



MD/EP 3746047 T2 2022.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3746047 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 31/4196 (2006.01.01)
A61K 47/34 (2017.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 1233 (22) Data de depozit: 2019.06.12 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19733972.4, 2019.06.12 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3746047, 2020.12.09 (31) Numărul cererii prioritare: 18382413 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.06.12 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2022, 2022.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 41/2021, 2021.10.13 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2020, 2020.12.31
(71) Solicitant: LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A., ES (72) Inventatori: FRANCO RODRÍGUEZ Guillermo, ES; GUTIERRO ADURIZ Ibon, ES (73) Titular: LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI S.A., ES (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Compoziție injectabilă

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (FLA), destinat administrării pentru un pacient care

2
are nevoie de acesta începând cu 0,1-2 miligrame în fiecare zi.

Revendicări: 14
Figuri: 9

MD/EP 3746047 T2 2022.02.28

(54) Injectable composition**(57) Abstract:**

1

The present invention refers to a letrozole composition suitable for forming an in situ intramuscular implant comprising a sterile biodegradable thermoplastic polymer of polylactic acid (FLA), for administering a

2

patient in need thereof from 0.1-2 milligrams every day.

Claims: 14

Fig.: 9

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL ȘI OBIECTUL INVENȚIEI**

Prezenta cerere de brevet este îndreptată spre compoziții utile în terapiile împotriva cancerului.

Îndeosebi, prezenta invenție se referă la utilizarea unei compoziții de letrozol adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), destinat administrării pentru un pacient care are nevoie de acesta începând cu 0,1-2 miligrame în fiecare zi.

CONTEXT

Fără îndoială, trebuie dezvoltate tratamente pentru cancer, nu numai noi entități moleculare, ci și produse farmacologice pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților. În acest sens, dezvoltarea formulării cu eliberare prelungită înseamnă un progres, deoarece permite reducerea dozei totale administrate, creșterea duratei fiecărei doze și a numărului de administrări și, prin urmare, crearea unui impact pozitiv asupra stării emoționale a pacientului.

În acest sens, în prezenta invenție, ingredientele active letrozol și anastrozol au fost selectate ca medicamente farmaceutice candidate pentru acest tip de formulare cu eliberare prelungită, deoarece acestea sunt ingredientele active de primă linie în tratamentul adjuvant al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu avansat cu receptori hormonal pozitiv pentru care nu există terapie alternativă în afară de administrarea zilnică a unui comprimat.

Letrozolul (4,4'-(1h,2,4-triazol-1-il)metil)dibenzonitril) și anastrozolul (2,2' -[5- (1 H-1 ,2,4-triazol-1-il metil)-1,3-fenilena]bis(2-metilpropanen itril)) aparțin unei clase de medicamente numite inhibitori nesteroidieni ai aromatazei, iar mecanismul lor de acțiune constă în reducerea cantității de estrogen din organism. Acest efect poate încetini sau opri creșterea în sân a multor tipuri de celule producătoare de cancer care au nevoie de estrogen pentru a se dezvolta.

În prezent, nu există nici o formulare de letrozol pe piață, cu capacitatea de a controla eliberarea medicamentului pe o perioadă lungă de timp. În prezent, medicamentul farmaceutic letrozol este disponibil numai sub formă de tablete pentru administrare orală zilnică (Femara®).

În tratamentul cancerului de sân, ca și în tratamentul cancerului în general, starea psihologică a pacientului este foarte importantă; prin urmare, dezvoltarea unei formule de letrozol și/sau anastrozol trimestrial înseamnă o îmbunătățire substanțială a calității vieții acestuia, reducând impactul care ar rezulta din tratamentul zilnic. La rândul lor, examinările medicale care sunt efectuate în timpul monitorizării bolii se efectuează în mod normal la 3 și 6 luni în primii câțiva ani, astfel încât administrarea formulării ar putea coincide cu vizitele de control la medic.

Un raționament similar a dus la apariția pe piață a unor formulări precum Zoladex®, un implant preformat de goserelină pentru aplicare subcutanată trimestrială, pentru tratamentul carcinomului de prostată, și Implanon®, un implant preformat de etonogestrel utilizat ca contraceptiv. Cu toate acestea, aceste implanturi preformate prezintă o serie de dezavantaje, inclusiv:

- pregătirea implanturilor prin extrudare necesită utilizarea unor temperaturi înalte, care pot provoca degradarea ingredientului activ și generarea de impurități potențial toxice;
- omogenitatea scăzută a produsului obținut la includerea ingredientelor active în doze mici;
- necesitatea unor proceduri chirurgicale pentru implantarea sau injectarea implantului folosind ace cu diametru mare.

De asemenea, este posibil să se găsească în literatura de specialitate unele publicații privind compozițiile implantabile de letrozol și/sau anastrozol, cum ar fi următoarele:

De exemplu, WO 2008/041245 descrie compoziții implantabile cuprinzând o mare varietate de ingrediente active, cum ar fi unii inhibitori de aromatază, inclusiv anastrozol, într-o mare varietate de forme de administrare, de la microparticule preformate suspendate într-un vehicul apos la formulări care se gelifică *in situ*. Deși este îndoielnic că acest document poate susține suficient toate combinațiile de ingrediente active și formele de administrare care pot apărea, exemplele se referă întotdeauna la microparticule preformate, adică nu descrie niciodată sisteme de formare a implanturilor direct „*in situ*”.

În cele din urmă, trebuie subliniat faptul că niciunul dintre exemple nu indică o durată de peste 60 de zile. WO 2009/060473 raportează că alegerea și cantitatea de polimer biodegradabil sunt guvernate de natura și cantitatea de agent activ utilizat, dimensiunea dorită a particulelor compoziției, utilizarea preconizată, durata de utilizare. Anjali și colab. Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 107, (2016), 213-227, predă despre formulări injectabile de poli(acid lactic) și copolimerii săi în uz clinic. Kranz și colab. Jurnalul Internațional de Farmacie, vol. 332, nr. 1-2, (2007), 107-114 spune o relație între eliberarea medicamentului și dimensiunea particulelor și degradarea/eroziunea polimerilor biodegradabili, cum ar fi PLA etc. în di-metilsulfoxid (DMSO). D'Souza și colab. Pharmaceutical Research, vol. 23, nr. 3, (2006), 460-474, prezintă metodele de evaluare a eliberării *in vitro* a medicamentului din sistemele de particule

polimerice injectabile. Wen Li și colab. Chemical Society Reviews, vol. 47, nr. 15, (2018), 5646-5683 este un articol de revizuire privind prepararea microparticulelor. Bassyouni Fatma și colab. Cercetare privind intermediarii chimici: un internat. Journal, vol. 41, No. 4, (2013), 2165-2200, descrie, în general, progresele și noile tehnologii aplicate în sistemul de livrare controlată a medicamentelor. Printre aceste sisteme, sunt enumerate nanoparticule de dimensiuni coloidale ca purtătoare de substanțe, care permit injectarea directă în circulația sistemică. Kissel T și colab. Journal of Controlled Release, vol. 16, nr. 1-2, (1991), 27-41 raportează despre sistemele de depozite parenterale pe bază de poliesteri biodegradabili. De obicei, se preferă particule de microsferă cu dimensiuni de 50-100 microni. Gomathi Thandapani și colab. International Journal of Biological Macromolecules, vol. 104, (2017), 1820-1832, descrie eliberarea susținută de letrozol din nanoparticulele de chitosan cu dimensiunea medie a particulelor de la 58 la 91 nm. P. Muralidhar, Asian Journal of Biomaterial Research, (2017), 6-15 revizuieste sistemele de administrare a medicamentelor injectabile cu eliberare controlată și suspensiile apoase și subliniază importanța dimensiunii particulelor pentru a minimiza durerea și iritarea țesuturilor, dar și adecvarea pentru injectare cu ajutorul unei seringi, recomandând o dimensiune a particulelor mai mică de 10 microni.

WO 2014/019972 descrie compoziții adecvate pentru formarea unui implant intramuscular in situ cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil de acid polilactic (PLA), DMSO și un compus inhibitor de aromatază.

WO2010/065358 A1 descrie compozițiile pentru administrarea de medicamente care conțin testosteron și un inhibitor de aromatază pentru administrarea continuă de testosteron și pentru prevenirea conversiei acestuia în estradiol. Deși descrierea ia în considerare posibilitatea ca forma de administrare să fie un implant, singurul exemplu de formă de administrare sunt peletele.

De asemenea, WO 2012/07 4883 A1 descrie compoziții biodegradabile pentru administrarea medicamentelor farmaceutice. Aceste compoziții necesită utilizarea de solvenți insolubili în apă, cum ar fi benzoat de benzil sau alcool benzilic, pentru a menține implantul în stare lichidă sau semisolidă. S-a demonstrat anterior că acești solvenți asigură eliberări bruște și, prin urmare, nu sunt adecvați pentru compozițiile cu eliberare prelungită din prezenta invenție.

În cele din urmă, US 2008/0206303 A1 descrie formulări cu eliberare prelungită de anastrozol cuprinzând un polimer PLA sau PLGA care poate fi însoțit de o mare varietate de solvenți; cu toate acestea, în exemplele de realizare ale invenției, solvenții utilizați sunt alcool benzilic și n-metil-2-pirolidonă (NMP), solvenți care dau naștere unei explozii foarte mari, urmată de o eliberare ulterioară aproape zero. De fapt, explozia care a fost acceptabilă pentru inventatori în acest document a fost de 25-30 % într-o singură zi, o valoare foarte mare, și din această cauză niciunul dintre exemplele lor nu a durat mai mult de 60 de zile; în special la câini, animale similare oamenilor, eliberarea nu a continuat mai mult de 35 de zile. În cele din urmă, în acest document nu a fost menționată nici dimensiunea particulelor de letrozol, nici importanța acestui factor în comportamentul formulării.

Prin urmare, ar fi de dorit să se obțină o formulare cu durata de trei luni de letrozol și/sau anastrozol pentru tratamentul adjuvant de primă linie al cancerului mamar la femeile cu postmenopauză cu receptori hormonal pozitiv. Din acest motiv, tehnologia implanturilor conform invenției care se formează *in situ* depășește majoritatea dezavantajelor prezentate de formulările actuale bazate pe implanturi preformate. Oferă o terapie alternativă practică și eficientă pentru pacient, realizând profiluri terapeutice care durează cel puțin 60 de zile.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ*, care poate menține nivelurile plasmatice necesare de letrozol pentru suprimarea hormonilor timp de cel puțin 6 luni.

S-a demonstrat că această terapie de supresie hormonală pe termen lung asigură un rezultat clinic superior la om comparativ cu tratamentul cu doze zilnice orale. Formulările de letrozol descrise aici permit obținerea nivelurilor terapeutice ale medicamentului în plasmă de la început și în mod continuu pe o perioadă de cel puțin șase luni, evitând necesitatea regimurilor zilnice de dozare și îmbunătățind astfel calitatea vieții pacientului.

