

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092021 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.12

(54) ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 18382413.5

(32) 2018.06.12

(33) EP

(86) PCT/EP2019/065318

(87) WO 2019/238740 2019.12.19

(71) Заявитель:
ЛАБОРАТОРИОС
ФАРМАСЕУТИКОС РОВИ, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:
Франко Родригез Гильермо, Гутьерро
Адуриз Ибон (ES)

(74) Представитель:
Николаева О.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции летрозола, пригодной для формирования in situ внутримышечного имплантата, содержащей стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК) для введения нуждающемуся в этом пациенту в количестве 0.1-2 мг в сутки.

A1

202092021

202092021

A1

ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ И ОБЪЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая патентная заявка относится к композициям, которые применяются для терапии рака.

В частности, настоящее изобретение относится к применению композиции летрозолола, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, содержащего биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), для введения нуждающемуся пациенту 0,1–2 миллиграммов в сутки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Без сомнения присутствует необходимость в разработке противоопухолевых препаратов – не только новых химических соединений, но и лекарственных препаратов для улучшения качества жизни пациентов. В связи с этим разработка композиции с пролонгированным высвобождением обеспечивает преимущество, поскольку она обеспечивает сокращение общей вводимой дозы, увеличение продолжительности воздействия каждой дозы и количества введений, таким образом оказывая положительное воздействие на эмоциональное состояние пациента.

В связи с этим в качестве возможных лекарственных препаратов для композиции данного типа с пролонгированным высвобождением были выбраны активные ингредиенты летрозол и анастрозол, поскольку они представляют собой активные ингредиенты первой линии при адъювантном лечении женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы, для которых отсутствуют альтернативные варианты терапии, кроме ежедневного приема таблеток.

Летрозол (4,4'-(1*h*,2,4-триазол-1-ил)метил)дибензонитрил) и анастрозол (2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил метил)-1,3-фенилен]бис(2-метилпропаннитрил)) принадлежат к классу лекарственных препаратов, именуемых нестероидными ингибиторами ароматазы, механизм действия которых заключается в снижении количества эстрогена в организме. Такое действие может замедлять или останавливать рост многих типов опухолевых клеток в молочной железе, для размножения которых требуется эстроген.

В настоящее время на рынке отсутствуют композиции летрозолола с возможностью контроля высвобождения препарата на протяжении длительного времени. Лекарственный препарат

летрозол на текущий момент доступен только в форме таблеток для ежедневного перорального применения (Фемара®).

При лечении рака молочной железы, как и при лечении рака в целом, очень важное значение имеет психологическое состояние пациента, таким образом, разработка трехмесячной композиции летрозола и/или анастрозола обеспечит существенное улучшение качества жизни, снижая отрицательное воздействие ежедневного лечения. В свою очередь, медицинские осмотры, предусмотренные в процессе контроля заболевания, как правило, проводятся раз в 3 и 6 месяцев на протяжении первых нескольких лет, так что введение данной композиции можно совместить с посещениями врача.

Аналогичные рассуждения привели к появлению на рынке таких композиций, как Золадекс®, предварительно сформированный имплантат гозерелина для подкожного введения раз в три месяца для лечения рака предстательной железы, и Импланон®, предварительно сформированный имплантат этоногестрела, применяемый в качестве противозачаточного средства. Тем не менее, эти предварительно сформированные имплантаты обладают рядом недостатков, в том числе:

- Приготовление имплантатов методом экструзии требует применения высоких температур, воздействие которых может вызывать разложение активного ингредиента с образованием потенциально токсичных примесей;
- Низкая однородность получаемого продукта при включении активных ингредиентов в низких дозах;
- Необходимость в хирургических операциях для имплантации или введения имплантата при помощи игл большого диаметра.

Кроме того, в литературе имеются публикации об имплантируемых композициях летрозола и/или анастрозола, приведенные ниже:

Например, в публикации WO 2008/041245 описаны композиции, содержащие широкий ряд активных ингредиентов, таких как определенные ингибиторы ароматазы, включая анастрозол, в широком ряде лекарственных форм от предварительно сформированных микрочастиц, суспендированных в водном носителе, до композиций, которые превращаются в гель *in situ*. Тем не менее, представляется сомнительным, что в этом документе достаточно подробно определены все комбинации активных ингредиентов и возможные лекарственные формы – примеры во всех случаях относятся к предварительно сформированным микрочастицам и не описывают системы формирования имплантатов

непосредственно *in situ*. И наконец следует отметить, что продолжительность высвобождения ни в одном из примеров не превышает 60 суток.

В публикации WO2010/065358 A1 описаны композиции для введения лекарственных средств, содержащих тестостерон и ингибитор ароматазы, для непрерывного введения тестостерона и предотвращения его превращения в эстрадиол. Несмотря на то, что в описании рассматривается возможность применения имплантата в качестве лекарственной формы, в единственном примере в качестве лекарственной формы приведены микросферы.

В публикации WO 2012/07 4883 A 1 также описаны биоразлагаемые композиции для введения лекарственных препаратов. В составе этих композиций требуется применение нерастворимых в воде растворителей, таких как бензилбензоат или бензиловый спирт, для поддержания имплантата в жидком или мягком состоянии. Ранее было показано, что эти растворители вызывают мгновенное высвобождение, так что они не подходят для композиций с пролонгированным высвобождением настоящего изобретения.

И наконец в публикации US 2008/0206303 A1 описаны композиции анастрозола с пролонгированным высвобождением, содержащие полимер ПМК или ПЛГК с широким рядом растворителей; тем не менее, в вариантах осуществления изобретения в качестве растворителей используются бензиловый спирт и н-метил-2-пирролидон (НМП), которые вызывают очень быстрое высвобождение на начальном этапе с последующим практически нулевым высвобождением. Взрывное высвобождение, которое было приемлемым для авторов изобретения в данном документе, было очень большим и составляло 25–30 % в сутки, так что ни в одном из примеров продолжительность высвобождения не превышала 60 суток; в частности, у собак, похожих на людей животных, высвобождение продолжалось не более 35 суток. И наконец в данном документе не указан размер частиц летрозолола и значимость этого фактора для параметров композиции.

Таким образом, было бы желательно получить трехмесячную композицию летрозолола и/или анастрозолола для адъювантного лечения первой линии рака молочной железы у женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным статусом. По этой причине технология имплантатов изобретения, которые формируются *in situ*, преодолевает большинство недостатков текущих композиций на основе предварительно сформированных имплантатов. В нем предлагается практически применимая и эффективная терапия, обеспечивающая достижение у пациентов терапевтических профилей продолжительностью по меньшей мере 60 суток.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции летрозолола, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, который способен обеспечить поддержание требуемых уровней летрозолола в плазме для подавления гормонов на протяжении по меньшей мере 6 месяцев.

Было продемонстрировано, что эта длительная гормоноподавляющая терапия обеспечивает превосходный клинический результат у человека по сравнению с режимом ежедневного перорального применения. Композиции летрозолола, описанные в настоящем документе, обеспечивают достижение терапевтических уровней препарата в плазме с самого начала и на протяжении периода, составляющего по меньшей мере шесть месяцев, исключая необходимость ежедневного применения и таким образом улучшая качество жизни пациента.

