua, tales como benzoato de bencilo o alcohol bencílico, con el fin de mantener el implante en un estado líquido o semisólido. Se ha demostrado anteriormente que estos disolventes proporcionan liberaciones súbitas y, por lo tanto, no son adecuados para las composiciones de liberación prolongada de la presente invención.

Por último, el documento US 2008/0206303 A1 describe formulaciones de liberación prolongada de anastrozol que comprenden un polímero de PLA o PLGA que puede ir acompañado de un amplio abanico de disolventes; sin embargo, en las realizaciones de la invención, los disolventes usados son alcohol bencílico y n-metil-2-pirrolidona (NMP), disolventes que dan lugar a una liberación inmediata muy grande seguida de una liberación posterior prácticamente nula. De hecho, la liberación inmediata que era aceptable para los inventores en este documento era 25-30 % en un día, un valor muy alto, y debido a esto ninguno de sus ejemplos perduraba más de 60 días; en particular en perros, animales similares a los seres humanos, la liberación no se prolongaba más de 35 días. Por último, no se hacía mención en este documento al tamaño de las partículas de letrozol ni a la importancia de este factor en el comportamiento de la formulación.

Por lo tanto, sería deseable obtener una formulación trimestral de letrozol y/o anastrozol para el tratamiento posquirúrgico de primera línea del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas positivas para los receptores de hormonas. Por este motivo, la tecnología de implantes de la invención que se forman *in situ* vence la mayoría de los inconvenientes presentados por las formulaciones actuales basadas en implantes preformados. Ofrece una terapia alternativa práctica y eficaz para la paciente, que consigue perfiles terapéuticos que perduran durante al menos 60 días.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición de letrozol adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que puede mantener las concentraciones plasmáticas de letrozol requeridas para la inhibición hormonal durante al menos 6 meses.

Esta terapia de inhibición hormonal a largo plazo ha demostrado proporcionar un resultado clínico superior en seres humanos en comparación con el tratamiento con dosis diarias por vía oral. Las formulaciones de letrozol descritas en esta solicitud permiten obtener concentraciones terapéuticas del fármaco en el plasma desde el inicio y de manera continua a lo largo de un periodo de al menos seis meses, evitando la necesidad de pautas posológicas diarias y mejorando de ese modo la calidad de vida de la paciente.

Asimismo, las concentraciones plasmáticas de letrozol eficaces inferiores mantenidas con dosis inferiores (en

comparación con el tratamiento por vía oral) reducen los efectos secundarios adversos (pérdida de masa ósea, dolor óseo/articular/muscular, dislipidemia) debido a la exposición inferior al fármaco. Además, la presente invención proporciona un perfil de seguridad mejor, que afecta positivamente al cumplimiento terapéutico durante toda la duración del tratamiento. Los presentes inventores han encontrado que la dosis necesaria para la eficacia clínica de letrozol es muy inferior a la que se pensaba. Por tanto, las composiciones de la presente invención proporcionan una terapia con letrozol eficaz para la inhibición de la aromatasa al menos tan rápida como el tratamiento por vía oral desde la administración, con dosis muy inferiores a las composiciones anteriores, que proporciona una liberación mantenida y estable de dichas dosis bajas a lo largo de periodos de tiempo prolongados (al menos 6 meses) y reduce los efectos secundarios adversos.

Los inventores de la presente invención han encontrado que las composiciones clínicamente adecuadas y superiores preferidas se consiguen cuando se usa un tamaño de las partículas particular para el polímero. Al principio se creía que dicho tamaño de las partículas era irrelevante, ya que el polímero se disuelve en el disolvente cuando la composición se prepara antes de la administración. Sin embargo, los inventores han encontrado que el tamaño de las partículas del polímero en realidad tiene un impacto sobre la liberación del principio activo desde el implante y también tiene un impacto sobre la idoneidad clínica para la administración del implante, ya que estos tipos de composiciones necesitan ser administrados mediante inyección intramuscular poco después de la reconstitución. Como se muestra en la figuras, las presentes composiciones con el tamaño de las partículas del poli(ácido láctico) (PLA) controlado proporcionan una liberación del fármaco desde el implante que permite tener concentraciones plasmáticas del fármaco inferiores que siguen siendo eficaces en la inhibición hormonal y, por lo tanto, se pueden usar durante periodos más largos y también reducen los efectos secundarios adversos.

La presente invención se refiere a una composición de absorción lenta inyectable que comprende PLA que tiene una distribución del tamaño de las partículas como se indica a continuación: distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser.

La presente invención se refiere a una composición de letrozol que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido y tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando de mide mediante tamizado analítico según USP<786>.

Asimismo, la presente invención se refiere a una composición de letrozol que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido y tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser.

Asimismo, la presente invención se refiere a una composición de letrozol que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido y tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, y en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, cuando de mide mediante tamizado analítico según USP<786>.

Asimismo, la presente invención se refiere a una composición de letrozol que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido y tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, cuando de mide mediante tamizado analítico según USP<786>.

Asimismo, la presente invención se refiere a una composición de letrozol que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido y tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros, cuando se mide mediante difracción láser y con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante difracción láser.

Asimismo, la presente invención se refiere a una composición de letrozol que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido y tiene un tamaño de las partículas y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende de

10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde dicho PLA está molido; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y/o donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día, preferiblemente de 0,13 a 0,80 miligramos de letrozol al día.

En una realización preferida, la composición comprende un disolvente miscible con agua, preferiblemente el disolvente es dimetilsulfóxido (DMSO).

El término “estable”, como se emplea en esta solicitud, se refiere a una composición farmacéutica que comprende letrozol donde el contenido total de impurezas procedentes de la descomposición del letrozol no supera 5 % del área, preferiblemente 3 % del área, más preferiblemente 2 % del área y lo más preferiblemente 1 % del área determinada mediante cromatografía líquida (CLAR) a 230 nm si dicha composición se almacena durante 2 meses a 40 ºC y 75 % de humedad relativa (HR).

Cuando el tamaño de las partículas de PLA se mide mediante tamizado analítico según USP<786>, la amplitud es 0,65 mm y el tiempo de agitación es 5 minutos. Cuando el tamaño de las partículas de PLA se mide mediante análisis de difracción láser, el tamaño de las partículas se determina mediante el método de dispersión en vía húmeda. No se aplicó pretratamiento de las muestras. La muestra se añadió directamente al medio de dispersión (agua). El mecanismo de dispersión fue agitación a 3000 rpm. En una realización preferida, la composición de letrozol de liberación mantenida estable del primer aspecto está caracterizada por que dicha composición libera hasta 30 % del letrozol en 30 días, preferiblemente hasta 25 % del letrozol en 30 días; o hasta 50 % del letrozol en 100 días, preferiblemente en 120 días y más preferiblemente en 130 días; o dicha composición libera hasta 80 % del letrozol en 140 días, preferiblemente en 180 días, más preferiblemente en 200 días; o la composición libera hasta 80 % del letrozol en 240 días, en un ensayo de disolución *in vitro* realizado con movimiento orbital horizontal a 50 rpm; medio: PBS pH 7,4; temperatura: 37 ± 0,5 ºC; técnica analítica: CLAR/UV; longitud de onda 230 nm.

En una realización preferida, la composición comprende de 10 a 450 mg de letrozol. En una realización preferida, la composición comprende de 30 a 90 mg de letrozol. En una realización preferida, la composición comprende de 80 a 150 mg de letrozol. En una realización preferida, la composición comprende de 150 a 250 mg de letrozol. En una realización preferida, la composición comprende de 350 a 450 mg de letrozol.

El término “principio activo” o “agente activo” se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como a cualquier profármaco del mismo y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos. En la presente invención, el agente activo es letrozol.

En una realización preferida, el grupo terminal del PLA es un grupo éster.

En una realización preferida, el tamaño de las partículas de letrozol es tal que menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 20 micrómetros, menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño superior a 350 micrómetros y el D50 es entre 70-200 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser (distribución volumétrica).

En una realización preferida, la composición comprende 5-40 % en peso de letrozol, 20-40 % en peso de PLA, 20-80 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración. Preferiblemente, la composición comprende 15-35 % en peso de letrozol, 25-35 % en peso de PLA y 30-60 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración. Preferiblemente, la composición comprende 18-28 % en peso de letrozol, 30-35 % en peso de PLA y 37-52 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración.