De asemenea, concentrațiile plasmatice de letrozol eficiente mai scăzute și susținute în doze mai mici (comparativ cu tratamentul oral) reduc efectele secundare adverse (pierderea de masă osoasă, dureri osoase/articulare/musculare, dislipidemie) datorate expunerii mai scăzute la medicament. Mai mult, prezenta invenție oferă un profil de siguranță mai bun, care are un impact pozitiv asupra aderenței la durata tratamentului. Acești inventatori au descoperit că doza necesară pentru eficacitatea clinică a letrozolului este mult mai mică decât s-a crezut. Astfel, compozițiile din prezenta invenție asigură o terapie eficientă cu letrozol pentru inhibarea aromatazei cel puțin la începutul terapiei orale de la administrare, cu doze mult mai mici decât compozițiile anterioare, oferind o eliberare susținută și stabilă a unor astfel de doze mici pe perioade lungi de timp (cel puțin 6 luni) și reducând efectele secundare adverse.

Inventatorii prezentei invenții au constatat că compozițiile preferate adecvate din punct de vedere clinic și superioare sunt realizate atunci când se utilizează o anumită dimensiune a particulelor pentru polimer. S-a considerat inițial că dimensiunea particulelor este irelevantă, deoarece polimerul este dizolvat în solvent atunci când compoziția este preparată înainte de administrare. Cu toate acestea, inventatorii au constatat că dimensiunea particulelor polimerului are, de fapt, un impact asupra eliberării ingredientului activ din implant și are, de asemenea, un impact asupra adecvării clinice pentru administrarea implantului, deoarece acest tip de compoziții trebuie să fie administrat prin injecție intramusculară la scurt timp după reconstituire. După cum se arată în figuri, aceste compoziții cu dimensiuni controlate ale particulelor de poli(acid lactic) (PLA) asigură o eliberare a medicamentului din implant care permite scăderea concentrațiilor plasmatice de medicament care sunt încă eficiente în supresia hormonală și, prin urmare, pot fi utilizate pentru perioade mai lungi și, de asemenea, reduc efectele secundare adverse.

Prezenta invenție se referă la o compoziție de depozit injectabilă care cuprinde PLA având o distribuție a dimensiunii particulelor după cum urmează: distribuție a masei dimensiunii particulelor cu cel mult 10 % peste 300 micrometri, de preferință nu peste 250 micrometri, atunci când este măsurată prin cernerea analitică conform USP<786> și/sau PLA respectiv are o distribuție a volumului mărimii particulelor cu un D90 care nu este mai mare de 330 micrometri, de preferință nu peste 280 micrometri atunci când este măsurată prin analiza de difracție cu laser; și/sau în care PLA menționat are o distribuție de masă a dimensiunii particulelor în care nu mai mult de 80 % dintre particule au o dimensiune a particulei sub 125 micrometri, atunci când este măsurată prin cernerea analitică conform USP<786> și/sau PLA respectiv are un volum de dimensiunea particulei distribuție cu un D80 care nu este mai mic de 135 micrometri atunci când este măsurat prin analiza de difracție cu laser.

Prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care PLA menționat este măcinat și are o distribuție a masei granulometrice cu nu mai mult de 10 % peste 300 micrometri, de preferință nu mai mult de 250 micrometri, atunci când este măsurat prin cernere analitică conform USP<786>.

De asemenea, prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care PLA menționat este măcinat și are o distribuție a volumului dimensiunii particulelor cu un D90 nu mai mare de 330 micrometri, de preferință nu mai mare de 280 micrometri atunci când este măsurat prin analiza difracției laserului.

De asemenea, prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care PLA menționat este măcinat și are o distribuție a masei granulometrice cu nu mai mult de 10 % peste 300 micrometri, de preferință nu mai mult de 250 micrometri și în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulei mai mică de 125 micrometri, măsurată prin cernere analitică conform USP<786>.

De asemenea, prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care PLA menționat este măcinat și are o distribuție a masei granulometrice în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulelor mai mică de 125 micrometri, atunci când sunt măsurate prin cernere analitică conform USP<786>.

De asemenea, prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care PLA menționat este măcinat și are o distribuție a volumului dimensiunii particulelor cu un D90 nu mai mare de 330 micrometri, de preferință nu mai mare de 280 micrometri atunci când este măsurat prin analiza difracției laser și cu un D80 nu mai mic de 135 micrometri atunci când este măsurat prin analiza difracției laser.

De asemenea, prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril al acidului polilactic (PLA), în care PLA menționat este măcinat și are o dimensiune a particulei și/sau PLA respectiv are o distribuție a volumului mărimii particulelor cu un D80 peste 135 micrometri atunci când sunt măsurate prin analiza de difracție cu laser.

Într-un prim aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție stabilă de letrozol cu eliberare susținută pentru administrare intramusculară adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* cuprinzând letrozol de la 10 la 500 mg și un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care numitul PLA este măcinat; și/sau în care numitul PLA are o distribuție a masei granulometrice cu cel mult 10 % peste 300 micrometri, de preferință nu mai mult de 250 micrometri, atunci când este măsurat prin cernere analitică conform USP<786> și/sau numitul PLA are o distribuție a volumului granulometric cu D90 nu mai mare de 330 micrometri, de preferință nu mai mare de 280 micrometri atunci când este măsurat prin analiza difracției laser; și/sau în care numitul PLA are o distribuție a masei granulometrice în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune sub 125 de micrometri, atunci când este măsurat prin cernere analitică conform USP<786> și/sau numitul PLA are o distribuție a volumului particulei cu un D80 nu mai mic de 135 micrometri atunci când este măsurat prin analiza difracției laser; și în care eliberarea agentului activ din implant este între 2 și 30 % din fiecare agent activ la fiecare

28 de zile, preferabil este între 5 și 25 % din agentul activ la fiecare 28 de zile; și/sau în care compoziția eliberează de la 0,1 la 2 miligrame de letrozol în fiecare zi, de preferință de la 0,13 la 0,80 miligrame de letrozol în fiecare zi.

Într-o realizare preferată, compoziția cuprinde un solvent miscibil cu apa, de preferință solutul este dimetil sulfoxid (DMSO).

Termenul „stabil”, astfel cum este utilizat aici, se referă la o compoziție farmaceutică care conține letrozol, în care conținutul total de impurități provenite din descompunerea letrozolului nu depășește 5 % din suprafață, preferabil 3 % din suprafață, mai preferabil 2 % din suprafață și, cel mai preferabil, 1 % din suprafață, determinat prin cromatografie lichidă (HPLC) la 230 nm, în cazul în care o astfel de compoziție este păstrată timp de 2 luni la 40 °C și 75 % umiditate relativă (RH).

Când dimensiunea particulei PLA este măsurată prin cernere analitică conform USP<786>, amplitudinea este de 0,65 mm și timpul de agitare este de 5 minute. Atunci când dimensiunea particulelor PLA este măsurată prin analiza difracției laser, dimensiunea particulelor este determinată prin metoda dispersiei umede. Nu a fost aplicat niciun tratament prealabil al probei. Proba a fost adăugată direct în mediul de dispersie (apă). Mecanismul de dispersie a fost agitat la 3000 rpm. Într-o realizare preferată, compoziția de letrozol cu eliberare susținută stabilă a primului aspect este caracterizată prin aceea că respectiva compoziție eliberează până la 30 % din letrozol în 30 de zile, de preferință până la 25 % din letrozol în 30 de zile; sau până la 50 % din letrozol în 100 de zile, de preferință în 120 de zile și mai preferabil în 130 de zile; sau compoziția menționată eliberează până la 80 % din letrozol în 140 de zile, de preferință în 180 de zile, mai preferabil în 200 de zile; sau compoziția eliberează până la 80 % din letrozol în 240 de zile, într-un test de dizolvare *in vitro* efectuat cu mișcare orbitală orizontală la 50 rpm; mediu: PBS pH 7,4; temperatură: 37 ± 0,5 °C; tehnică analitică: HPLC/UV; lungime de undă 230 nm.

Într-o realizare preferată, compoziția conține între 10 și 450 mg de letrozol. Într-o realizare preferată, compoziția conține între 30 și 90 mg de letrozol. Într-o realizare preferată, compoziția conține între 80 și 150 mg de letrozol. Într-o realizare preferată, compoziția conține între 150 și 250 mg de letrozol. Într-o realizare preferată, compoziția conține între 350 și 450 mg de letrozol.

Termenul „ingredient activ” sau „agent activ” se referă la un compus activ din punct de vedere terapeutic, precum și la orice promedicamente ale acestuia și săruri, hidrați și solvați acceptabili farmaceutic ai compusului și promedicamentelor. În prezenta invenție, agentul activ este letrozol.

Într-o realizare preferată, grupul final al PLA este un grup de esteri.

Într-o realizare preferată, dimensiunea particulelor de letrozol este de așa natură încât mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mică de 20 de microni, mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mare de 350 de microni, iar D50 este între 70 și 200 de microni, atunci când este măsurat prin analiza difracției laser (distribuția volumului).

Într-o realizare preferată, compoziția cuprinde 5-40 % în greutate letrozol, 20-40 % în greutate PLA, 20-80 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare. Într-o realizare preferată, compoziția cuprinde 15-35 % în greutate letrozol, 25-35 % în greutate PLA, 30-60 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare. Într-o realizare preferată, compoziția cuprinde 18-28 % în greutate letrozol, 30-35 % în greutate PLA, 37-52 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare.