Кроме того, устойчиво низкие эффективные уровни летрозолола в плазме за счет приема более низких доз (по сравнению с пероральным приемом) снижают нежелательные побочные эффекты (потеря костной массы, боль в костях/суставах/мышцах, дислипидемия) в связи с низким уровнем воздействия препарата. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает улучшенный профиль безопасности, что положительно влияет на продолжительность соблюдения лечения. Авторы настоящего изобретения установили, что необходимая доза для клинической эффективности летрозолола намного меньше ожидаемой. Таким образом, композиции настоящего изобретения обеспечивают эффективную терапию летрозололом для ингибирования ароматазы по меньшей мере не позднее, чем при пероральном применении, с момента введения при намного меньших дозах, чем для предыдущих композиций, обеспечивая устойчивое и стабильное высвобождение таких низких доз на протяжении длительного времени (по меньшей мере 6 месяцев) и снижение нежелательных побочных эффектов.

Авторы настоящего изобретения установили, что предпочтительные клинически пригодные и превосходные композиции достигаются при использовании полимера с определенным размером частиц. Первоначально считалось, что упомянутый размер частиц не имеет значения, поскольку полимер растворяется в растворителе в процессе приготовления композиции перед введением. Тем не менее, авторы изобретения установили, что размер частиц полимера на самом деле оказывает влияние на высвобождение активного ингредиента из имплантата, а также на клиническую пригодность для введения имплантата, поскольку композиции этих типов требуют внутримышечного введения сразу после разведения. Как показано на фигурах, настоящие композиции с контролируемым размером частиц полимолочной кислоты (ПМК)

обеспечивают высвобождение препарата из имплантата с достижением низких уровней препарата в плазме, которые обеспечивают эффективное подавление гормонов и, таким образом, могут применяться в течение более длительных периодов времени и снижают нежелательные побочные эффекты.

Настоящее изобретение относится к инъекционной депо-композиции, содержащей ПМК со следующим распределением размера частиц: распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или указанная ПМК имеет распределение размера частиц по объему с D90 не более 330 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа, и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или указанная ПМК имеет распределение размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Настоящее изобретение относится к композиции летрозола, содержащей стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной и имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Настоящее изобретение также относится к композиции летрозола, содержащей стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной и имеет распределение размера частиц по объему с D90 не более 330 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Настоящее изобретение также относится к композиции летрозола, содержащей стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной и имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм, и не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Настоящее изобретение также относится к композиции летрозола, содержащей стерильный

биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной и имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Настоящее изобретение также относится к композиции летрозол, содержащей стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной и имеет распределение размера частиц по объему с D90 не более 330 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа и с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Настоящее изобретение также относится к композиции летрозол, содержащей стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной и имеет распределение размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к стабильной композиции летрозол с устойчивым высвобождением для внутримышечного введения, пригодную для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, содержащего 10–500 мг летрозол и стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной; и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или указанная ПМК имеет распределение размера частиц по объему с D90 не более 330 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или указанная ПМК имеет распределение размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; и/или в которой высвобождение активного ингредиента из имплантата составляет 2–30 % активного ингредиента за 28 суток, предпочтительно 5–25 % активного ингредиента за 28 суток; и/или в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма летрозол за сутки, предпочтительно 0,13–0,80 миллиграмма летрозол за сутки.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит смешивающийся с

водой растворитель, предпочтительно растворитель представляет собой диметилсульфоксид (ДМСО).

Термин «стабильный» в контексте настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей летрозол, в которой общее содержание примесей, связанных с разложением летрозола, не превышает 5 % площади, предпочтительно 3 % площади, более предпочтительно 2 % площади и наиболее предпочтительно 1 % площади пика, определенной методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при 230 нм, при условии хранения такой композиции в течение 2 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %.

При измерении размера частиц ПМК методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786> амплитуда составляет 0,65 мм, а время встряхивания – 5 минут. При измерении размера частиц методом лазерного дифракционного анализа размер частиц определяют методом влажной дисперсии. Предварительную обработку образцов не проводили. Образец добавляли непосредственно в дисперсионную среду (воду). Перемешивали в диспергирующем механизме при 3000 об/мин. В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением по первому аспекту характеризуется тем, что указанная композиция высвобождает до 30 % летрозола в течение 30 суток, предпочтительно до 25 % летрозола в течение 30 суток или до 50 % летрозола в течение 100 суток, предпочтительно в течение 120 суток и более предпочтительно в течение 130 суток; или указанная композиция высвобождает до 80 % летрозола в течение 140 суток, предпочтительно в течение 180 суток, более предпочтительно в течение 200 суток; или композиция высвобождает до 80 % летрозола в течение 240 суток в испытании на растворение *in vitro*, проводимом при горизонтальном круговом движении со скоростью вращения 50 об/мин; среда – фосфатно-солевой буфер pH 7,4; температура – 37 ± 0,5 °С; аналитический метод – ВЭЖХ/УФ; длина волны – 230 нм.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит 10–450 мг летрозола. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит 30–90 мг летрозола. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит 80–150 мг летрозола. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит 150–250 мг летрозола. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит 350–450 мг летрозола.

Термин «активный ингредиент» или «действующее вещество» относится к терапевтически активному соединению, а также любым его пролекарствам и фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сольватам соединения и пролекарств. В настоящем изобретении

активный ингредиент представляет собой летрозол.

В предпочтительном варианте осуществления концевая группа ПМК представляет собой сложноэфирную группу.

В предпочтительном варианте осуществления размер частиц летрозола является таким, что менее 10 % частиц имеют размер менее 20 мкм, менее 10 % частиц имеют размер более 350 мкм, а D50 составляет 70–200 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа (распределение по объему).

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит 5–40 % по массе летрозола, 20–40 % по массе ПМК, 20–80 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением. Предпочтительно композиция содержит 15–35 % по массе летрозола, 25–35 % по массе ПМК, 30–60 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением. Предпочтительно композиция содержит 18–28 % по массе летрозола, 30–35 % по массе ПМК, 37–52 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением.

Предпочтительный вариант осуществления первого аспекта изобретения относится к стабильной композиции летрозола с устойчивым высвобождением для внутримышечного введения, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, состоящую предпочтительно по существу из 30–90 мг летрозола, ДМСО и стерильной биоразлагаемой ПМК, в которой концевая группа ПМК представляет собой сложноэфирную группу, в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой высвобождение активного ингредиента из имплантата составляет 2–30 % активного ингредиента за 28 суток, предпочтительно 5–25 % активного ингредиента за 28 суток; и в которой размер частиц летрозола является таким, что менее 10 % частиц имеют размер менее 20 мкм, менее 10 % частиц имеют размер более 350 мкм, а D50 составляет 70–200 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа (распределение по объему); и в которой композиция содержит 15–35 % по массе летрозола, 25–35 % по массе ПМК, 30–60 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением; и в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма летрозола за сутки; и в которой стабильная композиция

летрозола с устойчивым высвобождением обеспечивает уровни летрозола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.