Una realización preferida del primer aspecto de la invención se refiere a una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende, preferiblemente que consiste esencialmente en, preferiblemente que consiste en: de 30 a 90 mg de letrozol, DMSO y un PLA biodegradable estéril, donde el grupo terminal del PLA es un grupo éster, donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y donde el tamaño de las partículas de letrozol es tal que menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 20 micrómetros, menos

de 10 % de las partículas tienen un tamaño superior a 350 micrómetros y el D50 es entre 70-200 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser (distribución volumétrica); y donde la composición comprende 15-35 % en peso de letrozol, 25-35 % en peso de PLA y 30-60 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración; y donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día; y donde la composición de liberación mantenida estable proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

Una realización preferida del primer aspecto de la invención se refiere a una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende, preferiblemente que consiste esencialmente en, preferiblemente que consiste en: de 80 a 150 mg de letrozol, DMSO y un PLA biodegradable estéril, donde el grupo terminal del PLA es un grupo éster, donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y donde el tamaño de las partículas de letrozol es tal que menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 20 micrómetros, menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño superior a 350 micrómetros y el D50 es entre 70-200 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser (distribución volumétrica); y donde la composición comprende 15-35 % en peso de letrozol, 25-35 % en peso de PLA y 30-60 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración; y donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día; y donde la composición de liberación mantenida estable proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

Una realización preferida del primer aspecto de la invención se refiere a una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende, preferiblemente que consiste esencialmente en, preferiblemente que consiste en: de 150 a 250 mg de letrozol, DMSO y un PLA biodegradable estéril, donde el grupo terminal del PLA es un grupo éster, donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y donde el tamaño de las partículas de letrozol es tal que menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 20 micrómetros, menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño superior a 350 micrómetros y el D50 es entre 70-200 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser (distribución volumétrica); y donde la composición comprende 15-35 % en peso de letrozol, 25-35 % en peso de PLA y 30-60 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración; y donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día; y donde la composición de liberación mantenida estable proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

Una realización preferida del primer aspecto de la invención se refiere a una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende, preferiblemente que consiste esencialmente en, preferiblemente que consiste en: de 350 a 450 mg de letrozol, DMSO y un PLA biodegradable estéril, donde el grupo terminal del PLA es un grupo éster, donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786>, y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y donde el tamaño de las partículas de letrozol es tal que menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño inferior a 20 micrómetros, menos de 10 % de las partículas tienen un tamaño superior a 350 micrómetros y el D50 es entre 70-200 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser (distribución volumétrica); y donde la composición comprende 15-35 % en peso de letrozol, 25-35 % en peso de PLA y 30-60 % en peso de DMSO, con respecto al peso total de la composición antes de la administración; y donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día; y donde la composición de liberación mantenida estable proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

En una realización preferida, el letrozol y el PLA están en un primer componente (primera jeringa) de la composición y el disolvente es un componente independiente (segunda jeringa) de la composición.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit adecuado para la preparación *in situ* de la composición del primer aspecto, que comprende dos envases o jeringas, donde el primer envase o jeringa comprende el letrozol y el PLA y el segundo envase o jeringa comprende el disolvente, preferiblemente DMSO.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la composición de letrozol de liberación mantenida estable del primer aspecto, que comprende mezclar los componentes de la composición hasta 15 minutos antes de la administración, preferiblemente 10 minutos antes de la administración, más preferiblemente 5 minutos antes de la administración. En una realización preferida, el principio activo y el PLA se administran premezclados.

En una realización preferida, la composición después de la preparación es una suspensión. Preferiblemente, el fármaco está en suspensión y el PLA está disuelto en el disolvente.

En una realización preferida, la composición se prepara mezclando el disolvente, preferiblemente DMSO, con una mezcla sólida previa de letrozol y PLA. En una realización preferida del tercer aspecto, la composición se prepara (reconstituye) mezclando primero el agente activo con el PLA y a continuación añadiendo el disolvente.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto en el tratamiento del cáncer de mama que comprende administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,1-2 miligramos de letrozol al día.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto se usa en el tratamiento del cáncer de mama para administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,1-1,25 miligramos (mg) de letrozol al día. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto se usa en el tratamiento del cáncer de mama para administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,1 a 1,20 mg, preferiblemente de 0,13 a 1,15 mg, más preferiblemente de 0,13 a 1,10 mg, aún más preferiblemente de 0,13 a 0,8 mg de letrozol al día.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante y de manera continua durante al menos seis meses, o de 6 a 12 meses, o al menos 12 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 30 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 30 ng/ml después de 2 días de la administración del implante y de manera continua durante al menos seis meses, o de 6 a 12 meses, o al menos 12 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 25 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 25 ng/ml después de 2 días de la administración del implante y de manera continua durante al menos seis meses, o de 6 a 12 meses, o al menos 12 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 20 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 20 ng/ml después de 2 días de la administración del implante y de manera continua durante al menos seis meses, o de 6 a 12 meses, o al menos 12 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 15 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 15 ng/ml después de 2 días de la administración del implante y de manera continua durante al menos seis meses, o de 6 a 12 meses, o al menos 12 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 10 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Preferiblemente, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 10 ng/ml después de 2 días de la administración del implante y de manera continua durante al menos seis meses, o de 6 a 12 meses, o al menos 12 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto se usa en el tratamiento del cáncer de mama para inhibir las concentraciones plasmáticas de estradiol a menos de 1 pg/ml después de 4 días de la administración del implante.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 1 mes, preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 12 meses. En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto libera el fármaco con un comienzo inmediato de la

acción y de manera continua entre 1 y 12 meses o entre 9 y 12 meses, más preferiblemente entre 1 y 10 meses, aún más preferiblemente entre 1 y 6 meses.

La expresión “comienzo inmediato de la acción”, como se emplea en esta solicitud, significa que la inhibición de la concentración plasmática de estrógeno conseguida por la composición de la invención es al menos tan inmediata como la conseguida mediante la terapia por vía oral con Femara®, a saber, en el día 4, no se puede detectar estradiol (E2) (véanse las figuras 1, 6 y 7).

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua entre 3 y 6 meses.

En una realización preferida, la composición de liberación mantenida estable del primer aspecto es una composición intramuscular inyectable de absorción lenta y estéril adecuada para formar un implante sólido, semisólido o de gel *in situ* en un cuerpo.

Las composiciones de la invención se usan preferiblemente en seres humanos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición de letrozol adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA) para administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,1-2 miligramos al día. Preferiblemente, el uso es para administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,13-1,25 miligramos al día.

En una realización preferida, la composición proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante. Más preferiblemente, la composición proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 30 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

En una realización preferida de este aspecto, la composición se usa para el tratamiento del cáncer de mama para inhibir las concentraciones plasmáticas de estradiol a menos de 1 pg/ml después de 4 días de la administración del implante.

En una realización preferida de este aspecto, la composición se usa para la inhibición de la aromatasa, preferiblemente en seres humanos. En una realización preferida de este aspecto, la composición se usa para tratar el cáncer de mama. En una realización preferida de este aspecto, la composición se usa para el tratamiento posquirúrgico de mujeres menopáusicas con cáncer de mama positivo para los receptores hormonales o para el tratamiento posquirúrgico prolongado de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente que han recibido terapia posquirúrgica convencional con tamoxifeno previa, o para el tratamiento de primera y segunda línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para los receptores hormonales o avanzado desconocido o cualquier combinación de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición de letrozol para administración por vía intramuscular que comprende un polímero termoplástico biodegradable estéril de ácido poliláctico (PLA), donde la composición libera de 0,1-2 miligramos al día.

En una realización preferida de este aspecto, la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 1 mes, preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 12 meses. En una realización preferida de este aspecto, la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses o al menos 12 meses. En una realización preferida, la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 12 meses. En otra realización preferida, la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua entre 3 y 6 meses.

En una realización preferida de este aspecto, la composición es una composición intramuscular inyectable de absorción lenta y estéril adecuada para formar un implante sólido, semisólido o de gel *in situ* en un cuerpo.

La presente invención se refiere a una composición de letrozol adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que puede mantener las concentraciones plasmáticas de letrozol requeridas para la inhibición hormonal durante al menos 6 meses.

Esta terapia de inhibición hormonal mantenida a largo plazo ha demostrado proporcionar un resultado clínico superior en seres humanos en comparación con el tratamiento de dosis diarias por vía oral.

Asimismo, la concentración plasmática de letrozol eficaz inferior mantenida con dosis inferiores (en comparación con el tratamiento por vía oral) reduce los efectos secundarios adversos (pérdida de masa ósea, dolor óseo/articular/muscular, dislipidemia) debido a la exposición inferior al fármaco. Además, la presente invención proporciona un perfil de seguridad mejor, que afecta positivamente al cumplimiento terapéutico durante toda la duración del tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras siguientes se proporcionan para ayudar a la interpretación del objeto de la presente invención, pero no implican ninguna limitación.

Figura 1. Inhibición de estradiol rápida y mantenida con dosis inferiores. Concentraciones plasmáticas de estradiol (pg/ml) observadas después de administrar Femara® o la composición de la invención.

Figura 2. Concentraciones plasmáticas de letrozol rápidas y mantenidas. Concentraciones plasmáticas de letrozol (ng/ml) observadas después de administrar Femara® o la composición de la invención.

Figura 3. Porcentaje acumulado de letrozol liberado en un ensayo de disolución *in vitro* de una composición que comprende PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas en la que más de 10 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de 300 micrómetros o más, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786>.

Figura 4. Porcentaje acumulado de letrozol liberado de una composición de la invención en un ensayo de disolución *in vitro*.