O realizare preferată a primului aspect al invenției se referă la o compoziție stabilă de letrozol cu eliberare susținută pentru administrare intramusculară adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* constând, de preferință, din: de la 30 la 90 mg de letrozol, DMSO și un PLA biodegradabil steril, în care grupul final al PLA este un grup de esteri, în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice cu cel mult 10 % peste 300 microni, de preferință nu mai mult de 250 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulei mai mică de 125 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care eliberarea agentului activ din implant este între 2 și 30 % din agentul activ la fiecare 28 de zile, de preferință este între 5 și 25 % din agentul activ la fiecare 28 de zile; și în care dimensiunea particulei de letrozol este astfel încât mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mică de 20 microni, mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mare de 350 microni și D50 este între 70-200 microni, atunci când este măsurată prin analiza difracției laser (distribuția volumului); și în care compoziția cuprinde 15-35 % în greutate letrozol, 25-35 % în greutate PLA și 30-60 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare; și în care compoziția eliberează de la 0,1 la 2 miligrame de letrozol în fiecare zi; și în care compoziția stabilă cu eliberare susținută asigură o concentrație plasmatică de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

O realizare preferată a primului aspect al invenției se referă la o compoziție stabilă de letrozol cu eliberare susținută pentru administrare intramusculară adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* constând, de preferință, din: de la 80 la 150 mg de letrozol, DMSO și un PLA

biodegradabil steril, în care grupul final al PLA este un grup de esteri, în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice cu cel mult 10 % peste 300 microni, de preferință nu mai mult de 250 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulei mai mică de 125 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care eliberarea agentului activ din implant este între 2 și 30 % din agentul activ la fiecare 28 de zile, de preferință este între 5 și 25 % din agentul activ la fiecare 28 de zile; și în care dimensiunea particulei de letrozol este astfel încât mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mică de 20 microni, mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mare de 350 microni și D50 este între 70-200 microni, atunci când este măsurată prin analiza difracției laser (distribuția volumului); și în care compoziția cuprinde 15-35 % în greutate letrozol, 25-35 % în greutate PLA și 30-60 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare; și în care compoziția eliberează de la 0,1 la 2 miligrame de letrozol în fiecare zi; și în care compoziția stabilă cu eliberare susținută asigură o concentrație plasmatică de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

O realizare preferată a primului aspect al invenției se referă la o compoziție stabilă de letrozol cu eliberare susținută pentru administrare intramusculară adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* constând, de preferință, din: de la 150 la 250 mg de letrozol, DMSO și un PLA biodegradabil steril, în care grupul final al PLA este un grup de esteri, în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice cu cel mult 10 % peste 300 microni, de preferință nu mai mult de 250 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulei mai mică de 125 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care eliberarea agentului activ din implant este între 2 și 30 % din agentul activ la fiecare 28 de zile, de preferință este între 5 și 25 % din agentul activ la fiecare 28 de zile; și în care dimensiunea particulei de letrozol este astfel încât mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mică de 20 microni, mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mare de 350 microni și D50 este între 70-200 microni, atunci când este măsurată prin analiza difracției laser (distribuția volumului); și în care compoziția cuprinde 15-35 % în greutate letrozol, 25-35 % în greutate PLA și 30-60 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare; și în care compoziția eliberează de la 0,1 la 2 miligrame de letrozol în fiecare zi; și în care compoziția stabilă cu eliberare susținută asigură o concentrație plasmatică de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

O realizare preferată a primului aspect al invenției se referă la o compoziție stabilă de letrozol cu eliberare susținută pentru administrare intramusculară adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* constând, de preferință, din: de la 350 la 450 mg de letrozol, DMSO și un PLA biodegradabil steril, în care grupul final al PLA este un grup de esteri, în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice cu cel mult 10 % peste 300 microni, de preferință nu mai mult de 250 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care PLA menționat are o distribuție a masei granulometrice în care nu mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulei mai mică de 125 microni, măsurată prin cernere analitică conform USP<786> și în care eliberarea agentului activ din implant este între 2 și 30 % din agentul activ la fiecare 28 de zile, de preferință este între 5 și 25 % din agentul activ la fiecare 28 de zile; și în care dimensiunea particulei de letrozol este astfel încât mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mică de 20 microni, mai puțin de 10 % din particule au o dimensiune mai mare de 350 microni și D50 este între 70-200 microni, măsurată prin analiza difracției laser (distribuția volumului); și în care compoziția cuprinde 15-35 % în greutate letrozol, 25-35 % în greutate PLA și 30-60 % în greutate DMSO, în ceea ce privește greutatea totală a compoziției înainte de administrare; și în care compoziția eliberează de la 0,1 la 2 miligrame de letrozol în fiecare zi; și în care compoziția stabilă cu eliberare susținută asigură o concentrație plasmatică de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

Într-o realizare preferată, letrozolul și PLA se află într-o primă componentă (prima seringă) a compoziției, iar solventul este o componentă separată (a doua seringă) a compoziției.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la un kit adecvat pentru prepararea *in situ* a compoziției primului aspect, cuprinzând două recipiente sau seringi, în care primul recipient sau seringă cuprinde letrozolul și PLA și al doilea recipient sau seringă cuprinde solventul, de preferință DMSO.

Într-un al doilea aspect, prezenta invenție se referă la un proces de pregătire a compoziției stabile de letrozol cu eliberare susținută a primului aspect, cuprinzând amestecarea componentelor compoziției cu până la 15 minute înainte de administrare, de preferință cu 10 minute înainte de administrare, mai preferabil cu 5 minute înainte de administrare. Într-o realizare preferată, ingredientul activ și PLA sunt livrați deja amestecați.

Într-o realizare preferată, compoziția după preparare este o suspensie. De preferință, medicamentul este în suspensie și PLA este dizolvat în solvent.

Într-o realizare preferată, compoziția se prepară prin amestecarea solventului, de preferință DMSO cu un amestec solid anterior de letrozol și PLA. Într-o realizare preferată a celui de-al treilea aspect, compoziția este preparată (reconstituită) mai întâi prin amestecarea agentului activ cu PLA și apoi adăugarea solventului.

5 Într-un al treilea aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea compoziției stabile cu eliberare susținută a primului aspect în tratamentul cancerului de sân cuprinzând administrarea zilnică la un pacient care are nevoie de acesta de la 0,1-2 miligrame de letrozol zilnic.

10 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect este utilizată în tratamentul cancerului de sân pentru administrarea unui pacient care are nevoie de acesta de la 0,1-1,25 miligrame (mg) de letrozol în fiecare zi. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect este utilizată în tratamentul cancerului de sân pentru administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta de la 0,1 la 1,20 mg, de preferință de la 0,13 la 1,15 mg, mai preferabil de la 0,13 la 1,10 mg, chiar mai preferabil de la 0,13 la 0,8 mg de letrozol în fiecare zi.

15 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect asigură o concentrație plasmatică a letrozolului între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului și continuu timp de cel puțin șase luni sau între 6 și 12 luni sau cel puțin 12 luni.

20 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 30 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect asigură o concentrație plasmatică a letrozolului între 1,5 și 30 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului și continuu timp de cel puțin șase luni sau între 6 și 12 luni sau cel puțin 12 luni.

25 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 25 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect asigură o concentrație plasmatică a letrozolului între 1,5 și 25 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului și continuu timp de cel puțin șase luni sau între 6 și 12 luni sau cel puțin 12 luni.

30 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 20 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect asigură o concentrație plasmatică a letrozolului între 1,5 și 20 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului și continuu timp de cel puțin șase luni sau între 6 și 12 luni sau cel puțin 12 luni.

35 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 15 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect asigură o concentrație plasmatică a letrozolului între 1,5 și 15 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului și continuu timp de cel puțin șase luni sau între 6 și 12 luni sau cel puțin 12 luni.

40 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 10 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. De preferință, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect asigură o concentrație plasmatică a letrozolului între 1,5 și 10 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului și continuu timp de cel puțin șase luni sau între 6 și 12 luni sau cel puțin 12 luni.

45 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect este utilizată în tratamentul cancerului de sân pentru suprimarea concentrațiilor plasmatice de estradiol la mai puțin de 1 pg/ml după 4 zile de la administrarea implantului.

50 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect eliberează medicamentul cu un debut imediat al acțiunii și continuu timp de cel puțin 1 lună, de preferință cel puțin 3 luni, mai preferabil cel puțin 6 luni, chiar mai preferabil cel puțin 12 luni. Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect eliberează medicamentul cu un debut imediat al acțiunii și continuu între 1 și 12 luni sau între 9 și 12 luni, mai preferabil între 1 și 10 luni, chiar mai preferabil între 1 și 6 luni.

55 Expresia „debut imediat al acțiunii”, așa cum este utilizată aici, înseamnă că suprimarea nivelului plasmatic de estrogen obținută prin compoziția invenției este cel puțin la fel de timpurie ca cea obținută prin terapia orală cu Femara®, și anume în ziua 4, nu mai poate fi detectat estradiol (E2) (a se vedea figurile 1, 6 și 7).

Într-o realizare preferată, compoziția stabilă de eliberare susținută a primului aspect eliberează medicamentul cu un debut imediat al acțiunii și continuu între 3 și 6 luni.

60 Într-o realizare preferată, compoziția stabilă cu eliberare susținută a primului aspect este un depozit intramuscular injectabil și o compoziție sterilă adecvată pentru formarea unui implant solid, semisolid sau gel *in situ* într-un corp.

Compozițiile din invenție sunt de preferință utilizate la om.

Pe de altă parte, prezenta invenție se referă la utilizarea unei compoziții de letrozol adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), destinat administrării pentru un pacient care are nevoie de acesta începând cu 0,1-2 miligrame în fiecare zi. De preferință, se utilizează pentru administrarea zilnică a dozei de 0,13-1,25 miligrame pacientului care are nevoie de aceasta.

Într-o realizare preferată, compoziția oferă un nivel plasmatic de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului. Mai preferabil, compoziția asigură un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 30 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția este utilizată pentru tratamentul cancerului de sân pentru suprimarea nivelurilor plasmatice de estradiol la mai puțin de 1 pg/ml după 4 zile de la administrarea implantului.

Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția este utilizată pentru inhibarea aromatazei, de preferință la om. Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția este utilizată pentru tratamentul cancerului de sân. Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția este utilizată pentru tratamentul adjuvant al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu incipient cu receptori hormonali pozitivi sau pentru tratamentul adjuvant extins al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu incipient cărora li s-a administrat anterior tratament adjuvant standard cu tamoxifen sau pentru tratamentul de primă și a doua linie al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu avansat cu receptori hormonali pozitivi sau necunoscuți sau orice combinație a acestora.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la o compoziție de letrozol pentru administrare intramusculară cuprinzând un polimer termoplastic biodegradabil steril de acid polilactic (PLA), în care compoziția eliberează zilnic de la 0,1-2 miligrame.

Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția eliberează medicamentul cu un debut imediat de acțiune și continuu timp de cel puțin 1 lună, de preferință cel puțin 3 luni, mai preferabil cel puțin 6 luni, chiar mai preferabil cel puțin 12 luni. Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția eliberează medicamentul cu un debut imediat al acțiunii și continuu timp de cel puțin 1 lună, cel puțin 2 luni, cel puțin 3 luni, cel puțin 4 luni, cel puțin 5 luni, cel puțin 6 luni, cel puțin 7 luni, cel puțin 8 luni, cel puțin 9 luni, cel puțin 10 luni, cel puțin 11 luni sau cel puțin 12 luni. Într-o realizare preferată, compoziția eliberează medicamentul cu un început imediat de acțiune și continuu timp de cel puțin 12 luni. Într-un alt exemplu de realizare preferat, compoziția eliberează medicamentul cu un debut imediat de acțiune și continuu între 3 și 6 luni.

Într-o realizare preferată a acestui aspect, compoziția este un depozit intramuscular injectabil și o compoziție sterilă adecvată pentru formarea unui implant solid *in situ*, semisolid sau gel într-un corp.

Prezenta invenție se referă la o compoziție de letrozol adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ*, care poate menține nivelurile plasmatice necesare de letrozol pentru suprimarea hormonilor timp de cel puțin 6 luni.