Предпочтительный вариант осуществления первого аспекта изобретения относится к стабильной композиции летрозола с устойчивым высвобождением для внутримышечного введения, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, состоящую предпочтительно по существу из 80–150 мг летрозола, ДМСО и стерильной биоразлагаемой ПМК, в которой концевая группа ПМК представляет собой сложноэфирную группу, в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой высвобождение активного ингредиента из имплантата составляет 2–30 % активного ингредиента за 28 суток, предпочтительно 5–25 % активного ингредиента за 28 суток; и в которой размер частиц летрозола является таким, что менее 10 % частиц имеют размер менее 20 мкм, менее 10 % частиц имеют размер более 350 мкм, а D50 составляет 70–200 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа (распределение по объему); и в которой композиция содержит 15–35 % по массе летрозола, 25–35 % по массе ПМК, 30–60 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением; и в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма летрозола за сутки; и в которой стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением обеспечивает уровни летрозола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.

Предпочтительный вариант осуществления первого аспекта изобретения относится к стабильной композиции летрозола с устойчивым высвобождением для внутримышечного введения, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, состоящую предпочтительно по существу из 150–250 мг летрозола, ДМСО и стерильной биоразлагаемой ПМК, в которой концевая группа ПМК представляет собой сложноэфирную группу, в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой высвобождение

активного ингредиента из имплантата составляет 2–30 % активного ингредиента за 28 суток, предпочтительно 5–25 % активного ингредиента за 28 суток; и в которой размер частиц летрозолола является таким, что менее 10 % частиц имеют размер менее 20 мкм, менее 10 % частиц имеют размер более 350 мкм, а D50 составляет 70–200 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа (распределение по объему); и в которой композиция содержит 15–35 % по массе летрозолола, 25–35 % по массе ПМК, 30–60 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением; и в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма летрозолола за сутки; и в которой стабильная композиция летрозолола с устойчивым высвобождением обеспечивает уровни летрозолола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.

Предпочтительный вариант осуществления первого аспекта изобретения относится к стабильной композиции летрозолола с устойчивым высвобождением для внутримышечного введения, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, состоящую предпочтительно по существу из 350–450 мг летрозолола, ДМСО и стерильной биоразлагаемой ПМК, в которой концевая группа ПМК представляет собой сложноэфирную группу, в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и в которой высвобождение активного ингредиента из имплантата составляет 2–30 % активного ингредиента за 28 суток, предпочтительно 5–25 % активного ингредиента за 28 суток; и в которой размер частиц летрозолола является таким, что менее 10 % частиц имеют размер менее 20 мкм, менее 10 % частиц имеют размер более 350 мкм, а D50 составляет 70–200 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа (распределение по объему); и в которой композиция содержит 15–35 % по массе летрозолола, 25–35 % по массе ПМК, 30–60 % по массе ДМСО по отношению к общей массе композиции перед введением; и в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма летрозолола за сутки; и в которой стабильная композиция летрозолола с устойчивым высвобождением обеспечивает уровни летрозолола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.

В предпочтительном варианте осуществления летрозол и ПМК входят в состав первого компонента (первого шприца) композиции, а растворитель представляет собой отдельный компонент (второй шприц) композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комплекту, подходящему для приготовления *in situ* композиции по первому аспекту, содержащему два контейнера или шприца, в котором первый контейнер или шприц содержит летрозол и ПМК, а второй контейнер или шприц содержит растворитель, предпочтительно ДМСО.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к технологии приготовления стабильной композиции летрозола с устойчивым высвобождением по первому аспекту, содержащей смешивание компонентов композиции за время до 15 минут до введения, предпочтительно за 10 минут до введения, более предпочтительно за 5 минут до введения. В предпочтительном варианте осуществления активный ингредиент и ПМК поставляются уже смешанными.

В предпочтительном варианте осуществления композиция после приготовления представляет собой суспензию. Предпочтительно препарат представляет собой суспензию, а ПМК растворяется в растворителе.

В предпочтительном варианте осуществления композицию приготавливают путем смешивания растворителя, предпочтительно ДМСО, с предварительно приготовленной твердой смесью летрозола и ПМК. В предпочтительном варианте осуществления третьего аспекта композицию приготавливают (разводят) путем первоначального смешивания активного ингредиента с ПМК и последующего добавления растворителя.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к применению стабильной композиции с устойчивым высвобождением по первому аспекту для введения нуждающемуся пациенту 0,1–2 миллиграмма летрозола в сутки.

В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту применяется для введения нуждающемуся пациенту 0,1–1,25 миллиграмма (мкм) летрозола в сутки. Предпочтительно стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту применяется для введения нуждающемуся пациенту 0,1–1,20 мг, предпочтительно 0,13–1,15 мг, более предпочтительно 0,13–1,10 мг, еще более предпочтительно 0,13–0,8 мг летрозола в сутки.

В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту обеспечивает уровень летрозола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата. Предпочтительно стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту обеспечивает уровень летрозола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата и непрерывно в течение по

летрозола в плазме 1,5–10 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата и непрерывно в течение по меньшей мере шести месяцев или 6–12 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев.

В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту применяется для подавления содержания эстрадиола в плазме до уровня ниже 1 пг/мл через 4 суток с момента введения имплантата.

В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев. В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение 1–12 месяцев или 9–12 месяцев, более предпочтительно 1–10 месяцев, еще более предпочтительно 1–6 месяцев.

Выражение «немедленное начало действия» в контексте настоящего изобретения означает, что подавление уровня эстрогена в плазме достигается при применении композиции изобретения по меньшей мере не позднее, чем при пероральном применении препарата Фемара®, а именно на 4 сутки эстрадиол (E2) полностью не обнаруживается (см. фиг. 1, 6 и 7).

В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение 3–6 месяцев.

В предпочтительном варианте осуществления стабильная композиция с устойчивым высвобождением по первому аспекту представляет собой инъекционное внутримышечное депо и стерильную композицию, пригодную для формирования *in situ* твердого, мягкого или гелеобразного имплантата в организме.

Композиции изобретения предпочтительно применяются у человека.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению композиции летрозола, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, содержащего биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), для введения нуждающемуся пациенту 0,1–2 миллиграммов в сутки. Предпочтительно

применение предназначено для введения нуждающемуся пациенту 0,13–1,25 миллиграммов в сутки.

В предпочтительном варианте осуществления композиция обеспечивает уровень летрозола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата. Более предпочтительно композиция обеспечивает уровень летрозола в плазме 1,5–30 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.

В предпочтительном варианте осуществления композиция применяется для подавления содержания эстрадиола в плазме до уровня ниже 1 пг/мл через 4 суток с момента введения имплантата.

В предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция применяется для ингибирования ароматазы, предпочтительно у человека. В предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция применяется для лечения рака молочной железы. В предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция применяется для адъювантного лечения женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы или для продленного адъювантного лечения женщин в постменопаузе с ранним раком молочной железы, который ранее получали стандартную адъювантную терапию тамоксифеном, или для лечения первой и второй линии женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным или неизвестным распространенным раком молочной железы или любым их сочетанием.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к композиции летрозола для внутримышечного введения, содержащей биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в котором композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма в сутки.

В предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев. В предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев. В

предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение по меньшей мере 12 месяцев. В еще одном предпочтительном варианте осуществления данного аспекта композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение 3–6 месяцев.

В предпочтительном варианте осуществления композиция представляет собой инъекционное внутримышечное депо и стерильную композицию, пригодную для формирования *in situ* твердого, мягкого или гелеобразного имплантата в организме.

Настоящее изобретение относится к композиции летрозолола, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, который способен обеспечить поддержание требуемых уровней летрозолола в плазме для подавления гормонов на протяжении по меньшей мере 6 месяцев.

Было продемонстрировано, что эта длительная устойчивая гормоноподавляющая терапия обеспечивает превосходный клинический результат у человека по сравнению с режимом ежедневного перорального применения.

Кроме того, устойчиво низкий эффективный уровень летрозолола в плазме за счет приема более низких доз (по сравнению с пероральным приемом) снижают нежелательные побочные эффекты (потеря костной массы, боль в костях/суставах/мышцах, дислипидемия) в связи с низким уровнем воздействия препарата. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает улучшенный профиль безопасности, что положительно влияет на продолжительность соблюдения лечения.

ОГРАНИЧИТЕЛЬНАЯ ЧАСТЬ ФОРМУЛЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. - Применение композиции летрозолола, пригодной для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, содержащего биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), для введения нуждающемуся пациенту 0,1–2 миллиграммов в сутки.
2. - Применение по предыдущему пункту для введения нуждающемуся пациенту 0,1–1,25 миллиграммов в сутки.
3. - Применение по любому из предыдущих пунктов, при котором композиция обеспечивает уровень летрозолола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.
4. - Применение по любому из предыдущих пунктов для 1,5–30 нг/мл через 2 суток с

момента введения имплантата.

5. - Применение по любому из предыдущих пунктов для подавления содержания эстрадиола в плазме до уровня ниже 1 пг/мл через 4 суток с момента введения имплантата.

6. - Композиция летрозола для внутримышечного введения, содержащая биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма в сутки.

7. - Композиция летрозола для внутримышечного введения, содержащая биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), по п. 6, в которой композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев.

8. - Композиция летрозола по любому из предыдущих пп. 6 или 7, в которой композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение 3–6 месяцев.

9. - Композиция летрозола по любому из предыдущих пп. 6–8, в которой композиция представляет собой инъекционное внутримышечное депо и стерильную композицию, пригодную для формирования *in situ* твердого, мягкого или гелеобразного имплантата в организме.

10. - Композиция летрозола по любому из предыдущих пп. 6–9, в которой указанная ПМК является измельченной; и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или D90 по объему не более 330 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или D80 по объему не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

11. - Композиция летрозола по любому из предыдущих пп. 6–10, в которой указанная композиция высвобождает до 30 % летрозола в течение 30 суток, предпочтительно до 25 % летрозола в течение 30 суток или до 50 % летрозола в течение 100 суток, предпочтительно

в течение 120 суток и более предпочтительно в течение 130 суток; или указанная композиция высвобождает до 80 % летрозола в течение 140 суток, предпочтительно в течение 180 суток, более предпочтительно в течение 200 суток; или композиция высвобождает до 80 % летрозола в течение 240 суток в испытании на растворение *in vitro*, проводимом при горизонтальном круговом движении со скоростью вращения 50 об/мин; среда – фосфатно-солевой буфер pH 7,4; температура – $37 \pm 0,5$ °C; аналитический метод – ВЭЖХ/УФ; длина волны – 230 нм.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Приведенные ниже фигуры приведены для интерпретации задачи настоящего изобретения, но не накладывают никаких ограничений.

Фигура 1. Быстрое и устойчивое подавление эстрадиола в низких дозах. Уровни эстрадиола в плазме (пг/мл), наблюдаемые после введения препарата Фемара® или композиции изобретения.

Фигура 2. Быстро достигаемые и устойчивые уровни летрозола в плазме. Уровни летрозола в плазме (нг/мл), наблюдаемые после введения препарата Фемара® или композиции изобретения.

Фигура 3. Общая процентная доля летрозола, высвобожденного в испытании на растворение *in vitro* из композиции, содержащей ПМК с распределением размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером от 300 мкм и более при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Фигура 4. Общая процентная доля летрозола, высвобожденного из композиции изобретения в испытании на растворение *in vitro*.

Фигура 5. Общая процентная доля летрозола, высвобожденного в испытании на растворение *in vitro* из композиции, содержащей ПМК с распределением размера частиц по массе, в которой по меньшей мере 80 % частиц имеют размер не более 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Фигура 6. Уровни эстрадиола в плазме (пг/мл), наблюдаемые после введения препарата Фемара® или композиции изобретения, содержащей 50 мг летрозола.

Фигура 7. Уровни эстрадиола в плазме (пг/мл), наблюдаемые после введения препарата Фемара® или композиции изобретения, содержащей 100 мг летрозола.

Фигура 8. Быстро достигаемые и устойчивые средние уровни летрозола в плазме. Уровни

летрозола в плазме (нг/мл), наблюдаемые после введения препарата Фемара® или композиций изобретения.

Фигура 9. Распределение размера частиц ПМК композиции изобретения, измеренное методом лазерного дифракционного анализа. Горизонтальная ось – размер частиц в микрометрах. Вертикальная ось – объем (%), обозначающий процентную долю частиц соответствующего размера, измеренную лазерной дифракцией методом влажной дисперсии в воде с диспергированием путем перемешивания при 3000 об/мин.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры предназначены для целей иллюстрирования изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение.

Пример 1. Композиции

Приготавливают следующие композиции:

Например, может быть приготовлена готовая к применению композиция, которую помещают в шприц, готовый к применению для внутримышечного введения. Та же композиция может быть помещена, например, в комплект из двух шприцев, одним с охватываемым соединительным элементом и одним с охватывающим соединительным элементом или двух шприцев с охватываемыми соединительными элементами, соединенными соединителем, при этом в одном шприце находится раствор ПМК и ДМСО, а во втором шприце – летрозол в твердой форме. Аналогичным образом окончательная композиция может быть получена, например, путем помещения в один шприц ПМК и летрозола в твердом состоянии, а во второй шприц – растворителя (ДМСО).