Figura 5. Porcentaje acumulado de letrozol liberado en un ensayo de disolución *in vitro* de una composición que comprende PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas en la que al menos 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de 125 micrómetros o menos, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786>.

Figura 6. Concentraciones plasmáticas de estradiol (pg/ml) observadas después de administrar Femara® o la composición de la invención de 50 mg de letrozol.

Figura 7. Concentraciones plasmáticas de estradiol (pg/ml) observadas después de administrar Femara® o la composición de la invención de 100 mg de letrozol.

Figura 8. Concentraciones plasmáticas medias de letrozol rápidas y mantenidas. Concentraciones plasmáticas de letrozol (ng/ml) observadas después de administrar Femara® o las composiciones de la invención.

Figura 9. Distribución del tamaño de las partículas del PLA de la composición de la invención medida mediante análisis de difracción láser. Eje horizontal: tamaño de las partículas en micrómetros. Eje vertical: volumen (%), que indica el porcentaje de partículas con el tamaño de partícula correspondiente, medido mediante difracción láser por el método de dispersión en vía húmeda en agua y dispersando mediante agitación a 3000 rpm.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la invención y no se deben considerar limitantes.

Ejemplo 1: Composiciones

Se preparan las formulaciones siguientes:

Se puede preparar una formulación lista para usar, por ejemplo, e incluir en una jeringa lista para usar para inyección intramuscular. La misma formulación puede formar parte, por ejemplo, de un kit de dos jeringas, una macho y una hembra o dos jeringas macho conectadas mediante un conector en el que la solución de PLA en DMSO está en una jeringa y el letrozol está en forma sólida en una segunda jeringa. Similarmente, la composición final se puede obtener, por ejemplo, manteniendo una jeringa con el PLA y letrozol en estado sólido y el disolvente (DMSO) en una segunda jeringa.

Formulación 1:

Ingrediente	Cantidad (mg, % en peso)
Polímero de ácido láctico (grupo terminal éster) de viscosidad intrínseca de 0,3 dl/g, irradiado como materia prima a 10 kGy.	55,20 (35,8 %)
Dimetilsulfóxido	82,80 (53,7 %)
Letrozol	16,20 (10,5 %)

Formulación 2: formulación con letrozol en suspensión

Ingrediente	Cantidad (mg, % en peso)
Polímero de ácido láctico (grupo terminal éster) de viscosidad intrínseca de 0,3 dl/g, irradiado como materia prima a 10 kGy.	38,80 (30 %)
Dimetilsulfóxido	58,30 (45 %)
Letrozol	32,40 (25 %)

El tamaño de las partículas de letrozol en la formulación 2 se caracterizó mediante la técnica de difracción de rayos láser (Mastersizer 2000 de Malvern, suspendida en agua hasta oscurecimiento de 9,41 %) y presentó la distribución siguiente (en % en volumen): d(0,1) = 38,21 µm, d(0,5) = 141,35 µm y d(0,9) = 312,13 µm.

Formulación 3:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Polímero de ácido láctico (grupo terminal carboxílico) de viscosidad intrínseca de 0,3 dl/g, irradiado como materia prima a 10 kGy.	38,80
Dimetilsulfóxido	58,30
Letrozol	32,40

Formulación 4:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Polímero de ácido láctico (grupo terminal éster) de viscosidad intrínseca de 0,3 dl/g, irradiado como materia prima a 10 kGy.	38,80
Dimetilsulfóxido	58,30
Letrozol	32,40

Formulación 5:

Ingrediente	Cantidad (mg, % en peso)
Polímero de ácido láctico (grupo terminal carboxílico) de viscosidad intrínseca de 0,3 dl/g, irradiado como materia prima a 10 kGy.	107,6 (31,1 %)
Dimetilsulfóxido	151,7 (43,9 %)
Letrozol	86,5 (25 %)

Formulación 6:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Polímero de ácido láctico (grupo terminal éster) de viscosidad intrínseca de 0,3 dl/g, irradiado como materia prima a 10 kGy.	107,6
Dimetilsulfóxido	151,7
Letrozol	86,5

Formulaciones 7 a 12:

Formulación	7	8	9	10	11	12
Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Cantidad (% en peso)	Cantidad (% en peso)	Cantidad (% en peso)	Cantidad (% en peso)	Cantidad (% en peso)
Polímero de ácido láctico (PLA) que termina en un grupo carboxílico	28-36	15-42,5	29,6-32,7			
Polímero de ácido láctico (PLA) con grupo terminal éster				15-42,5	28-36	29,6-32,7
Dimetilsulfóxido	38,5-52	25-59,5	42,2-45,6	25-59,5	38,5-52	42,2-45,6
Letrozol	20-30	15-50	24-26	15-50	20-30	24-26

Para las composiciones preferidas, el % p/p del agente activo en la composición estaba entre 20,0 y 27,0 %. El % p/p del PLA en la composición estaba entre 20,0 y 50,0 %. El % p/p del disolvente en la composición estaba entre 23,0 y 60,0 %. Las composiciones se mezclaron en una jeringa para formar implantes adecuados.

Se usaron diferentes tipos de PLA para estas composiciones:

1. PLA con distribución másica del tamaño de las partículas en la que más de 10 % de las partículas tenían un tamaño de partícula de 300 micrómetros o superior cuando se medía mediante tamizado analítico según USP<786>;

2. PLA con distribución volumétrica del tamaño de las partículas con D90 superior a 330 micrómetros cuando se medía mediante análisis de difracción láser;

3. PLA con distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 10 % de las partículas tenían un tamaño de partícula superior a 300 micrómetros y como máximo 80 % de las partículas tenían un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se media mediante tamizado analítico según USP<786>;

4. PLA con distribución volumétrica del tamaño de las partículas con D90 no superior a 330 micrómetros y D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se medía mediante análisis de difracción láser;

5. PLA con distribución másica del tamaño de las partículas en la que más de 80 % de las partículas tenían un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, cuando se medía mediante tamizado analítico según USP<786>;

6. PLA con distribución volumétrica del tamaño de las partículas con D80 inferior a 135 micrómetros cuando se medía mediante análisis de difracción láser.

Las composiciones de la invención se prepararon mezclando primero en seco el agente activo con el PLA y a continuación añadiendo el disolvente, preferiblemente DMSO, para disolver el PLA y tener una suspensión del agente activo. El procedimiento de reconstitución se debe llevar a cabo inmediatamente antes de la inyección, y el tiempo de preparación no supera 15 minutos, preferiblemente 10 minutos, más preferiblemente 5 minutos, antes de administrar la composición IM.

Los implantes preparados de esta manera se usaron para el ensayo de disolución siguiente: movimiento orbital horizontal a 50 rpm; medio: PBS pH 7,4; temperatura: 37 ± 0,5 ºC; técnica analítica CLAR/UV; longitud de onda 230 nm.

Se observó que, para los PLA 1 y 2, la liberación no se mantenía tan satisfactoriamente como se deseaba cuando se aplicaba el tiempo de preparación preferido (Fig. 3). El PLA usado en la composición de la figura 3 tenía una distribución másica del tamaño de las partículas en la que 18,1 % de las partículas eran mayores de 300 micrómetros y 28,3 % de las partículas eran menores de 125 micrómetros, medida mediante tamizado analítico según USP<786>. Dicho PLA tenía una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 de 421 micrómetros y un D80 de 324 micrómetros cuando se medía mediante análisis de difracción láser.

Sin embargo, para los PLA 3 y 4, la liberación mantenida fue satisfactoria (Fig. 4). El PLA usado en la composición de la figura 4 tenía una distribución másica del tamaño de las partículas en la que 0,8 % de las partículas eran mayores de 300 micrómetros y 58,5 % de las partículas eran menores de 125 micrómetros, medida mediante tamizado analítico según USP<786>. Dicho PLA tenía una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 de 214 micrómetros y un D80 de 170 micrómetros cuando se medía mediante análisis de difracción láser.

Cuando se usaron los PLA 5 y 6, se formaron aglomerados grandes y duros, y la composición no se podía preparar en el tiempo no superior a 15 minutos preferido. Por tanto, esta composición no se consideró clínicamente adecuada. De todos modos, el implante se ensayó y la liberación mantenida resultó satisfactoria (Fig. 5). El PLA usado en la composición de la figura 5 tenía una distribución másica del tamaño de las partículas en la que 1,6 % de las partículas eran mayores de 300 micrómetros y 88,8 % de las partículas eran menores de 125 micrómetros, medida mediante tamizado analítico según USP<786>. Dicho PLA tenía una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 de 155 micrómetros y un D80 de 124 micrómetros cuando se medía mediante análisis de difracción láser.

Determinación del tamaño de las partículas

Tamizado analítico según USP<786>

La distribución másica del tamaño de las partículas de PLA se determinó mediante la técnica de apilamiento de tamices usando los tamaños siguientes: 425 > 355 > 300 > 250 > 212 > 180 > 150 > 125 > 106 > 75. La amplitud fue 0,65 mm y el tiempo de agitación 5 minutos.