S-a demonstrat că această terapie de supresie hormonală pe termen lung asigură un rezultat clinic superior comparativ cu tratamentul cu doze zilnice orale.

De asemenea, concentrațiile plasmatice de letrozol eficace mai scăzute și susținute în doze mai mici (comparativ cu tratamentul oral) reduc efectele secundare adverse (pierderea de masă osoasă, dureri osoase/articulare/musculare, dislipidemie) datorate expunerii mai scăzute la medicament. Mai mult, prezenta invenție oferă un profil de siguranță mai bun, care are un impact pozitiv asupra aderenței la durata tratamentului.

DESCRIEREA FIGURILOR

Următoarele figuri sunt furnizate pentru a ajuta la interpretarea obiectului prezentei invenții, dar nu implică nicio limitare.

Figura 1. Supresia rapidă și susținută a estradiolului cu doze mai mici. Concentrațiile plasmatice de estradiol (pg/ml) observate după administrarea de Femara® sau a compoziției conform invenției.

Figura 2. Concentrații plasmatice rapide și susținute de letrozol. Concentrațiile plasmatice de letrozol (ng/ml) observate după administrarea de Femara® sau a compoziției conform invenției.

Figura 3. Procentul cumulat de letrozol eliberat într-un test de dizolvare *in vitro* dintr-o compoziție care conține un PLA cu o distribuție a masei granulometrice în care mai mult de 10 % din particule au o dimensiune a particulei de 300 micrometri sau mai mare, măsurată prin cernere analitică conform USP<786>.

Figura 4. Procentul cumulat de letrozol eliberat dintr-o compoziție a invenției într-un test de dizolvare *in vitro*.

Figura 5. Procentul cumulat de letrozol eliberat într-un test de dizolvare *in vitro* dintr-o compoziție care conține un PLA cu o distribuție a masei granulometrice în care mai mult de 80 % din particule au o dimensiune a particulei de 125 micrometri sau mai puțin, măsurată prin cernere analitică conform USP<786>.

Figura 6. Concentrațiile plasmatice de estradiol (pg/ml) observate după administrarea de Femara® sau a compoziției conform invenției de 50 mg letrozol.

Figura 7. Concentrațiile plasmatice de estradiol (pg/ml) observate după administrarea de Femara® sau a compoziției conform invenției de 100 mg letrozol.

Figura 8. Letrozolul rapid și susținut înseamnă concentrații plasmatice. Concentrațiile plasmatice de letrozol (ng/ml) observate după administrarea de Femara® sau a compoziției conform invenției.

Figura 9. Distribuția granulometrică a PLA din compoziția invenției măsurată prin analiza difracției laser. Axa orizontală: dimensiunea particulelor în micrometri. Axa verticală: volum (%), indicând procentul de particule cu dimensiunea corespunzătoare a particulelor, măsurat prin difracție laser prin metoda dispersiei umede în apă și dispersat prin agitare la 3000 rpm.

EXAMPLE

Următoarele exemple sunt ilustrative ale invenției și nu trebuie considerate limitative.

Exemplu 1: Compoziții

Se prepară următoarele formulări:

De exemplu, o formulare gata preparată poate fi pregătită și inclusă într-o seringă gata de utilizare pentru injectare intramusculară. Aceeași formulare poate face parte, de exemplu, dintr-un set de două seringi, una masculină și una feminină sau două seringi masculine legate printr-un conector în care soluția de PLA în DMSO este într-o singură seringă, iar letrozolul este în formă solidă într-o a doua seringă. În mod similar, compoziția finală poate fi obținută, de exemplu, prin menținerea unei seringi cu PLA și letrozol în stare solidă și a solventului (DMSO) într-o a doua seringă.

Formula 1:

Ingredient	Cantitate (mg, % în greutate)
Polimer de acid lactic (grup terminal de ester) cu vâscozitate intrinsecă de 0,3 dl/g, iradiat ca materie primă la 10 kGy.	55,20 (35,8 %)
Dimetil sulfoxid	82,80 (53,7 %)
Letrozol	16,20 (10,5 %)

Formula 2: formulare cu letrozol în suspensie

Ingredient	Cantitate (mg, % în greutate)
Polimer de acid lactic (grup terminal de ester) cu vâscozitate intrinsecă de 0,3 dl/g, iradiat ca materie primă la 10 kGy.	38,80 (30 %)
Dimetil sulfoxid	58,30 (45 %)
Letrozol	32,40 (25 %)

Dimensiunea particulelor de letrozol în formularea 2 a fost caracterizată prin tehnica difracției razelor laser (Malvern Mastersizer 2000, suspendat în apă până la o obscuritate de 9,41%) și a avut următoarea distribuție (în % volum): $d(0,1) = 38,21 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 141,35 \mu\text{m}$ și $d(0,9) = 312,13 \mu\text{m}$.

Formula 3:

Ingredient	Cantitate (mg)
Polimer de acid lactic (grup terminal carboxilic) cu vâscozitate intrinsecă de 0,3 dl/g, iradiat ca materie primă la 10 kGy.	38,80
Dimetil sulfoxid	58,30
Letrozol	32,40

Formula 4:

Ingredient	Cantitate (mg)
Polimer de acid lactic (grup terminal de ester) cu vâscozitate intrinsecă de 0,3 dl/g, iradiat ca materie primă la 10 kGy.	38,80
Dimetil sulfoxid	58,30

Ingredient	Cantitate (mg)
Letrozol	32,40

Formula 5:

Ingredient	Cantitate (mg, % în greutate)
Polimer de acid lactic (grup terminal carboxilic) cu vâscozitate intrinsecă de 0,3 dl/g, iradiat ca materie primă la 10 kGy.	107,6 (31,1 %)
Dimetil sulfoxid	151,7 (43,9 %)
Letrozol	86,5 (25 %)

Formula 6:

Ingredient	Cantitate (mg)
Polimer de acid lactic (grup terminal de ester) cu vâscozitate intrinsecă de 0,3 dl/g, iradiat ca materie primă la 10 kGy.	107,6
Dimetil sulfoxid	151,7
Letrozol	86,5

5

Formulări de la 7 la 12:

Formulare	7	8	9	10	11	12
Ingredient	Cantitate (% în greutate)	Cantitate (% în greutate)	Cantitate (% în greutate)	Cantitate (% în greutate)	Cantitate (% în greutate)	Cantitate (% în greutate)
Polimer de acid lactic (PLA) care se termină într-o grupă carboxilică	28-36	15-42,5	29,6-32,7			
Grupa terminală ester a polimerului acidului lactic (PLA).				15-42,5	28-36	29,6-32,7
Dimetil sulfoxid	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

Pentru compozițiile preferate, % g/g din compoziția agentului activ a fost între 20,0 și 27,0 %. % g/g în compoziția PLA a fost între 20,0 și 50,0 %. % g/g în compoziția solventului a fost între 23,0 și 60,0 %. Compozițiile au fost amestecate într-o seringă pentru a forma implanturi adecvate.

Pentru aceste compoziții au fost utilizate diferite tipuri de PLA:

1. PLA cu distribuție a masei mărimii particulelor în care mai mult de 10 % dintre particule au avut o dimensiune a particulei de 300 micrometri sau mai mult atunci când a fost măsurată prin cernerea analitică conform USP<786>;

2. PLA cu distribuție a volumului mărimii particulelor cu D90 mai mare de 330 micrometri măsurată prin analiza difracției laser;

3. PLA cu distribuție a masei mărimii particulelor în care nu mai mult de 10 % dintre particule au avut o dimensiune a particulei de peste 300 de micrometri și nu mai mult de 80 % dintre particule au o dimensiune a particulei sub 125 micrometri atunci când este măsurată prin cernerea analitică conform USP<786>;

4. PLA cu distribuție a volumului mărimii particulelor cu D90 nu peste 330 micrometri și D80 nu sub 135 micrometri atunci când este măsurat prin analiza de difracție cu laser;

5. PLA cu distribuție a masei dimensiunii particulelor în care mai mult de 80 % dintre particule au o dimensiune a particulei sub 125 micrometri, atunci când este măsurată prin cernerea analitică conform USP<786>;

10

15

20

25

6. PLA cu distribuție a volumului mărimii particulelor cu D80 sub 135 microni atunci când este măsurată prin analiza de difracție cu laser.

Compozițiile invenției au fost preparate mai întâi prin amestecarea uscată a agentului activ cu PLA și apoi adăugarea solventului, de preferință DMSO pentru a dizolva PLA și a avea o suspensie a agentului activ. Procesul de reconstituire trebuie efectuat imediat înainte de injectare, iar timpul de preparare nu trebuie să depășească 15 minute, preferabil 10 minute, mai preferabil 5 minute, înainte de administrarea compoziției IM.

Implanturile preparate în acest mod au fost utilizate pentru următorul test de dizolvare: mișcare orbitală orizontală la 50 rpm; mediu: PBS pH 7,4; temperatură: $37 \pm 0,5$ °C; tehnică analitică HPLC/UV; lungime de undă 230 nm.

S-a observat că pentru PLA 1 și 2, eliberarea nu a fost la fel de satisfăcătoare susținută cum s-a dorit atunci când s-a aplicat timpul preferat de preparare (Fig. 3). PLA utilizat în compoziția figurii 3 a avut o distribuție a masei granulometrice în care 18,1 % din particule au fost mai mari de 300 de microni și 28,3 % din particule au fost mai mici de 125 de microni, măsurate prin cernere analitică conform USP<786>. PLA menționat a avut o distribuție a volumului mărimii particulelor cu un D90 de 421 microni și un D80 de 324 microni atunci când a fost măsurat prin analiza de difracție cu laser.

Cu toate acestea, pentru PLA 3 și 4, eliberarea susținută a fost satisfăcătoare (Fig. 4). PLA utilizat în compoziția figurii 4 a avut o distribuție a masei granulometrice în care 0,8 % din particule au fost mai mari de 300 de microni și 58,5 % din particule au fost mai mici de 125 de microni, măsurate prin cernere analitică conform USP<786>. PLA menționat a avut o distribuție a volumului mărimii particulelor cu un D90 de 214 microni și un D80 de 170 microni atunci când a fost măsurat prin analiza de difracție cu laser.

Când au fost utilizați PLA 5 și 6, s-au format aglomerări mari și dure, iar compoziția nu a putut fi preparată în timpul preferat de cel mult 15 minute. Astfel, această compoziție nu a fost considerată adecvată din punct de vedere clinic. În orice caz, implantul a fost testat, iar eliberarea susținută a avut rezultate satisfăcătoare (Fig. 5). PLA utilizat în compoziția figurii 5 a avut o distribuție a masei granulometrice în care 1,6 % din particule au fost mai mari de 300 de microni și 88,8 % din particule au fost mai mici de 125 de microni, măsurate prin cernere analitică conform USP<786>. PLA menționat a avut o distribuție a volumului mărimii particulelor cu un D90 de 155 microni și un D80 de 124 microni atunci când a fost măsurat prin analiza de difracție cu laser.