Композиция 1:

Ингредиент	Количество (мг, % по массе)
Полимер молочной кислоты (сложноэфирной концевой группой) с характеристической вязкостью 0,3 дл/г, облученный в виде исходного материала дозой 10 кГр.	55,20 (35,8 %)
Диметилсульфоксид	82,80 (53,7 %)

Летрозол	16,20 (10,5 %)
----------	----------------

Композиция 2: композиция летрозола в виде суспензии

Ингредиент	Количество (мг, % по массе)
Полимер молочной кислоты (с сложноэфирной концевой группой) с характеристической вязкостью 0,3 дл/г, облученный в виде исходного материала дозой 10 кГр.	38,80 (30 %)
Диметилсульфоксид	58,30 (45 %)
Летрозол	32,40 (25 %)

Размер частиц летрозола в композиции 2 был охарактеризован методом лазерной дифракции (Malvern Mastersizer 2000, суспендирование в воде до степени затемнения 9,41 %) и имел следующее распределение (в % по объему): $d(0,1) = 38,21$ мкм, $d(0,5) = 141,35$ мкм и $d(0,9) = 312,13$ мкм.

Композиция 3:

Ингредиент	Количество (мг)
Полимер молочной кислоты (с карбоксильной концевой группой) с характеристической вязкостью 0,3 дл/г, облученный в виде исходного материала дозой 10 кГр.	38,80
Диметилсульфоксид	58,30
Летрозол	32,40

Композиция 4:

Ингредиент	Количество (мг)
Полимер молочной кислоты (сложноэфирной концевой группой) с характеристической вязкостью 0,3 дл/г, облученный в виде исходного материала дозой 10 кГр.	38,80
Диметилсульфоксид	58,30
Летрозол	32,40

Композиция 5:

Ингредиент	Количество (мг, % по массе)
Полимер молочной кислоты (с карбоксильной концевой группой) с характеристической вязкостью 0,3 дл/г, облученный в виде исходного материала дозой 10 кГр.	107,6 (31,1 %)
Диметилсульфоксид	151,7 (43,9 %)
Летрозол	86,5 (25 %)

Композиция 6:

Ингредиент	Количество (мг)
Полимер молочной кислоты (сложноэфирной концевой группой) с характеристической вязкостью 0,3 дл/г, облученный в виде исходного	107,6

материала дозой 10 кГр.	
Диметилсульфоксид	151,7
Летрозол	86,5

Композиции 7–12:

Композиция	7	8	9	10	11	12
Ингредиент	Количество (% по массе)	Количество (% по массе)	Количество (% по массе)	Количество (% по массе)	Количество (% по массе)	Количество (% по массе)
Полимер молочной кислоты (ПМК) с карбоксильной концевой группой	28–36	15–42,5	29,6–32,7			
Полимер молочной кислоты (ПМК) со сложноэфирной концевой группой				15–42,5	28–36	29,6–32,7
Диметилсульфоксид	38,5–52	25–59,5	42,2–45,6	25–59,5	38,5–52	42,2–45,6
Летрозол	20–30	15–50	24–26	15–50	20–30	24–26

Для предпочтительных композиций содержание активного ингредиента в % по массе составляло 20,0–27,0 %. Содержание в композиции ПМК в % по массе составляло 20,0–50,0 %. Содержание в композиции растворителя в % по массе составляло 23,0–60,0 %. Композиции были смешаны в шприце для формирования подходящих имплантатов.

Для получения этих композиций использовали различные типы ПМК:

1. ПМК с распределением размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм при измерении методом аналитического просеивания в

соответствии с ФСША <786>;

2. ПМК с распределением размера частиц по объему с D90 более 330 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
3. ПМК с распределением размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм и не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
4. ПМК с распределением размера частиц по объему с D90 не более 330 мкм и D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
5. ПМК с распределением размера частиц по массе с содержанием более 80 % частиц размером не более 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
6. ПМК с распределением размера частиц по объему с D80 не более 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Композиции изобретения приготавливали путем первоначального сухого смешивания активного ингредиента с ПМК и последующего добавления растворителя, предпочтительно ДМСО, для растворения ПМК и получения суспензии активного ингредиента. Процесс разведения осуществляется непосредственно перед введением, а время приготовления не превышает 15 минут, предпочтительно 10 минут, более предпочтительно 5 минут, перед введением внутримышечной композиции.

Имплантаты, приготовленные таким образом, использовали для следующего испытания на растворение: горизонтально круговое движение при 50 об/мин; среда – фосфатно-солевой буфер pH 7,4; температура – $37 \pm 0,5$ °C; аналитический метод – ВЭЖХ/УФ; длина волны – 230 нм.

Для ПМК 1 и 2 наблюдалось недостаточно устойчивое высвобождение при применении предпочтительного времени приготовления (фиг. 3). ПМК, использованная в композиции на фиг. 3, имела распределение размера частиц по массе с содержанием 18,1 % частиц более 300 мкм и 28,3 % частиц менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>. Указанная ПМК имела распределение размера частиц по объему с D90 421 мкм и D80 324 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Тем не менее, для ПМК 3 и 4 достигалось удовлетворительное устойчивое высвобождение

(фиг. 4). ПМК, использованная в композиции на фиг. 4, имела распределение размера частиц по массе с содержанием 0,8 % частиц более 300 мкм и 58,5 % частиц менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>. Указанная ПМК имела распределение размера частиц по объему с D90 214 мкм и D80 170 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

При использовании ПМК 5 и 6 образовывались большие твердые агломераты и было невозможным приготовление композиции в течение предпочтительного времени не более 15 минут. Таким образом, эта композиция была признана клинически неприемлемой. Оценка имплантата все равно была выполнена, и устойчивое высвобождение было удовлетворительным (фиг. 5). ПМК, использованная в композиции на фиг. 5, имела распределение размера частиц по массе с содержанием 1,6 % частиц более 300 мкм и 88,8 % частиц менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>. Указанная ПМК имела распределение размера частиц по объему с D90 155 мкм и D80 124 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Определение размера частиц

Аналитическое просеивание в соответствии с ФСША <786>

Распределение размера частиц по масс ПМК определяли методом колонны сит с использованием следующих размеров ячеек: 425 > 355 > 300 > 250 > 212 > 180 > 150 > 125 > 106 > 75. Амплитуда составляла 0,65 мм, а время встряхивания – 5 минут.

Лазерная дифракция

Распределение размера частиц ПМК выражено в объемном распределении и было определено посредством лазерной дифракции методом влажной грануляции. Предварительную обработку образцов не проводили. Образец добавляли непосредственно в дисперсионную среду (воду). Перемешивали в диспергирующем механизме при 3000 об/мин, перед измерением образец стабилизировали в течение 30 секунд.

Предварительные результаты фазы I

Предварительные результаты показывают, что устойчивая длительная гормоноподавляющая терапия (ГПТ) способна обеспечить достижение превосходного клинического результата при лечении рака молочной железы по сравнению с режимом ежедневного перорального применения.

Раннее досрочное завершение и несоблюдение режима ГПТ являются распространенными

и связаны с повышенной смертностью – улучшение соблюдения режима лечения при применении летрозолола ISM® потенциально способно улучшить лечение.

Устойчиво низкие эффективные дозы (по сравнению с пероральным приемом) могут снизить нежелательные побочные эффекты (потеря костной массы в костях/суставах/мышцах, дислипидемия) в связи с низким уровнем воздействия препарата.