Difracción de luz láser

La distribución del tamaño de las partículas de PLA se expresa como distribución volumétrica y se determinó mediante la técnica de difracción láser por el método de dispersión en vía húmeda. No se aplicó pretratamiento de las muestras. La muestra se añadió directamente al medio de dispersión (agua). El mecanismo de dispersión fue agitación a 3000 rpm y la muestra se estabilizó durante 30 segundos antes de medir.

Resultados de fase I preliminares

Los resultados preliminares sugieren que la terapia de inhibición hormonal (HT) mantenida a largo plazo puede obtener un resultado clínico superior en el cáncer de mama en comparación con un tratamiento de dosis diarias por vía oral.

La interrupción prematura y la falta de cumplimiento terapéutico de la HT son habituales y están asociadas al aumento de la mortalidad; el cumplimiento terapéutico mejorado con Letrozol ISM® puede mejorar el tratamiento.

Las dosis efectivas inferiores mantenidas (en comparación con el tratamiento por vía oral) podrían reducir los efectos secundarios adversos (pérdida de masa ósea, dolor óseo/articular/muscular, dislipidemia) debido a la exposición inferior al fármaco.

El perfil de seguridad mejor puede afectar positivamente al cumplimiento terapéutico durante toda la duración del tratamiento.

Resultados de fase I

Este es un estudio de fase I, sin ocultación, de aumento escalonado de la dosis para evaluar la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de inyecciones intramusculares únicas de Letrozol ISM en diferentes concentraciones realizado en aproximadamente 120 mujeres posmenopáusicas sanas voluntarias. El estudio tiene cuatro grupos:

Experimental: Cohorte 1: Letrozol ISM 50 mg: 14 dosis orales de Femara® 2,5 mg (una vez al día) + una única inyección i.m. de Letrozol ISM 50 mg.

Experimental: Cohorte 2: Letrozol ISM 100 mg: 14 dosis orales de Femara® 2,5 mg (una vez al día) + una única inyección i.m. de Letrozol ISM 100 mg.

Experimental: Cohorte 3: Letrozol ISM 200 mg: 14 dosis orales de Femara® 2,5 mg (una vez al día) + una única inyección i.m. de Letrozol ISM 200 mg.

Experimental: Cohorte 4: Letrozol ISM 400 mg: 14 dosis orales de Femara® 2,5 mg (una vez al día) + una única inyección i.m. de Letrozol ISM 400 mg.

El objeto de este estudio es evaluar el perfil farmacocinético de dosis crecientes únicas de Letrozol ISM y, en segundo lugar, evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis crecientes únicas de Letrozol ISM, medir las concentraciones de estrógeno y caracterizar el perfil farmacocinético del letrozol oral que se va a usar en la comparación posterior con Letrozol ISM.

El estudio se lleva a cabo en mujeres posmenopáusicas sanas que cumplen los criterios de inclusión y exclusión. El diseño del estudio incluye un periodo de cribado y 2 periodos de tratamiento.

El Periodo de tratamiento 1 comprende 14 administraciones de dosis orales de Femara® 2,5 mg. El Periodo de tratamiento 2 comprende una única dosis i.m. de Letrozol ISM 50, 100. 200 y 400 mg. La duración total programada del estudio es 71 semanas, aproximadamente.

Los criterios de inclusión/exclusión para las 120 participantes son los siguientes:

Criterios de inclusión:

Mujeres posmenopáusicas sanas, ≥18 y ≤75 años de edad, que han alcanzado la menopausia completa, de forma natural, quirúrgica o por amenorrea, y que no han recibido hormonoterapia restitutiva en los últimos 3 meses.

Las participantes posmenopáusicas deben presentar ausencia de la menstruación durante 1 año y las participantes que se ha sometido a ovariectomía deben presentar ausencia de la menstruación durante al menos 6 semanas. Para las participantes que se han sometido a ovariectomía y aquellas que se han sometido a una histerectomía, se requiere un informe de anatomía patológica quirúrgica que demuestre la ausencia de enfermedad maligna. Además, para las participantes que se han sometido a ovariectomía, se requiere un informe quirúrgico que demuestre ovariectomía bilateral.

Las concentraciones plasmáticas basales de folitropina (FSH) y 17β-estradiol deben ser coherentes con el estado posmenopáusico de la participante (FSH ≥ 40 mUI/mL; 17β-estradiol ≤ 31 pg/mL), confirmadas al menos 48 horas antes de la administración.

Peso de ≥50 kg e IMC ≥ 19 y ≤ 39 kg/m2.

Las participantes deben gozar de buena salud, como se determina mediante anamnesis, exploración física, evaluación de las constantes vitales (pulso, tensión arterial sistólica y diastólica y temperatura), análisis clínicos y ECG de 12 derivaciones. Las desviaciones leves fuera de estos intervalos de referencia serán aceptables, si no son consideradas clínicamente significativas por el investigador.

Las participantes que no se hayan hecho una mamografía en los últimos 12 meses (documentación requerida) deben estar dispuestas a realizarse una.

Las participantes con un útero y cuello uterino intactos que no se hayan hecho una citología vaginal de Papanicolaou (pap) en los últimos 6 meses (documentación requerida) deben estar dispuestas a realizarse una.

Las participantes deberán facilitar su consentimiento informado para participar en el estudio y respetar las restricciones del estudio.

Las participantes podrán comunicarse con el personal clínico.

Criterios de exclusión:

Participantes que tienen antecedentes de alergia o hipersensibilidad a letrozol o cualquiera de los principios activos en los últimos 3 meses.

Participantes que tienen antecedentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia congénita de lactasa grave, intolerancia a la glucosa-galactosa.

Participantes que han recibido hormonoterapia restitutiva con estrógeno o progesterona, hormonoterapia tiroidea restitutiva, anticonceptivos orales, andrógenos, análogos de luliberina (LH-RH), inhibidores de la prolactina o antiandrógenos en los 3 meses anteriores al cribado.

Participantes que han consumido alimentos o complementos alimenticios que contienen concentraciones altas de isoflavinoides, lo que incluye semillas de soja, leche de soja, nueces de soja, garbanzos, alfalfa, habas, kudzu, miso y tofu en los 14 días anteriores a la administración (Periodo de tratamiento 1).

El investigador y el monitor del estudio determinarán en cada caso concreto si una participante que ingiere alimentos o complementos alimenticios que contienen isoflavinoides cumple los criterios para participar en el estudio.

Participantes que han recibido:

Cualquier medicamento que incluya hipérico, que se sabe que son inductores potentes o moderados del CYP P450 3A4, en las 3 semanas anteriores a la administración (Periodo de tratamiento 1).

Cualquier medicamento o productos que se sabe que son inhibidores potentes o moderados del CYP P450 3A4 (p. ej., zumo de pomelo) en los 7 días anteriores a la administración del Periodo de tratamiento 1.

Cualquier preparado prescrito en los 14 días anteriores a la administración (Periodo de tratamiento 1), a menos que, en opinión del investigador (o representante), el medicamento no interfiera con los procedimientos del estudio o comprometa la seguridad.

Cualquier medicamento sistémico o tópico no prescrito en los 7 días anteriores a la administración (Periodo de tratamiento 1), a menos que, en opinión del investigador (o representante), el medicamento no interfiera con los procedimientos del estudio o comprometa la seguridad. No se permiten vitaminas y minerales que incluyen el uso de calcio y/o vitamina D para la prevención de la osteoporosis. Participantes a las que se les ha diagnosticado osteoporosis (anteriormente o resultados de DEXA para este estudio con una puntuación T <-2,5). Las participantes con osteopenia (con la puntuación T entre -1 y -2,5) podrán participar en este estudio.

Participantes que no están recibiendo terapia con biofosfonatos de acción prolongada o rápida en una dosis estable durante al menos 3 meses antes del cribado.

Participantes que están recibiendo terapia con raloxifeno.

Participantes que tienen una anomalía en la frecuencia cardíaca, tensión arterial o temperatura en el cribado y antes de la primera dosis (Periodo de tratamiento 1) que, en opinión del investigador, aumenta el riesgo de participar en el estudio. La TAS en reposo debe ser ≤150 mmHg y la TAD en reposo ≤95 mmHg.

Participantes que tienen una anomalía en el ECG de 12 derivaciones en el cribado y antes de la primera dosis (Periodo de tratamiento 1) que, en opinión del investigador, aumenta el riesgo de participar en el estudio.

Participantes que tienen cualquier hallazgo anómalo clínicamente significativo en la exploración física.

Participantes que tienen cualquier hallazgo anómalo clínicamente significativo en los análisis clínicos en el cribado o la inscripción en el estudio, tras la realización de pruebas repetidas, como determina el investigador (1 evaluación repetida es aceptable).

Participantes que tienen ALT o AST >1,5 x LSN. Para las participantes con bilirrubina total elevada, se evaluará la bilirrubina directa e indirecta.

Para las participantes con concentraciones de colesterol y triglicéridos elevadas superiores al LSN, el investigador debe determinar que no sean clínicamente significativas.