Determinarea dimensiunii particulelor

Cernere analitică conform USP<786>

Distribuția masei granulometrice PLA a fost determinată prin tehnica de sită cu sită folosind următoarele dimensiuni: $425 > 355 > 300 > 250 > 212 > 180 > 150 > 125 > 106 > 75$. Amplitudinea a fost de 0,65 mm și timpul de agitare de 5 minute.

Difracția luminii laserului

Distribuția dimensiunii particulelor PLA este exprimată ca distribuție de volum și a fost determinată prin tehnica difracției laser prin metoda dispersiei umede. Nu a fost aplicat niciun tratament prealabil al probei. Proba a fost adăugată direct în mediul de dispersie (apă). Mecanismul de dispersie a fost agitat la 3000 rpm și proba a fost stabilizată timp de 30 de secunde înainte de măsurare.

Rezultate preliminare ale etapei I

Rezultatele preliminare sugerează că terapia de supresie hormonală (HT) susținută pe termen lung poate obține un rezultat clinic superior în cazul cancerului de sân, comparativ cu tratamentul cu doze zilnice pe cale orală.

Înteruperea precoce a tratamentului și neaderarea la HT sunt frecvente și asociate cu o mortalitate crescută - complianța îmbunătățită a tratamentului cu Letrozole ISM® are potențialul de a îmbunătăți tratamentul.

Dozele eficiente susținute mai mici (comparativ cu tratamentul oral) ar putea reduce efectele secundare adverse (pierderea masei osoase, dureri osoase/articulare/musculare, dislipidemie) din cauza expunerii mai mici la medicament.

Un profil de siguranță mai bun are potențialul de a avea un impact pozitiv asupra respectării duratei tratamentului.

Rezultate etapa I

Acesta este un studiu de fază I, deschis, de creștere a dozei, conceput pentru a evalua farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea injecțiilor intramusculare unice cu Letrozole ISM în concentrații diferite la aproximativ 120 de femei voluntare sănătoase în postmenopauză. Studiul are patru brațe:

Experimental: Cohorta 1: Letrozole ISM 50 mg; 14 doze orale de 2,5 mg Femara® (o dată pe zi) + injecție unică i.m. de 50 mg Letrozole ISM.

Experimental: Cohorta 2: Letrozole ISM 100 mg; 14 doze orale de 2,5 mg Femara® (o dată pe zi) + injecție unică i.m. de 100 mg Letrozole ISM.

Experimental: Cohorta 3: Letrozole ISM 200 mg; 14 doze orale de 2,5 mg Femara® (o dată pe zi) + injecție unică i.m. de 200 mg Letrozole ISM.

Experimental: Cohorta 4: Letrozole ISM 400 mg; 14 doze orale de 2,5 mg Femara® (o dată pe zi) + injecție unică i.m. de 400 mg Letrozole ISM.

Obiectivul acestui studiu este de a evalua profilul farmacocinetic al unei singure doze crescătoare de Letrozole ISM și, în al doilea rând, de a evalua siguranța și tolerabilitatea dozelor unice crescătoare de Letrozole ISM, de a măsura nivelurile de estrogen și de a caracteriza profilul farmacocinetic al letrozolului oral care trebuie utilizat în comparație ulterioară cu Letrozole ISM.

Studiul este realizat pe femei sănătoase în post-menopauză care îndeplinesc criteriile de includere și excludere. Designul studiului include o perioadă de screening și 2 perioade de tratament.

Perioada de tratament 1 cuprinde 14 administrări de doze orale de 2,5 mg Femara®. Perioada de tratament 2 cuprinde o doză unică i.m. de 50, 100, 200 și 400 mg Letrozol ISM. Durata totală planificată a studiului este de aproximativ 71 săptămâni.

Criteriile de includere/excludere pentru cei 120 de participanți sunt următoarele:

Criterii de includere:

Femei sănătoase în post-menopauză, cu vârsta cuprinsă între ≥ 18 și ≤ 75 de ani, care au atins menopauza completă, naturală sau chirurgicală, și amenoreea și care nu au urmat terapie de substituție hormonală în ultimele 3 luni.

Subiecții aflați în post-menopauză trebuie să nu aibă menstruație timp de 1 an, iar subiecții cu ooforectomie trebuie să nu aibă menstruație timp de cel puțin 6 săptămâni. Pentru subiecții ooforectomiizați și subiecții care au suferit o histerectomie, este necesar un raport de patologie chirurgicală care să documenteze absența bolii maligne. În plus, pentru subiecții cu ooforectomie este necesar un raport operativ care documentează ooforectomia bilaterală.

Concentrațiile plasmatice inițiale ale hormonului de stimulare foliculară (FSH) și ale 17β -estradiolului trebuie să corespundă statusului post-menopauză al subiectului ($FSH \geq 40$ mUI/ml; 17β -estradiol ≤ 31 pg/ml), confirmat cu cel puțin 48 ore înainte de administrare.

Greutate ≥ 50 kg și IMC ≥ 19 și ≤ 39 kg/m².

Subiecții vor fi într-o stare bună de sănătate, determinată de istoricul medical, examenul fizic, evaluarea semnelor vitale (puls, tensiune arterială sistolică și diastolică și temperatură), evaluări clinice de laborator și ECG cu 12 derivații. Deviațiile minore în afara intervalelor de referință vor fi acceptabile, dacă investigatorul consideră că acestea nu sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Subiecții care nu au efectuat o mamografie în ultimele 12 luni (este necesară documentarea) trebuie să fie dispuși să efectueze o mamografie.

Subiecții cu uter și col uterin intacte care nu au avut un test Papanicolaou (pap) în ultimele 6 luni (documentația necesară) trebuie să fie dispuși să li se efectueze unul.

Subiecții vor fi consimțit în scris și în cunoștință de cauză să participe la studiu și să respecte restricțiile studiului.

Subiecții trebuie să poată comunica cu personalul clinic.

Criterii de excludere:

Subiecți cu antecedente de alergii sau hipersensibilitate la letrozol sau la oricare dintre componentele inactive în ultimele 3 luni.

Subiecți cu antecedente de intoleranță la galactoză, deficit ereditar sever de lactază, malabsorbție la glucoză-galactoză.

Subiecți care au utilizat terapie de substituție cu hormoni estrogenici sau progesteronici, terapie de substituție tiroidiană, contraceptive orale, androgeni, hormoni luteinizanți (LH) care eliberează analogi hormonal, inhibitori de prolactină sau antiandrogeni în decurs de 3 luni înainte de Selecție.

Subiecți care au consumat în mod regulat alimente sau suplimente alimentare care conțin niveluri ridicate de izoflavinoizi, inclusiv soia, lapte de soia, soia, năut, lucernă, fasole de fava, kudzu, miso și tofu în cele 14 zile anterioare administrării (Perioada de tratament 1).

Investigatorul și monitorul medical vor stabili de la caz la caz dacă un subiect care consumă alimente sau suplimente alimentare care conțin izoflavinoizi este eligibil pentru a participa la studiu.

Subiecți care au utilizat:

Orice medicamente, inclusiv sunătoare, cunoscute a fi inductori potenți sau moderați ai CYP P450 3A4 în cele 3 săptămâni anterioare administrării (Perioada de tratament 1).

Orice medicamente sau produse despre care se știe că sunt inhibitori potenți sau moderați ai CYP P450 3A4 (de exemplu, suc de grepfrut) în cele 7 zile înainte de administrare în perioada de tratament 1.

Orice preparate prescrise în decurs de 14 zile înainte de administrare (Perioada de tratament 1), cu excepția cazului în care investigatorul (sau persoana desemnată de acesta) consideră că medicamentul nu va interfera cu procedurile studiului și nu va compromite siguranța.

Orice medicamente sistemice sau topice neprescrise în termen de 7 zile de la dozare (Perioada de tratament 1), cu excepția cazului în care, în opinia investigatorului (sau a persoanei desemnate),

medicamentul nu va interfera cu procedurile de studiu sau nu va compromite siguranța. Sunt permise vitaminele și mineralele, inclusiv utilizarea calciului și/sau a vitaminei D pentru prevenirea osteoporozei. Subiecți care au fost diagnosticați cu osteoporoză (anterior sau rezultate din screeningul DEXA pentru acest studiu cu un scor T < -2,5). Subiecților cu osteopenie (cu scor T între -1 și -2,5) li se va permite să participe la acest studiu.

Subiecți cărora nu li se administrează o doză stabilă de tratament cu bifosfonați cu durată lungă sau scurtă de acțiune timp de cel puțin 3 luni înainte de Selecție.

Subiecți care urmează tratament cu raloxifen.

Subiecții care prezintă o anomalie a frecvenței cardiace, a tensiunii arteriale sau a temperaturii la selectare și înainte de prima doză (Perioada de tratament 1), care, în opinia investigatorului, crește riscul de participare la studiu. TAS în repaus trebuie să fie ≤ 150 mmHg și TAD în repaus ≤ 95 mmHg.

Subiecții care prezintă o anomalie în ECG cu 12 derivații la screening înainte de prima doză (Perioada de tratament 1) care, în opinia investigatorului, crește riscul de participare la studiu.

Subiecți care au orice rezultat semnificativ din punct de vedere clinic la examenul fizic anormal.

Subiecți care prezintă orice rezultate anormale semnificative din punct de vedere clinic privind siguranța de laborator la Screening sau Check-in, la repetarea testelor, după cum a stabilit investigatorul (1 repetare a evaluării este acceptabilă).

Subiecții care au ALT sau AST $> 1,5 \times$ LSVN. Pentru subiecții cu bilirubina totală crescută, vor fi evaluate bilirubina directă și indirectă.

Subiecții cu valori crescute ale colesterolului sau trigliceridelor peste LSVN trebuie să fie considerați de către Investigator ca fiind ne semnificativi din punct de vedere clinic.

Subiecți care prezintă boli relevante sau anomalii semnificative din punct de vedere clinic la Screening, determinate de istoricul medical, examenul fizic, examenul de laborator, ECG, DEXA și examenul mamar și pelvian.

Subiecți care au antecedente de orice boală cronică semnificativă, cum ar fi, dar fără a se limita la: tulburări trombotice, boală coronariană sau cerebrovasculară, disfuncții/tulburări hepatice, renale sau ale vezicii biliare, diabet zaharat sau orice altă boală endocrină, neoplazie dependentă de estrogeni, hemoragie uterină postmenopauză sau hiperplazie endometrială. Subiecții cu colecistectomie vor fi autorizați dacă nu există sechele medicale postoperatorii. Antecedente de cancer în ultimii 5 ani, cu excepția cancerului de piele non-melanom.

Subiecți care au antecedente de dependență de droguri și antecedente recente de alcoolism sau abuz de alcool.

Subiecți cu rezultat pozitiv pentru antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs), anticorpii nucleului hepatitei B, anticorpii hepatitei C sau anticorpii virusului imunodeficienței umane (HIV).