Улучшенный профиль безопасности потенциально способен положительно повлиять на продолжительность соблюдения лечения.

Результаты фазы I

Это открытое исследование с увеличением дозы фазы I, предназначенное для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости однократных внутримышечных введений летрозолола ISM в различных дозировках приблизительно 120 здоровым добровольцам-женщинам в постменопаузе. Участники исследования были разделены на четыре группы:

Экспериментальная группа 1: летрозол ISM 50 мг: 14 доз по 2,5 мг Фемара® перорально (один раз в сутки) + однократное внутримышечное введение 50 мг летрозолола ISM.

Экспериментальная группа 2: летрозол ISM 100 мг: 14 доз по 2,5 мг Фемара® перорально (один раз в сутки) + однократное внутримышечное введение 100 мг летрозолола ISM.

Экспериментальная группа 3: летрозол ISM 200 мг: 14 доз по 2,5 мг Фемара® перорально (один раз в сутки) + однократное внутримышечное введение 200 мг летрозолола ISM.

Экспериментальная группа 4: летрозол ISM 400 мг: 14 доз по 2,5 мг Фемара® перорально (один раз в сутки) + однократное внутримышечное введение 400 мг летрозолола ISM.

Цель данного исследования заключалась в оценке фармакокинетического профиля однократных нарастающих доз летрозолола ISM, а также в оценке безопасности и переносимости однократных нарастающих доз летрозолола ISM, измерении уровней эстрогена и характеристике фармакокинетического профиля летрозолола после перорального приема для последующего сравнения с летрозолом ISM.

Исследование проводится на здоровых женщинах в постменопаузе, соответствующих критериям включения и исключения. План исследования включает период скрининга и 2 периода лечения. Период лечения 1 содержит введение 14 доз по 2,5 мг препарата Фемара® перорально. Период лечения 2 содержит однократное внутримышечное введение 50, 100, 200 и 400 мг летрозолола ISM. Общая плановая продолжительность лечения составляет

приблизительно 71 неделю.

Ниже приведены критерии включения/исключения для 120 участников:

Критерии включения:

Здоровые женщины в постменопаузе возрастом от 18 до 75 лет, достигшие полной менопаузы естественным путем или в результате хирургического вмешательства, с аменореей и не получавшие гормонозаместительную терапию на протяжении последних 3 месяцев.

У участниц в постменопаузе месячные должны отсутствовать на протяжении 1 года, а у участниц, перенесших овариэктомию, месячные должны отсутствовать на протяжении по меньшей мере 6 недель. Для участниц, перенесших овариэктомию и гистерэктомию, требуется отчет о хирургической патологии, документально подтверждающий отсутствие злокачественной опухоли. Кроме того, для участниц, перенесших овариэктомию, требуется отчет об операции, документально подтверждающий двустороннюю овариэктомию.

Исходные уровни фолликулостимулирующего гормона и 17β -эстрадиола в плазме должны соответствовать статусу постменопаузы участниц ($\text{ФСГ} \geq 40 \text{ мМЕ/мл}$; $17\beta\text{-эстрадиол} \leq 31 \text{ пг/мл}$), подтвержденному по меньшей мере за 48 часов до введения.

Вес тела $\geq 50 \text{ кг}$, ИМТ $\geq 19 \leq 39 \text{ кг/м}^2$.

Участницы должны быть здоровыми по результатам оценки анамнеза, физикального обследования, оценки основных физиологических показателей (частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления и температуры), клинико-инструментальных оценок и ЭКГ в 12 отведениях. Допускаются незначительные отклонения от диапазона нормальных значений, если они будут определены исследователем как клинически незначимые.

Участницы с отсутствием маммограммы за последние 12 месяцев (требуется документация) должны быть готовы пройти маммографию.

Участницы с интактной маткой и шейкой матки, которые не сдавали мазок Папаниколау за последние 6 месяцев (требуется документация), должны быть готовы сдать этот мазок.

Участницы должны были предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании и соблюдение ограничений исследования.

Участницы должны быть способны к взаимодействию с клиническим персоналом.

Критерии исключения:

Участницы с наличием в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к летрозолу или любым неактивным ингредиентам за последние 3 месяца.

Участницы с наличием в анамнезе непереносимости галактозы, тяжелой наследственной лактазной недостаточности, нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Участницы, получавшие эстроген- или прогестерон-гормонозаместительную терапию, заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, пероральные противозачаточные средства, андрогены, аналоги гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (ЛГ), ингибиторы пролактина или антиандрогены в течение 3 месяцев перед скринингом.

Участницы, регулярно употребляющие пищевые продукты или принимающие пищевые добавки с высоким содержанием изофлавоноидов, включая сою, соевое молоко, соевые орешки, нут, люцерну, бобы, кудзу, мисо и тофу в течение 14 суток перед введением исследуемого препарата (период лечения 1).

Исследователь и медицинский монитор определяют в каждом конкретном случае, соответствует ли участница, употреблявшая пищевые продукты или пищевые добавки, содержащие изофлавоноиды, требованиям для участия в исследовании.

Участницы, принимавшие:

Любые лекарственные средства, включающие зверобой, по имеющимся данным являющиеся сильными или умеренными стимуляторами CYP P450 3A4, в течение 3 недель перед введением исследуемого препарата (период лечения 1).

Любые лекарственные средства или продукты, по имеющимся данным являющиеся сильными или умеренными ингибиторами CYP P450 3A4 (напр., сок грейпфрута) в течение 7 суток перед введением исследуемого препарата в период лечения 1.

Любые рецептурные препараты в течение 14 суток перед введением исследуемого препарата (период лечения 1), за исключением случаев, когда по заключению исследователя (или уполномоченного лица) принимаемое лекарственное средство не нарушает процедуры исследования или безопасность.

Любые нерецептурные системные или местные лекарственные средства в течение 7 суток перед введением исследуемого препарата (период лечения 1), за исключением случаев, когда по заключению исследователя (или уполномоченного лица) принимаемое

лекарственное средство не нарушает процедуры исследования или безопасность. Прием витаминов и минералов, включая кальций и/или витамин D для профилактики остеопороза, разрешается.

Участницы с поставленным диагнозом остеопороз (ранее или по результатам скрининга ДЭРА для данного исследования с Т-критерием $< -2,5$). Участницы с остеопенией (с Т-критерием от -1 до -2,5) допускаются к участию в данном исследовании.

Участницы, не получавшие терапию стабильными дозами бисфосфонатов длительного или кратковременного действия на протяжении по меньшей мере 3 месяцев перед скринингом.

Участницы, получающие терапию ралоксифеном.

Участницы с отклонениями показателей частоты сердечных сокращений, артериального давления или температуры при скрининге и перед введением первой дозы (период лечения 1), которые по заключению исследователя повышают риск, связанный с участием в исследовании. Систолическое артериальное давление в покое должно составлять ≤ 150 мм рт.ст., а диастолическое артериальное давление в покое – ≤ 95 мм рт.ст.

Участницы с отклонениями результатов ЭКГ в 12 отведениях при скрининге и перед введением первой дозы (период лечения 1), которые по заключению исследователя повышают риск, связанный с участием в исследовании.