Participantes que tienen enfermedades relevantes o hallazgos anómalos relevantes clínicamente significativos en el cribado, como se determina mediante anamnesis, exploración física, análisis clínicos, ECG, DEXA y exploración mamaria y pélvica.

Participantes que tienen antecedentes de cualquier enfermedad crónica importante, tal como, pero no limitada a: trastornos trombóticos, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, disfunción/trastorno(s) de hígado, riñón o vejiga o cualquier otra enfermedad endocrina, neoplasia dependiente de estrógenos, hemorragia uterina posmenopáusica o hiperplasia endometrial. Se permitirán participantes con colecistectomía si no hay secuelas médicas posquirúrgicas. Antecedentes de cáncer en los últimos 5 años, a excepción de cáncer de piel no melanoma.

Participantes que tienen antecedentes de drogodependencia y antecedentes recientes de alcoholismo o abuso del alcohol.

Participantes que tienen un resultado positivo para antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B o anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Participantes con una prueba de drogas o alcoholemia positiva en el cribado (se detectará la presencia en orina de lo siguiente: anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, canabinoides, cocaína, opiáceos, fenciclidina y metadona).

Participantes con antecedentes de, o dificultad de, acceso a las venas para venopunción.

Participantes que han donado sangre en los 30 días anteriores a la primera dosis (Periodo de tratamiento 1).

Participantes que han recibido productos sanguíneos en los 2 meses anteriores al cribado.

Participantes que han recibido un fármaco en investigación o han participado en otros ensayos clínicos 30 días, o 5 semividas (el periodo que sea más largo), antes de la administración (Periodo de tratamiento 1).

Participantes que han participado anteriormente en, o se han retirado de, este estudio. (Las participantes que se han seleccionado, pero no se han incluido en una cohorte, o las participantes que no fueron seleccionadas en el cribado de una cohorte anterior por motivos no médicos pueden reunir los requisitos para ser incluidas en cohortes posteriores.)

Cualquier otro motivo no especificado que, en opinión del investigador (o representante) o el patrocinador, haga que la participante no sea adecuada para su inscripción.

Resultados FC

Las concentraciones plasmáticas de letrozol se han analizado hasta el Día 393 y el Día 225 después de una única inyección intramuscular (i.m.) de Letrozol ISM 50 mg y 100 mg, respectivamente. La mayoría de las participantes tenían concentraciones plasmáticas de letrozol cuantificables mantenidas hasta los últimos momentos de muestreo descritos en ambos grupos (Figura 8). La exposición máxima con normalización de la dosis (Cmáx/D) es comparable entre ambas concentraciones de las dosis de Letrozol ISM.

Las concentraciones de exposición máxima media de letrozol para Femara® en estado estacionario (2,5 mg una vez al día durante 14 días) fueron aproximadamente 12 y 8 veces la observada para Letrozol 50 mg y 100 mg, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de estrógeno se redujeron rápidamente desde el momento basal después de la administración de letrozol. Las hormonas se redujeron a concentraciones estables inferiores a 1 pg/mL aproximadamente 4 días después del tratamiento con Femara®/Letrozol ISM (Fig. 6 y 7). La inhibición mantenida de las concentraciones de estrógeno se mantuvo durante hasta 281 días y 197 días para Letrozol ISM 50 mg y 100 mg, respectivamente. No hubo diferencias evidentes en el grado de reducción de la concentración hormonal entre Letrozol ISM 50 mg y 100 mg.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende de 10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli(ácido láctico) (PLA), donde dicho PLA está molido; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % de tamaño superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros, cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y/o donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día, preferiblemente de 0,13 a 0,80 miligramos de letrozol al día.

2. La composición de letrozol de liberación mantenida estable según la reivindicación anterior, **caracterizada por que** dicha composición libera hasta 30 % del letrozol en 30 días, preferiblemente hasta 25 % del letrozol en 30 días, o hasta 50 % del letrozol en 100 días, preferiblemente en 120 días y más preferiblemente en 130 días; o dicha composición libera hasta 80 % del letrozol en 140 días, preferiblemente en 180 días, más preferiblemente en 200 días; o la composición libera hasta 80 % del letrozol en 240 días, en un ensayo de disolución *in vitro* realizado con movimiento orbital horizontal a 50 rpm; medio: PBS pH 7,4; temperatura: 37 ± 0,5 ºC; técnica analítica CLAR/UV; longitud de onda 230 nm.

3. La composición de liberación mantenida estable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 1 mes, preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 12 meses.

4. La composición de liberación mantenida estable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua entre 3 y 6 meses.

5. La composición de liberación mantenida estable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una composición intramuscular inyectable de absorción lenta y estéril adecuada para formar un implante sólido, semisólido o de gel *in situ* en un cuerpo.

6. Un procedimiento para preparar la composición de letrozol de liberación mantenida estable de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar los componentes de la composición hasta 15 minutos antes de la administración, preferiblemente 10 minutos antes de la administración, más preferiblemente 5 minutos antes de la administración.

7. El procedimiento según la reivindicación anterior, donde la composición se prepara mezclando el disolvente con una mezcla sólida previa de letrozol y PLA.

8. La composición de liberación mantenida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento del cáncer de mama que comprende administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,1-2 miligramos de letrozol al día.

9. La composición de liberación mantenida estable para uso según la reivindicación anterior, que comprende administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,13-0,8 miligramos de letrozol al día.

10. La composición de liberación mantenida estable para uso según una cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, donde la composición proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

11. La composición de liberación mantenida estable para uso según una cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, donde la composición proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 30 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

12. La composición de liberación mantenida estable para uso según una cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, para la inhibición de la aromatasa, preferiblemente en seres humanos.

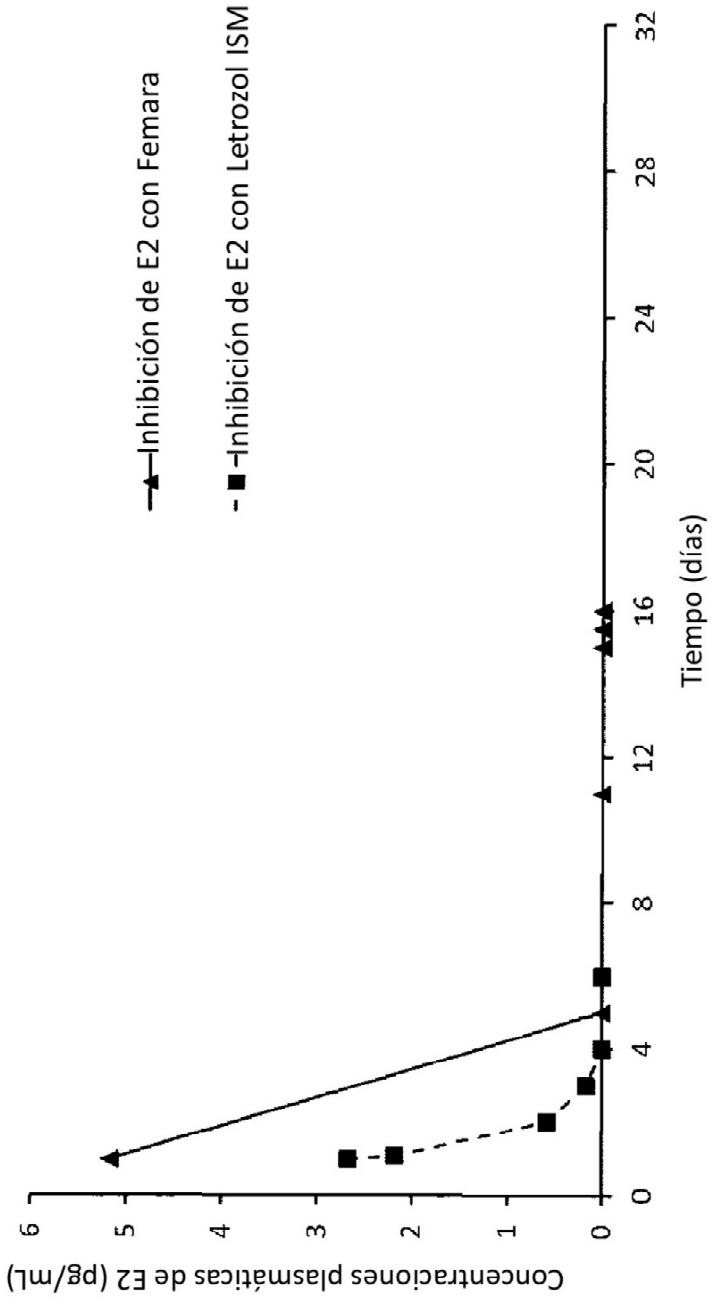
13. La composición de liberación mantenida estable para uso según una cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, para el tratamiento posquirúrgico de mujeres menopáusicas con cáncer de mama incipiente positivo para los receptores hormonales o para el tratamiento posquirúrgico prolongado de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente que han recibido terapia posquirúrgica convencional con tamoxifeno

previa, o para el tratamiento de primera y segunda línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para los receptores hormonales o avanzado desconocido.