Subiecții cu un ecran pozitiv de droguri de abuz sau test de respirație alcool la screening (urina va fi verificată pentru prezența următoarelor: amfetamină, barbiturice, benzodiazepine, cannabinoid, cocaină, opiacee, fenciclidină și metadonă).

Subiecți cu antecedente sau cu dificultăți de acces la vene pentru puncție venoasă.

Subiecți care au donat sânge în intervalul de 30 de zile anterior primei doze (Perioada de tratament 1).

Subiecții care au primit produse din sânge în decurs de 2 luni înainte de Selecție.

Subiecți care au primit un medicament în cercetare sau au participat la alte studii clinice în decurs de 30 de zile sau 5 timpi de înjumătățire (oricare dintre acestea este mai mare) înainte de administrare (Perioada de tratament 1).

Subiecți care au participat anterior sau s-au retras din acest studiu. (Subiecții care au fost selectați, dar care nu au fost incluși într-o cohortă sau subiecții care au renunțat la screening într-o cohortă anterioară din motive non-medicale pot fi eligibili pentru a fi incluși în cohortele următoare.)

Orice alt motiv nespecificat care, în opinia investigatorului (sau persoanei desemnate de acesta) sau a Sponsorului, face subiectul nepotrivit pentru înrolare.

Rezultate PK

Concentrațiile plasmatice de letrozol au fost analizate până în ziua 393 și ziua 225 după o singură injecție intramusculară (i.m.) cu Letrozol ISM 50 mg și, respectiv, 100 mg. Majoritatea subiecților au avut concentrații plasmatice de letrozol cuantificabile susținute până la ultimele momente de prelevare raportate în ambele grupuri (Figura 8). Expunerea maximă normalizată în funcție de doză (C_{max}/D) este comparabilă între ambele concentrații ale dozei de Letrozol ISM.

Concentrațiile medii maxime de expunere la letrozol observate pentru Femara® la starea de echilibru (2,5 mg o dată pe zi, timp de 14 zile) au fost de aproximativ 12 și 8 ori mai mari decât cele observate pentru Letrozol 50 mg și, respectiv, 100 mg.

Concentrațiile plasmatice de estrogen au scăzut rapid față de valorile inițiale după administrarea de letrozol. Hormonii au scăzut până la niveluri stabile sub 1 pg/ml la aproximativ 4 zile după tratamentul cu

Femara®/Letrozole ISM (Figurile 6 și 7). Supresia susținută a concentrațiilor de estrogen s-a menținut timp de până la 281 de zile și 197 de zile pentru Letrozole ISM 50 mg și, respectiv, 100 mg. Nu au existat diferențe aparente în ceea ce privește amplexarea scăderii nivelului hormonal între Letrozole ISM 50 mg și 100 mg.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- JAIN ANJALI ET AL: "Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 107, 14 July 2016 (2016-07-14), pages 213-227, XP029839856, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2016.07.002
- EP-A1- 2 394 663
- WO-A1-2014/019972
- KRANZ ET AL: "A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 332, no. 1-2, 13 February 2007 (2007-02-13), pages 107-114, XP005885960, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.09.033
- WO-A2-2009/060473
- SUSAN S D'SOUZA ET AL: "Methods to Assess in Vitro Drug Release from Injectable Polymeric Particulate Systems", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL, vol. 23, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 460-474, XP019370991, ISSN: 1573-904X, DOI: 10.1007/S11095-005-9397-8
- WEN LI ET AL: "Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications", CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, vol. 47, no. 15, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 5646-5683, XP055571481, UK ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/C7CS00263G
- BASSYOUNI FATMA ET AL: "Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system", RESEARCH ON CHEMICAL INTERMEDIATES : AN INTERNAT. JOURNAL, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 4, 11 August 2013 (2013-08-11), pages 2165-2200, XP035464518, ISSN: 0922-6168, DOI: 10.1007/S11164-013-1338-2 [retrieved on 2013-08-11]
- KISSEL T ET AL: "Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 16, no. 1-2, 1 June 1991 (1991-06-01), pages 27-41, XP025567245, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/0168-3659(91)90028-C [retrieved on 1991-06-01]
- GOMATHI THANDAPANI ET AL: "Fabrication of letrozole formulation using chitosan nanoparticles through ionic gelation method", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES, ELSEVIER BV, NL, vol. 104, 7 February 2017 (2017-02-07), pages 1820-1832, XP085172964, ISSN: 0141-8130, DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2017.01.147
- P. Muralidhar: "CONTROLLED RELEASE INJECTABLE DRUG DELIVERY: AN OVER VIEW", Asian Journal of Biomaterial Research, vol. 3(1) 1 January 2017 (2017-01-01), pages 6-15, XP055621530, Retrieved from the Internet: URL:www.ajbr.in [retrieved on 2019-09-12]
- KRUKIEWICZ KATARZYNA ET AL: "Biomaterial-based regional chemotherapy: Local anticancer drug delivery to enhance chemotherapy and minimize its side-effects", MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING C, vol. 62, 26 January 2016 (2016-01-26), pages 927-942, XP029452936, ISSN: 0928-4931, DOI: 10.1016/J.MSEC.2016.01.063
- ANONYMOUS: "Drug Administration-approved long-acting formulations on the market.* Home > Sustained-Release Injectable Drug Delivery Sustained-Release Injectable Drug Delivery", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, no. 6, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 1-7, XP055471445,
- CHANDRASHEKAR G ET AL: "BIODEGRADABLE INJECTABLE IMPLANT SYSTEMS FOR LONG TERM DRUG DELIVERY USING POLY (LACTIC-CO-GLYCOLIC) ACID COPOLYMERS", JOURNAL OF PHARMACY AND

PHARMACOLOGY, JOHN WILEY & SONS LTD, LONDON, GB, vol. 48, no. 7, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 669-674, XP009051805, ISSN: 0022-3573

(57) Revendicări:

1. O compoziție stabilă de letrozol cu eliberare susținută pentru administrare intramusculară adecvată pentru formarea unui implant intramuscular *in situ* cuprinzând de la 10 la 500 mg de letrozol și un polimer termoplastic biodegradabil steril de poli(acid lactic) (PLA), în care PLA este măcinat; și/sau în care PLA menționat are o distribuție a masei dimensiunii particulelor cu cel mult 10% peste 300 micrometri, de preferință nu peste 250 micrometri, atunci când este măsurată prin cernerea analitică conform USP<786> și/sau PLA respectiv are o distribuție a volumului mărimii particulelor cu un D90 nu peste 330 micrometri, de preferință nu peste 280 micrometri atunci când este măsurat prin analiza de difracție cu laser; și/sau în care PLA menționat are o distribuție a masei dimensiunii particulelor în care nu mai mult de 80 % dintre particule au o dimensiune a particulei sub 125 micrometri, atunci când este măsurată prin cernerea analitică conform USP<786> și/sau PLA respectiv are un volum de dimensiunea particulei distribuție cu un D80 nu mai mic de 135 micrometri atunci când este măsurată prin analiza de difracție cu laser; și în care eliberarea agentului activ din implant este între 2 și 30 % din agentul activ la fiecare 28 de zile, de preferință este între 5 și 25 % din agentul activ la fiecare 28 de zile; și/sau în care compoziția eliberează de la 0,1 până la 2 miligrame de letrozol în fiecare zi, de preferință de la 0,13 până la 0,80 miligrame de letrozol în fiecare zi.

2. Compoziția de letrozol cu eliberare susținută stabilă a primului aspect este **caracterizată** prin aceea că respectiva compoziție eliberează până la 30 % din letrozol în 30 de zile, de preferință până la 25 % din letrozol în 30 de zile; sau până la 50 % din letrozol în 100 de zile, de preferință în 120 de zile și mai preferabil în 130 de zile; sau compoziția menționată eliberează până la 80 % din letrozol în 140 de zile, de preferință în 180 de zile, mai preferabil în 200 de zile; sau compoziția eliberează până la 80 % din letrozol în 240 de zile, într-un test de dizolvare *in vitro* efectuat cu mișcare orbitală orizontală la 50 rpm; mediu: PBS pH 7,4; temperatură: $37 \pm 0,5$ °C; tehnică analitică HPLC/UV; lungime de undă 230 nm.

3. Compoziție stabilă cu eliberare susținută conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care compoziția eliberează medicamentul cu un debut imediat al acțiunii și continuu timp de cel puțin 1 lună, de preferință cel puțin 3 luni, mai preferabil cel puțin 6 luni, chiar mai mult, de preferință cel puțin 12 luni.

4. Compoziție stabilă cu eliberare susținută conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care compoziția eliberează medicamentul cu un debut imediat de acțiune și continuu între 3 și 6 luni.

5. Compoziție stabilă cu eliberare susținută conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care compoziția este un depozit intramuscular injectabil și o compoziție sterilă adecvată pentru formarea unui implant solid, semisolid sau gel *in situ* într-un corp.

6. Procedeu pentru prepararea compoziției stabile de letrozol cu eliberare susținută conform oricăreia dintre revendicările precedente, care cuprinde amestecarea componentelor compoziției cu până la 15 minute înainte de administrare, de preferință 10 minute înainte de administrare, mai preferabil cu 5 minute înainte de administrare.

7. Procedeu conform revendicării precedente, în care compoziția este preparată prin amestecarea solventului cu un amestec solid anterior de letrozol și PLA.

8. Compoziție stabilă cu eliberare susținută conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5, pentru utilizare în tratamentul cancerului de sân, cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta de la 0,1-2 miligrame de letrozol în fiecare zi.

9. Compoziție stabilă cu eliberare susținută pentru utilizare conform revendicării precedente, care cuprinde administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta de la 0,13-0,8 miligrame de letrozol în fiecare zi.