Участницы с какими-либо клинически значимыми отклонениями результатов физикального обследования.

Участницы с какими-либо клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей безопасности при скрининге или прибытии в исследовательский центр, определенными исследователем после повторных испытаний (1 повторная оценка приемлема).

Участницы с показателями АЛТ или АСТ $> 1,5 \times$ ВГН. Для участниц с повышенным общим билирубином проводится оценка прямого и непрямого билирубина.

Для включения участниц с уровнями холестерина или триглицеридов выше ВГН исследователь должен определить, что превышение не является клинически значимым.

Участницы со значимыми заболеваниями или клинически значимыми отклонениями соответствующих показателей при скрининге по результатам оценки анамнеза, физикального обследования, лабораторных анализов, ЭКГ, ДЭРА и обследования

молочных желез и гинекологического обследования.

Участницы с наличием в анамнезе каких-либо значимых хронических заболеваний, таких как, помимо прочего: тромботические нарушения, ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярное заболевание, нарушения функции/заболевания печени, почек или мочевого пузыря, диабет или какое-либо иное эндокринное заболевание, эстроген-зависимое новообразование, постклимактерическое маточное кровотечение или гиперплазия эндометрия. Участницы, перенесшие холецистэктомию, допускаются при отсутствии послеоперационных осложнений.

Наличие в анамнезе рака за последние 5 лет, за исключением немеланомного рака кожи.

Участницы с наличием в анамнезе лекарственной зависимости и наличие в ближайшем анамнезе алкоголизма или злоупотребления алкоголем.

Участницы с положительным результатом на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С или антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ).

Участницы с положительным результатом анализа на наркотики или пробы на алкоголь в выдыхаемом воздухе при скрининге (проводится анализ мочи на содержание следующих соединений: амфетамина, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиоидов, кокаина, опиатов, фенциклидина и метадона).

Участницы с наличием в анамнезе или затрудненным доступом к венам для венепункции.

Участницы, сдававшие кровь в качестве доноров за 30 дней до введения первой дозы (период лечения 1).

Участницы, получавшие продукты крови в течение 2 месяцев перед скринингом.

Участницы, получавшие исследуемые лекарственные препараты или принимавшие участие в других клинических исследованиях в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) перед введением исследуемого препарата (период лечения 1).

Участницы, которые ранее принимали участие или были досрочно исключены из данного исследования. (Участницы, которые прошли скрининг, но не были включены в группу, или участницы, которые были исключены в процессе скрининга из предыдущей группы по причинам немедицинского характера, допускаются к включению в последующие группы).

Любые иные неуказанные причины, которые по заключению исследователя (или уполномоченного лица) или спонсора делают участника не соответствующим требованиям к включению.

Результаты ФК

Концентрацию летрозолола в плазме анализировали до 393 суток и 225 суток после однократного внутримышечного (в/м) введения летрозолола ISM 50 мг и 100 мг, соответственно. У большинства участниц в обеих группах наблюдались устойчивые, поддающиеся количественному определению уровни летрозолола в плазме до последних временных точек отбора образцов (фиг. 8). Нормализованное по дозе пиковое воздействие (C_{max}/D) является сопоставимым между обеими дозировками летрозолола ISM.

Средние максимальные концентрации воздействия летрозолола, наблюдаемые для препарата Фемара® в равновесном состоянии (2,5 мг один раз в сутки в течение 14 суток), были приблизительно в 12 и 8 раз выше наблюдаемых для летрозолола 50 мг и 100 мг, соответственно.

После введения летрозолола уровни эстрогена в плазме быстро снижались от исходного уровня. Содержание гормонов снижалось до стабильных уровней ниже 1 пг/мл приблизительно на 4 сутки лечения препаратами Фемара®/летрозол ISM (фиг. 6 и 7). Устойчивое подавление уровней эстрогена поддерживалось на протяжении 281 суток и 197 суток для летрозолола ISM 50 мг и 100 мг, соответственно. Выраженные различия в степени снижения уровня гормонов между летрозололом ISM 50 мг и 100 мг отсутствовали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для внутримышечного введения, пригодная для формирования *in situ* внутримышечного имплантата, содержащего 10–500 мг летрозола и стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер полимолочную кислоту (ПМК), в которой указанная ПМК является измельченной, и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10 % частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или указанная ПМК имеет распределение размера частиц по объему с D90 не более 330 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; и/или в которой указанная ПМК имеет распределение размера частиц по массе с содержанием не более 80 % частиц размером менее 125 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>, и/или указанная ПМК имеет распределение размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; и/или в которой высвобождение активного ингредиента из имплантата составляет 2–30 % активного ингредиента за 28 суток, предпочтительно 5–25 % активного ингредиента за 28 суток; и/или в которой композиция высвобождает 0,1–2 миллиграмма летрозола за сутки, предпочтительно 0,13–0,80 миллиграмма летрозола за сутки.