14. Un kit adecuado para la preparación *in situ* de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende dos envases o jeringas, donde el primer envase o jeringa comprende el letrozol y el PLA y el segundo envase o jeringa comprende un disolvente, preferiblemente DMSO.

FIGURAS

FIG. 1



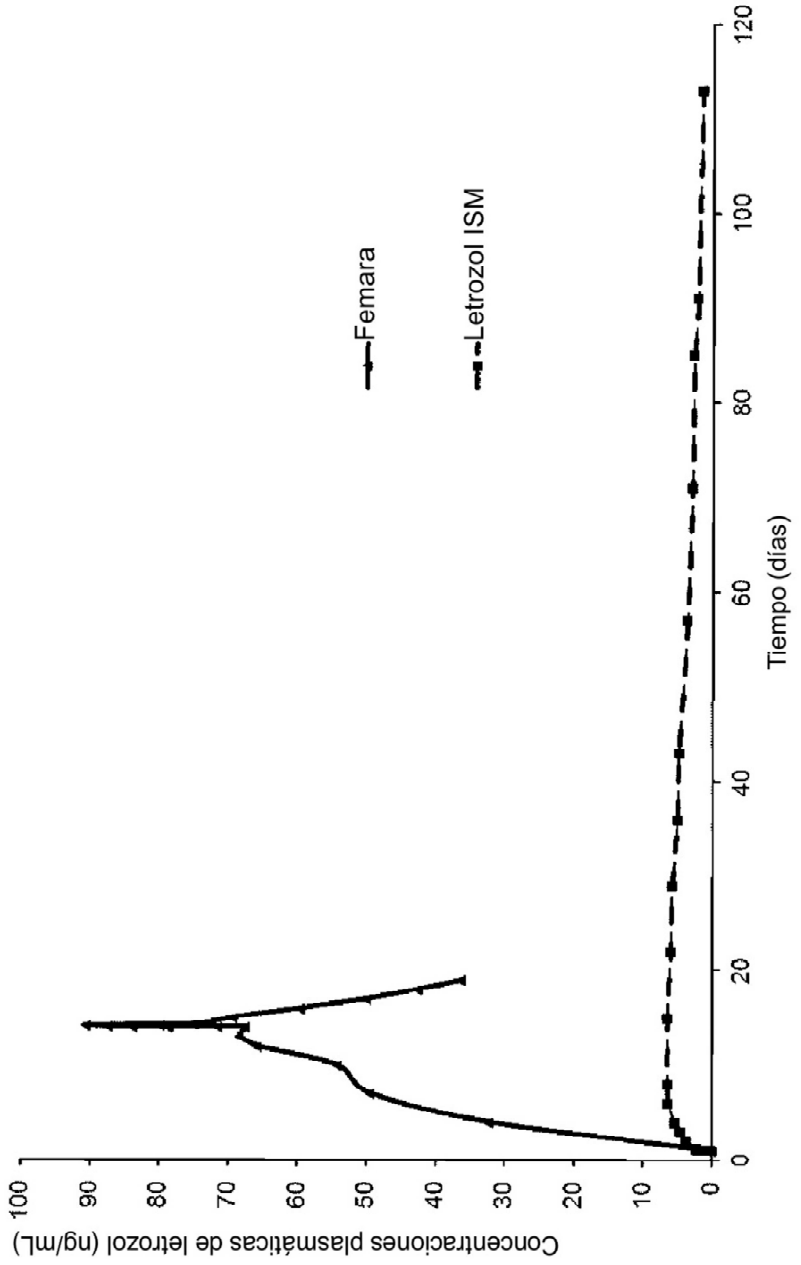

Concentraciones plasmáticas de letrozol (ng/mL)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (días)
Femara
Letrozol ISM

FIG. 2

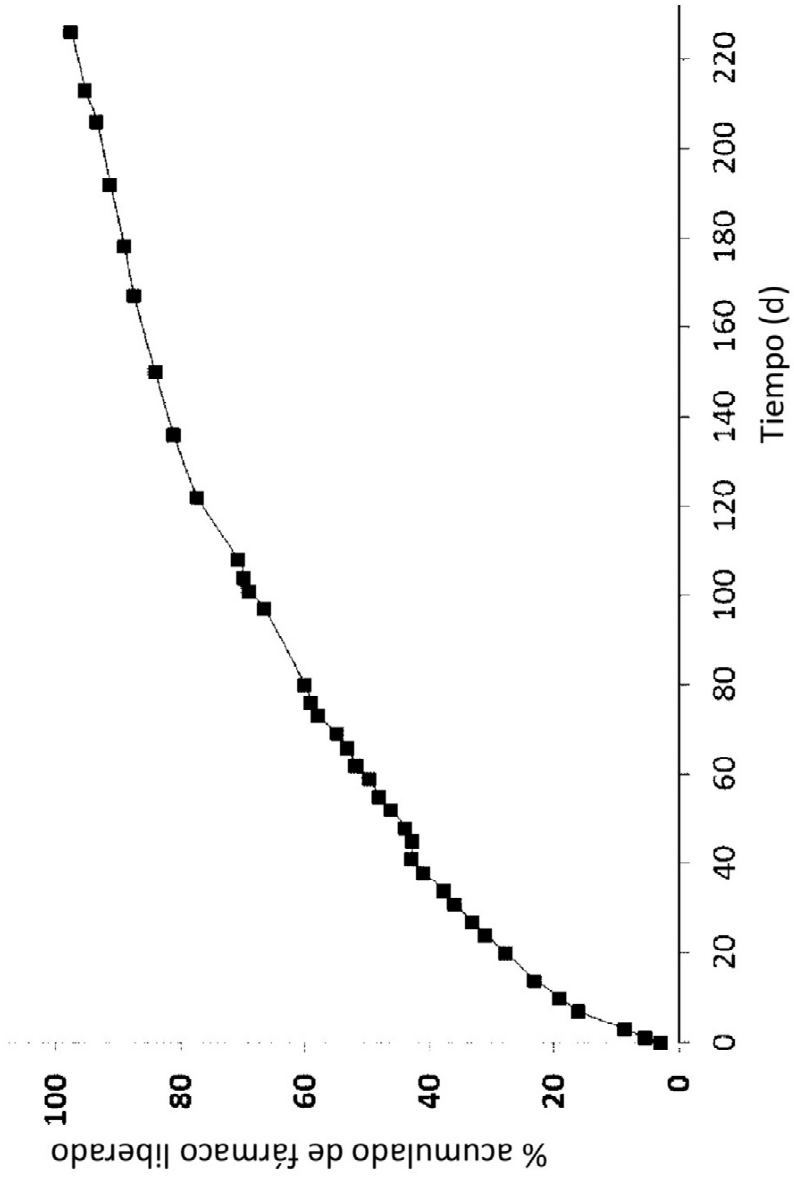

% acumulado de fármaco liberado
0
20
40
60
80
100
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
Tiempo (d)

FIG. 3

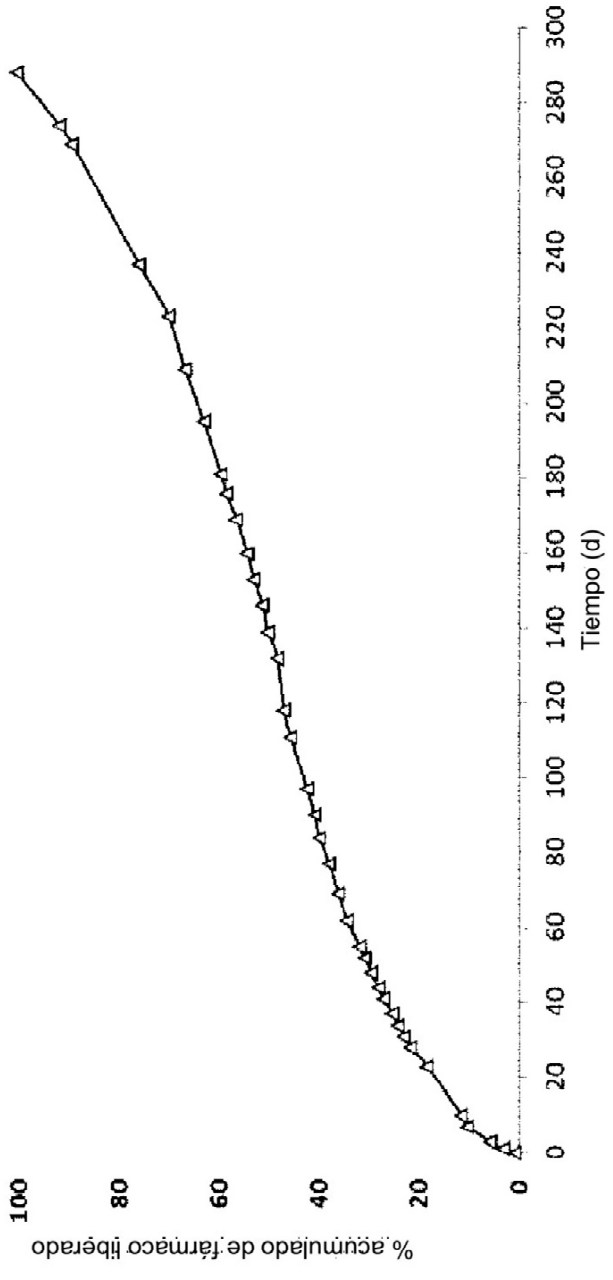

% acumulado de fármaco liberado
0
20
40
60
80
100
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
Tiempo (d)