10. Compoziția stabilă cu eliberare susținută pentru utilizare conform oricăreia dintre cele două revendicări precedente, în care compoziția furnizează un nivel plasmatic de letrozol între 1 și 40 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

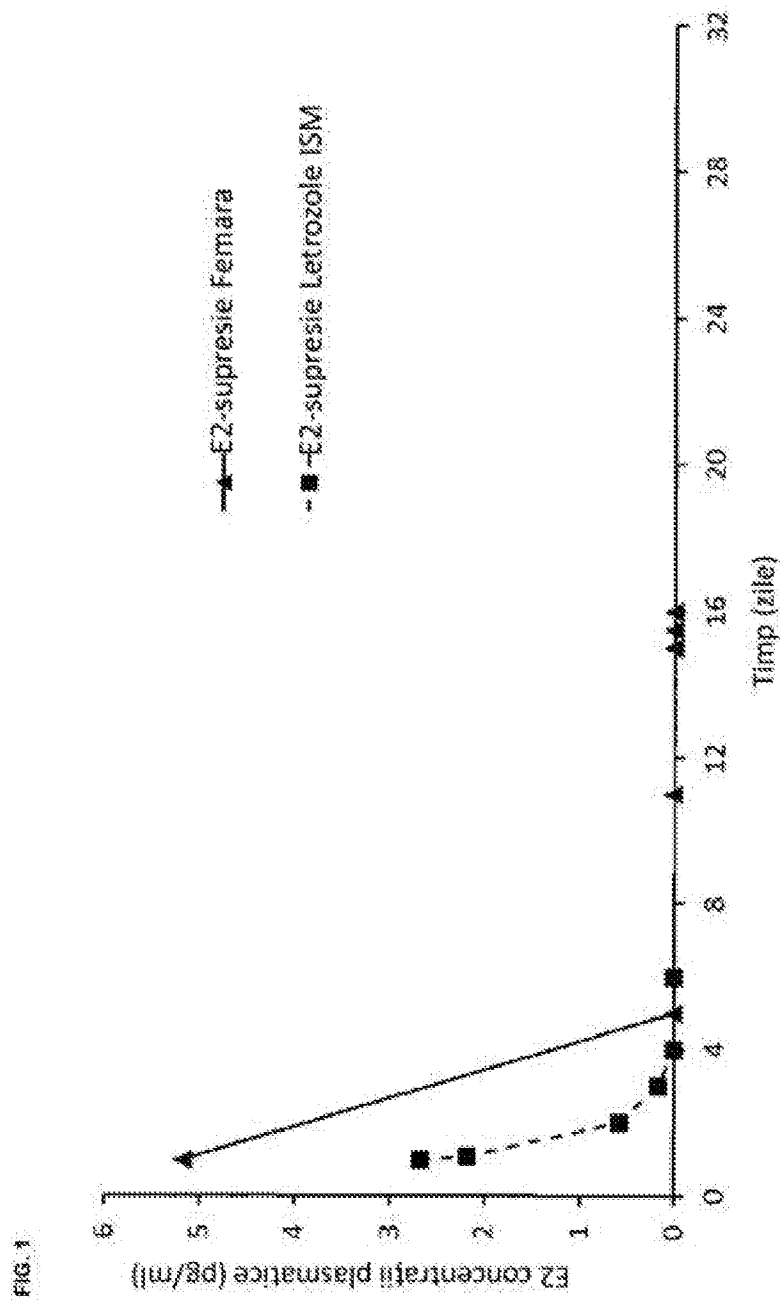
11. Compoziția stabilă cu eliberare susținută pentru utilizare conform oricăreia dintre cele două revendicări precedente, în care compoziția furnizează un nivel plasmatic de letrozol între 1,5 și 30 ng/ml după 2 zile de la administrarea implantului.

12. Compoziția stabilă cu eliberare susținută pentru utilizare conform oricăreia dintre cele patru revendicări precedente, pentru inhibarea aromatazei, de preferință la om.

13. Compoziție stabilă cu eliberare susținută pentru utilizare conform oricăreia dintre cele cinci revendicări anterioare, pentru tratamentul adjuvant al femeilor în postmenopauză cu cancer

de sân precoce pozitiv cu receptori hormonali sau pentru tratamentul adjuvant prelungit al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân precoce care au primit anterior tratament standard adjuvant cu tamoxifen, sau pentru tratamentul de prima și a doua linie al femeilor aflate în postmenopauză cu receptori hormonali pozitivi sau cancer de sân avansat necunoscut.

14. Kit adecvat pentru prepararea *in situ* a compoziției conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, cuprinzând două recipiente sau seringi, în care primul recipient sau seringă cuprinde letrozolul și PLA și al doilea recipient sau seringă cuprinde un solvent, de preferință DMSO.