FIG. 4

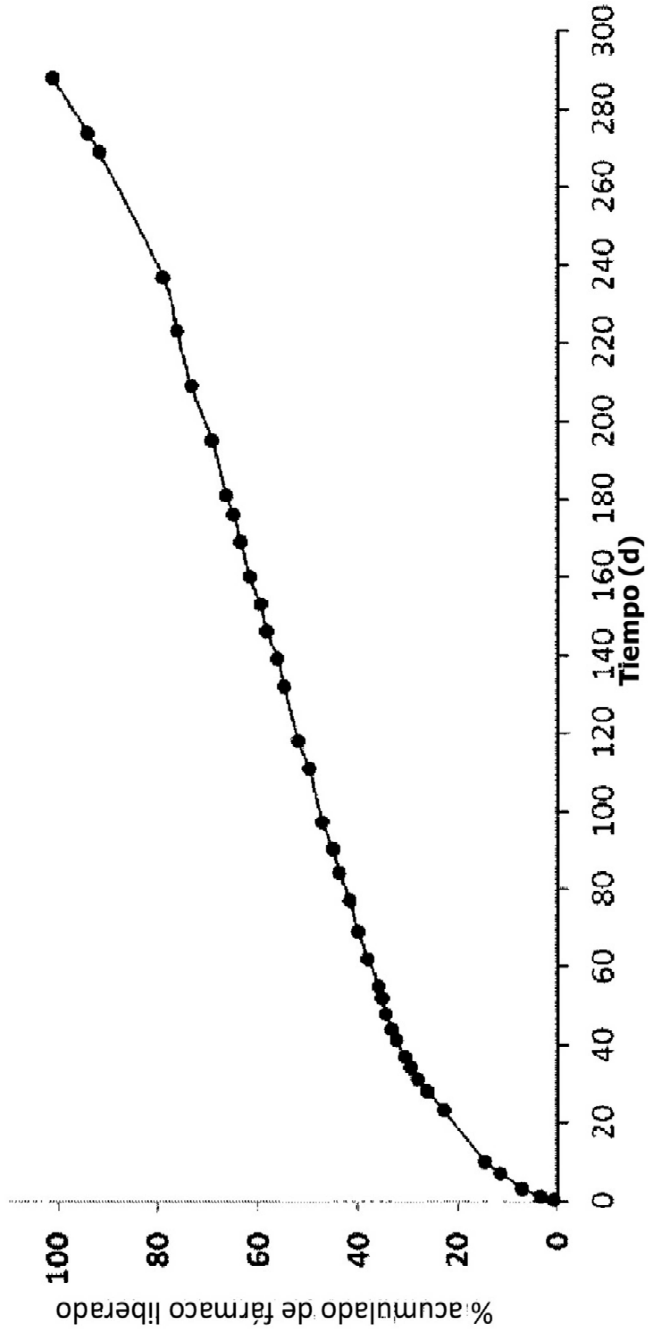

% acumulado de fármaco liberado
0
20
40
60
80
100
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
Tiempo (d)

FIG. 5

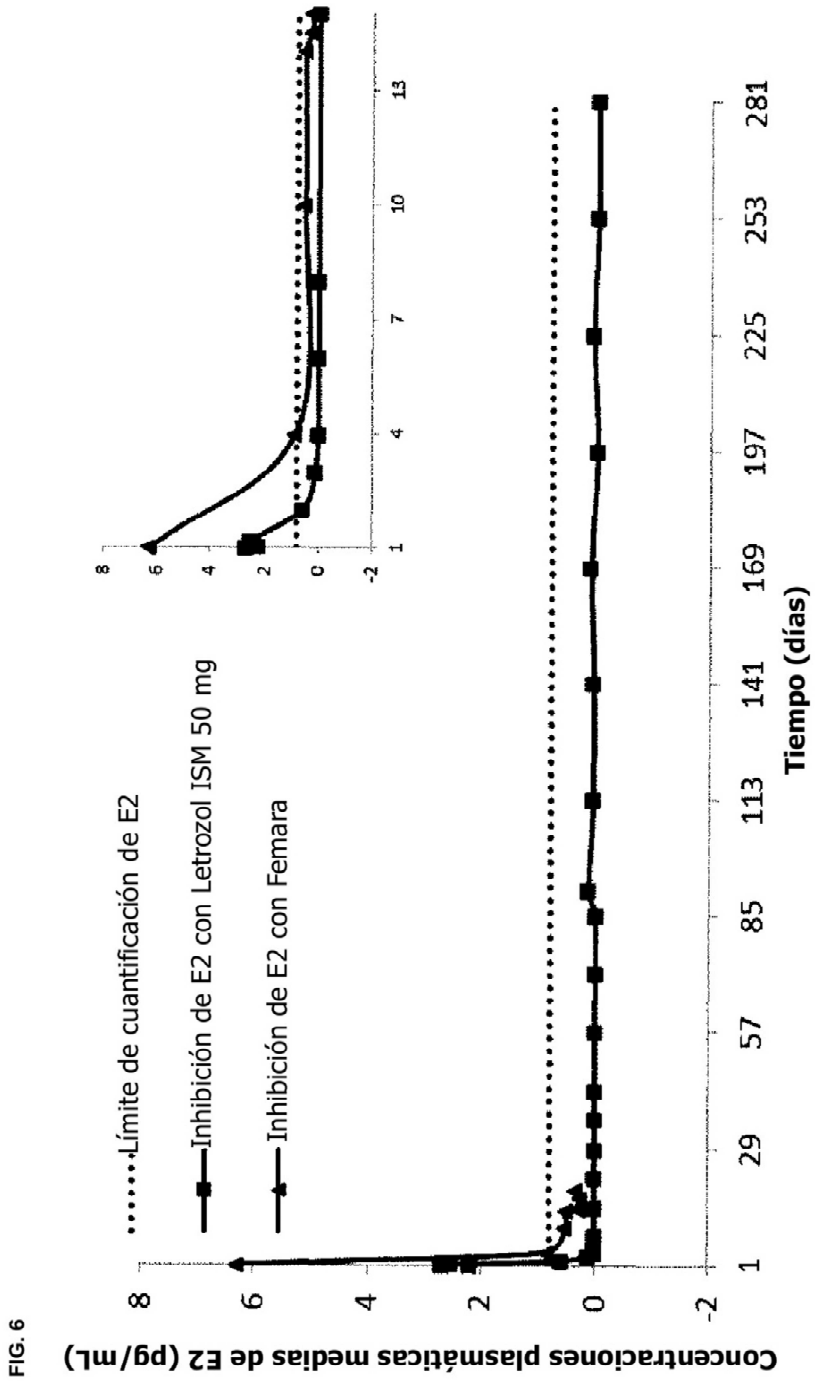

Límite de cuantificación de E2
Inhibición de E2 con Letrozol ISM 50 mg
Inhibición de E2 con Femara
Concentraciones plasmáticas medias de E2 (pg/mL)
Tiempo (días)
8
6
4
2
0
-2
1
29
57
85
113
141
169
197
225
253
281
1
4
7
10
13