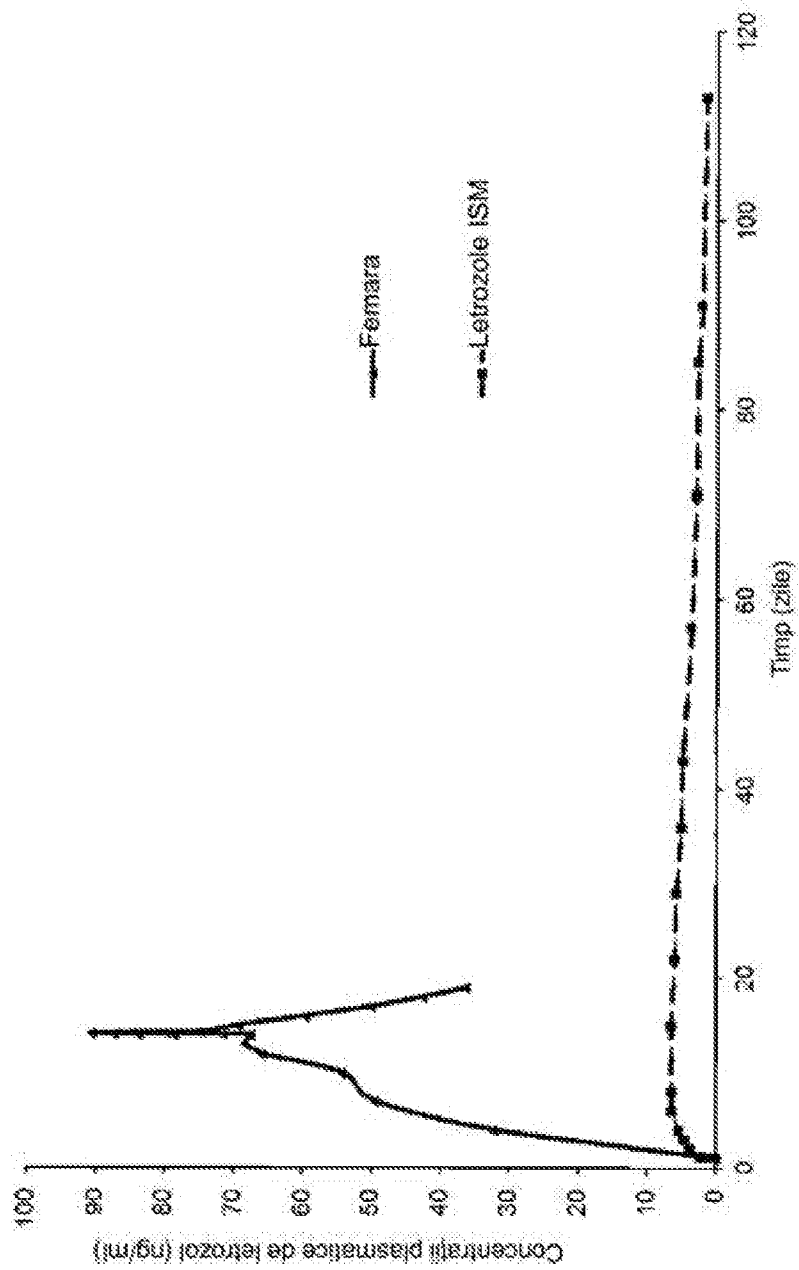


FIG. 2

FIG. 3

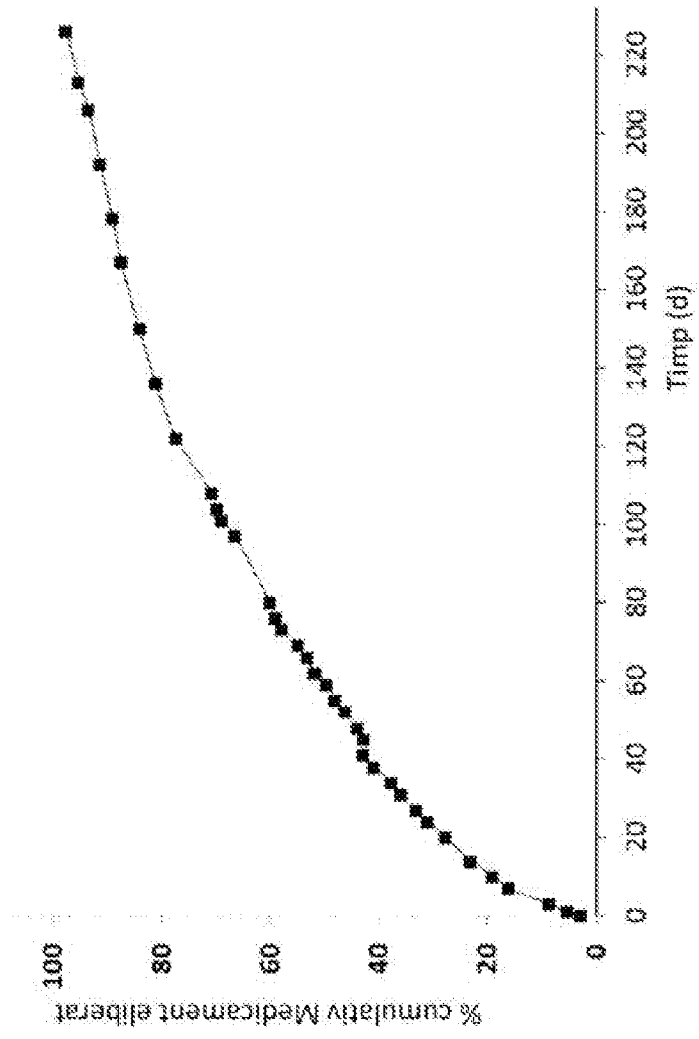


FIG. 4

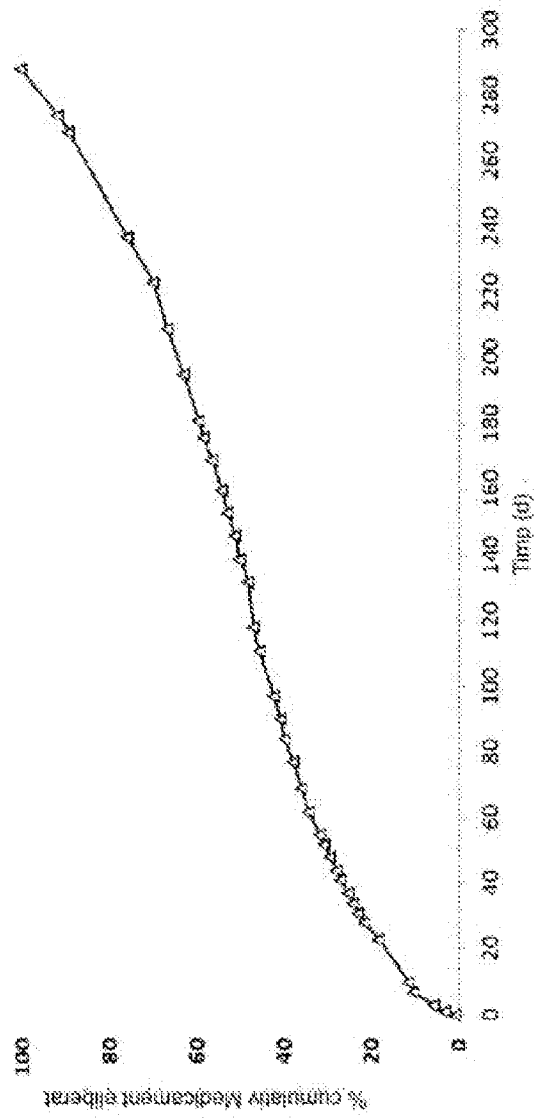
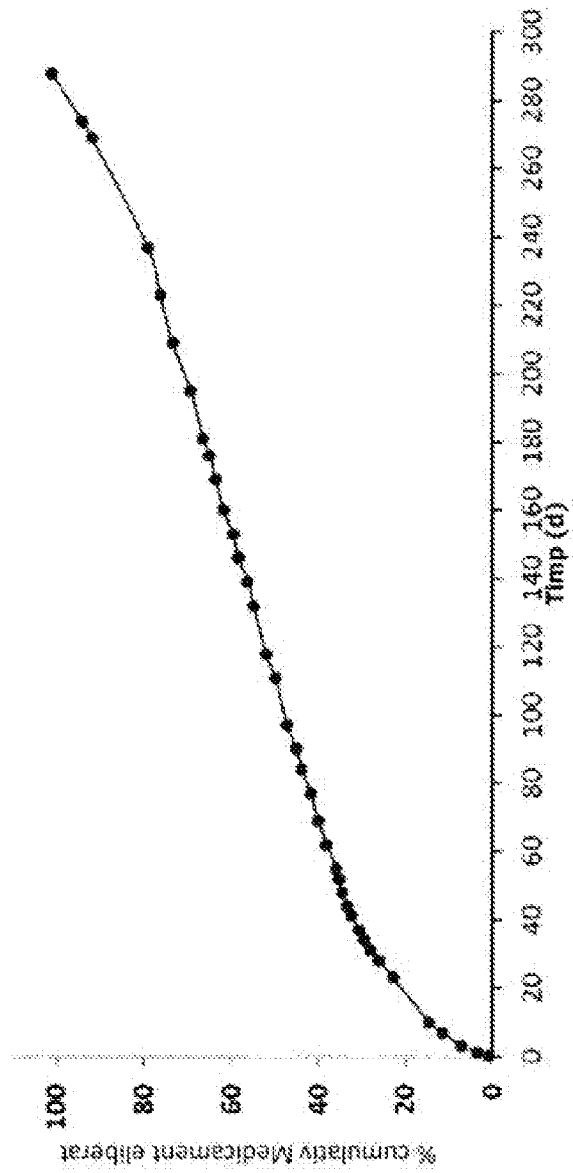
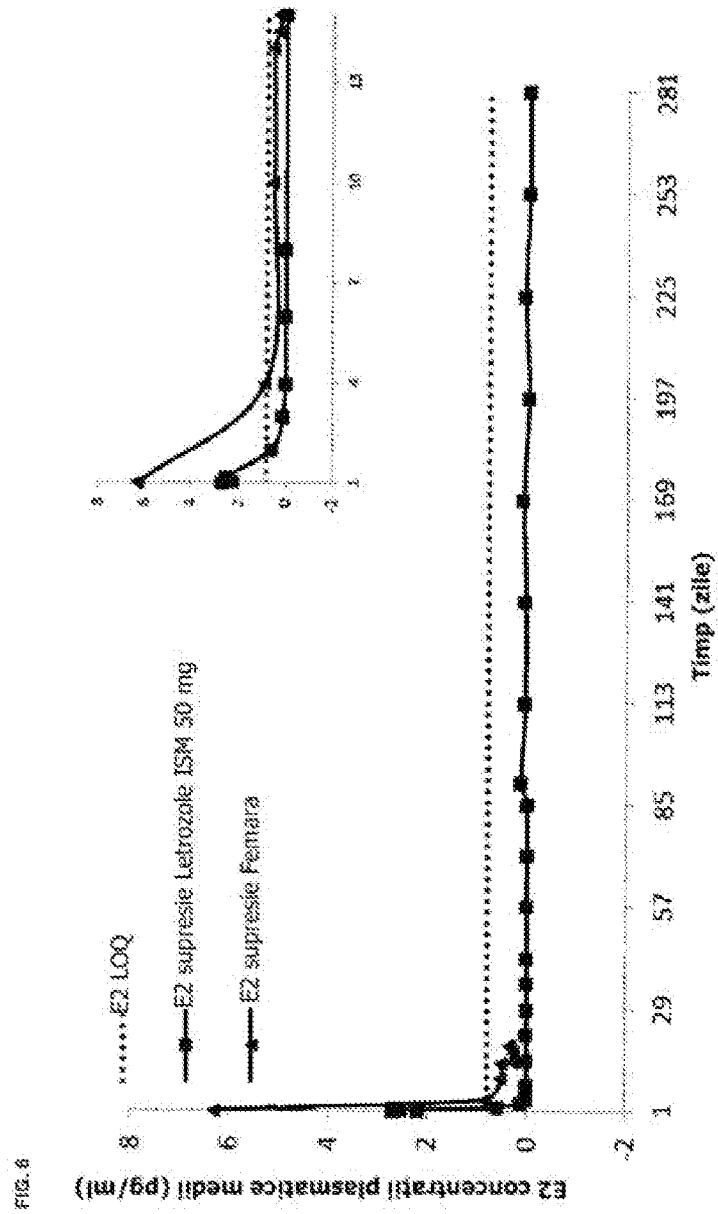
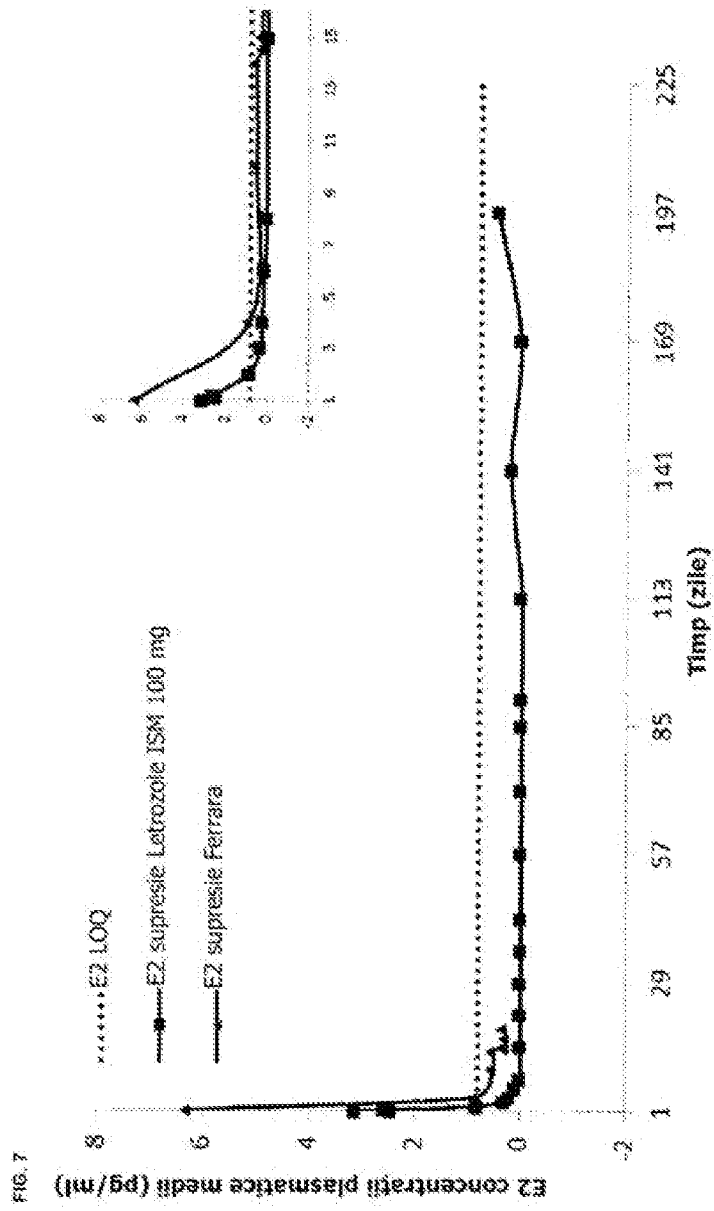


FIG. 5







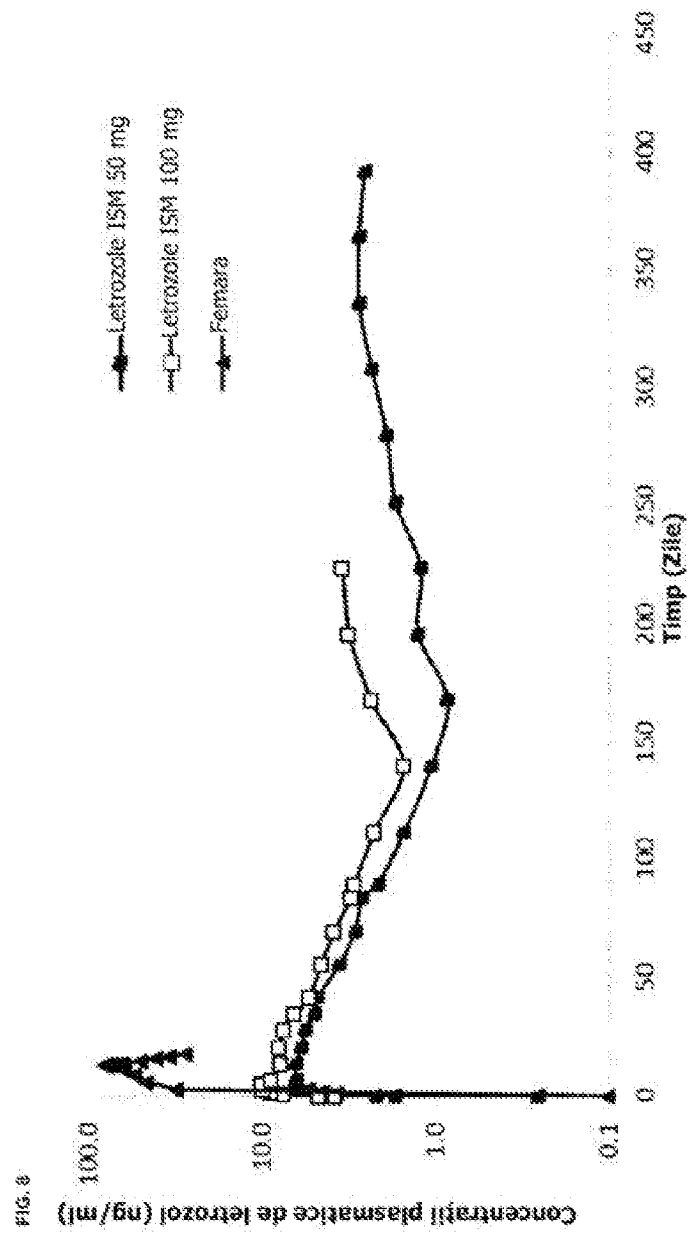


FIG. 9