FIG. 6

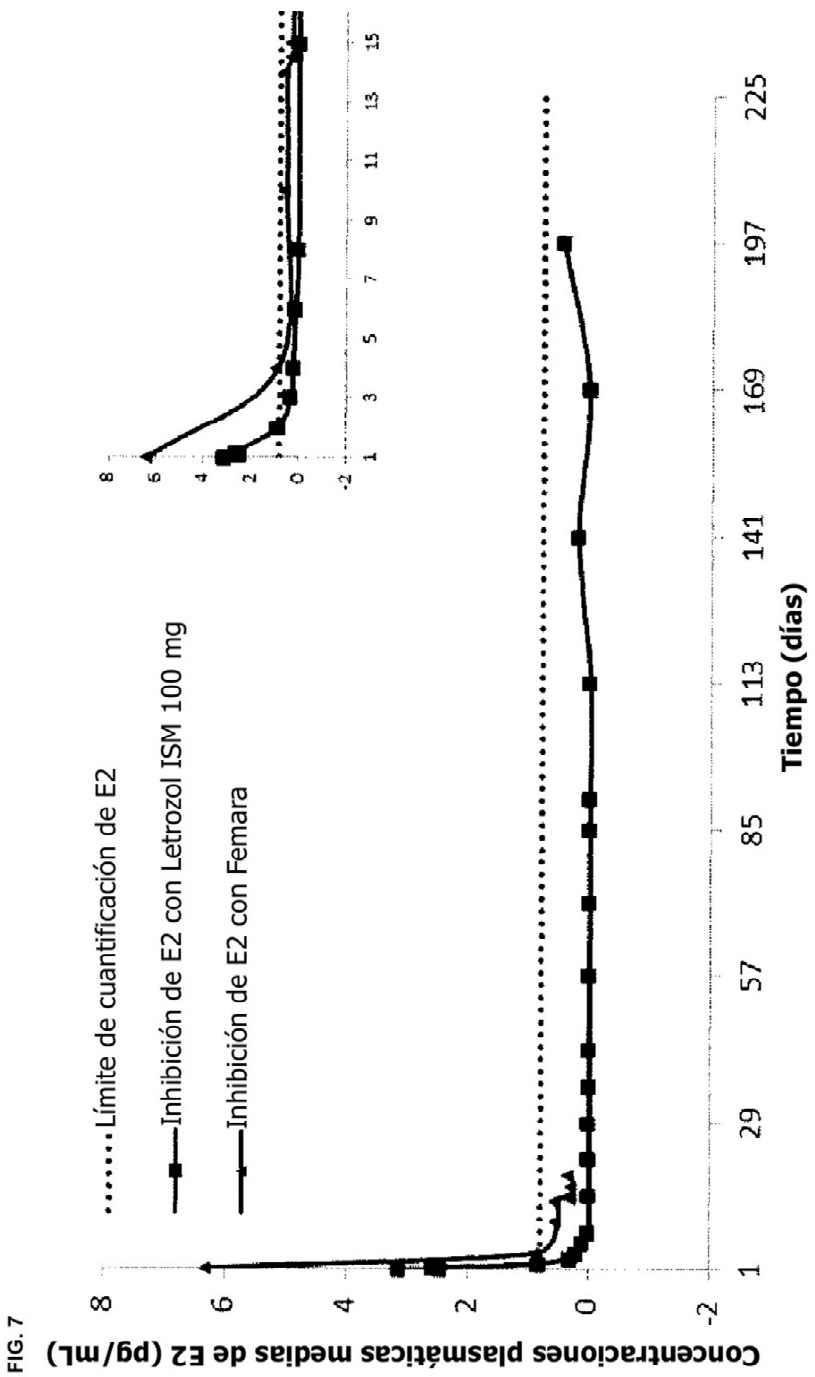

Límite de cuantificación de E2
Inhibición de E2 con Letrozol ISM 100 mg
Inhibición de E2 con Femara
Concentraciones plasmáticas medias de E2 (pg/mL)
Tiempo (días)
8
6
4
2
0
-2
1
29
57
85
113
141
169
197
225

FIG. 7

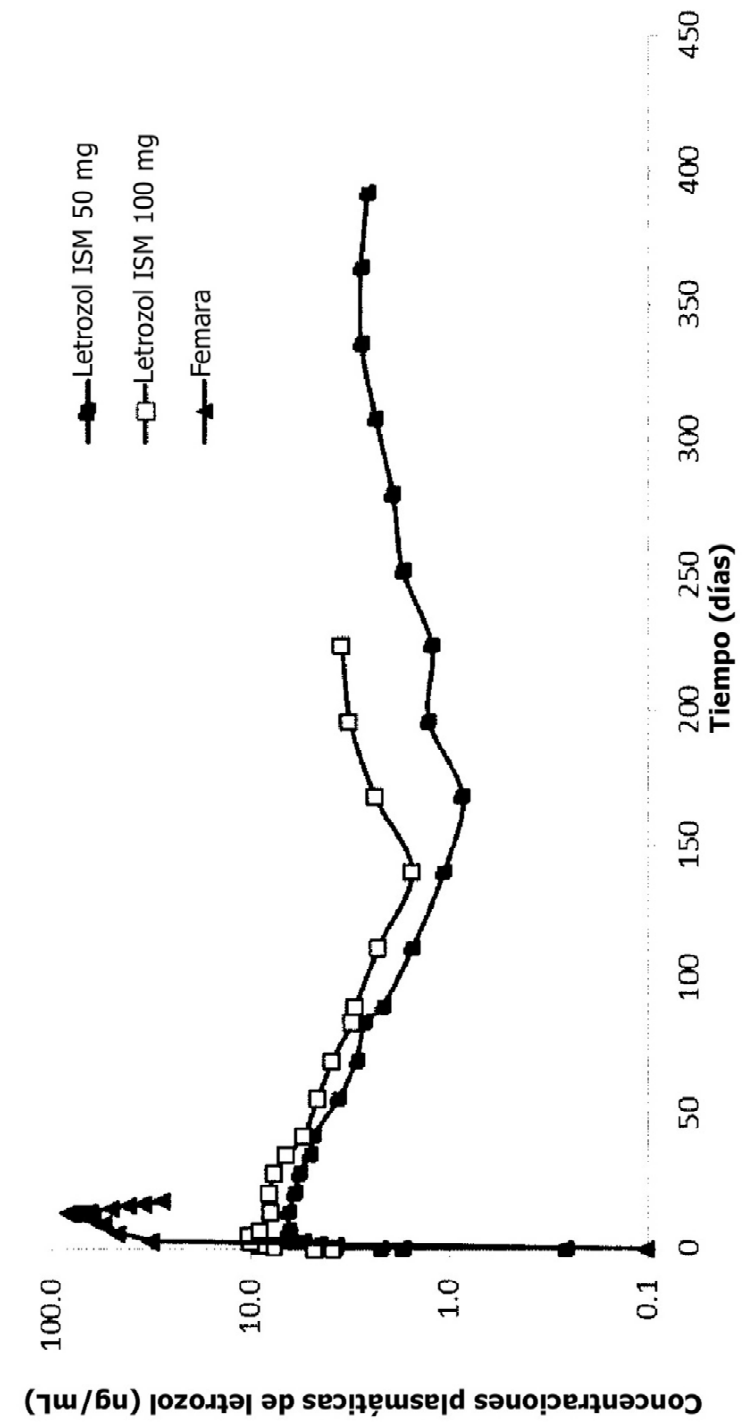

Letrozol ISM 50 mg
Letrozol ISM 100 mg
Femara
100.0
10.0
1.0
0.1
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
Tiempo (días)
Concentraciones plasmáticas de letrozol (ng/mL)

FIG. 8

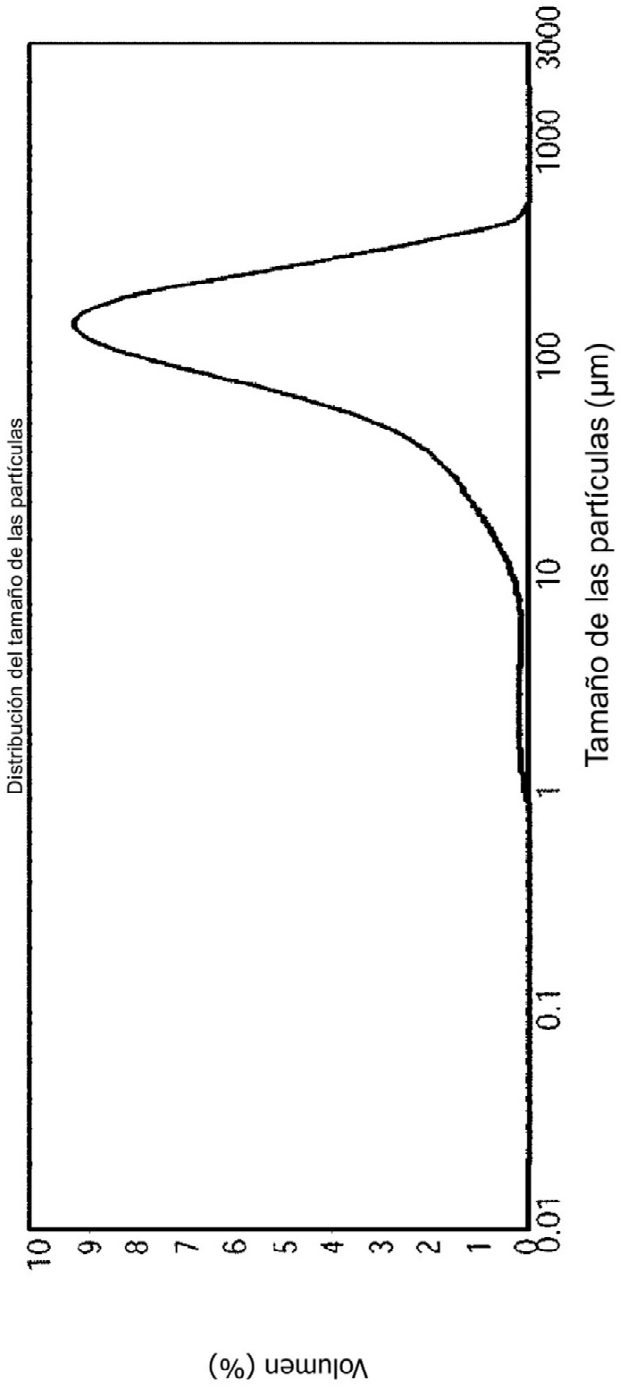

Distribución del tamaño de las partículas
Volumen (%)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
Tamaño de las partículas (µm)

FIG. 9