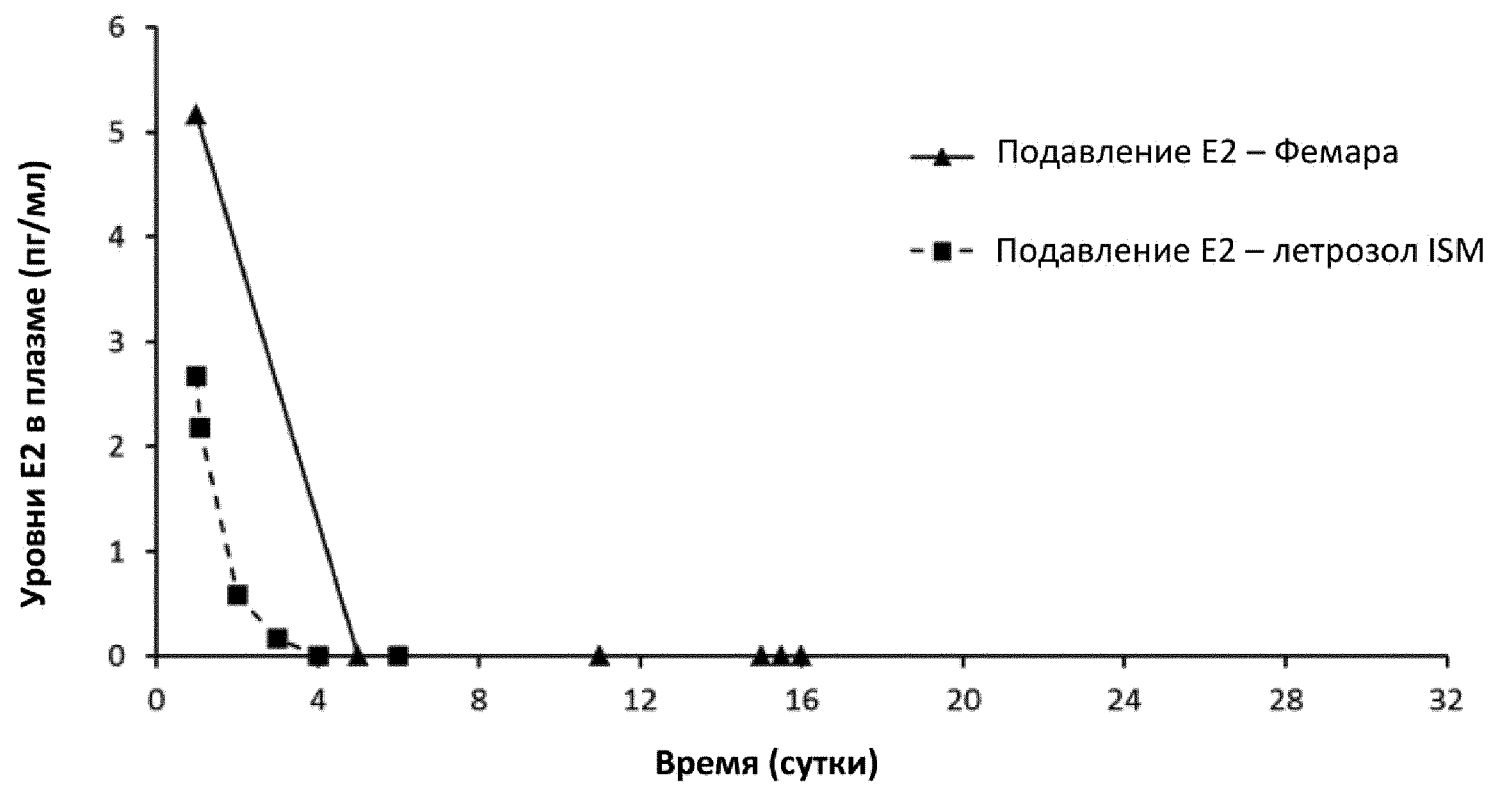
2. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением по предыдущему пункту, которая характеризуется тем, что указанная композиция высвобождает до 30 % летрозола в течение 30 суток, предпочтительно до 25 % летрозола в течение 30 суток или до 50 % летрозола в течение 100 суток, предпочтительно в течение 120 суток и более предпочтительно в течение 130 суток; или указанная композиция высвобождает до 80 % летрозола в течение 140 суток, предпочтительно в течение 180 суток, более предпочтительно в течение 200 суток; или композиция высвобождает до 80 % летрозола в течение 240 суток в испытании на растворение *in vitro*, проводимом при горизонтальном круговом движении со скоростью вращения 50 об/мин; среда – фосфатно-солевой буфер pH 7,4; температура – $37 \pm 0,5$ °C; аналитический метод – ВЭЖХ/УФ; длина волны – 230 нм.

3. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением по одному из предыдущих пунктов, в которой композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев.

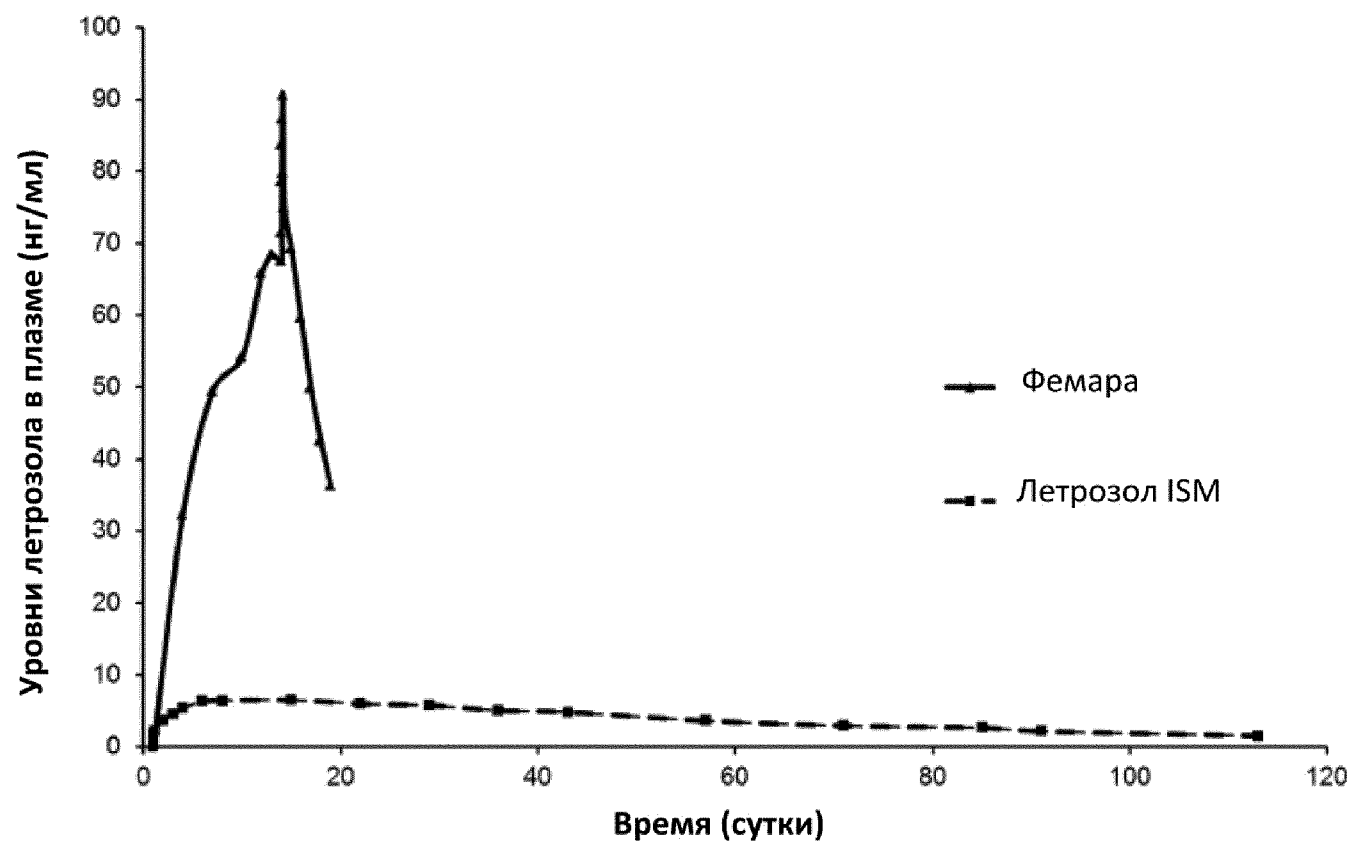
4. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением по любому из предыдущих пунктов, в которой композиция высвобождает препарат с немедленным началом действия и непрерывно в течение 3–6 месяцев.
5. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением по любому из предыдущих пунктов, в которой композиция представляет собой инъекционное внутримышечное депо и стерильную композицию, пригодную для формирования *in situ* твердого, мягкого или гелеобразного имплантата в организме.
6. Технология приготовления стабильной композиции летрозола с устойчивым высвобождением по любому из предыдущих пунктов, содержащая смешивание компонентов композиции за время до 15 минут до введения, предпочтительно за 10 минут до введения, более предпочтительно за 5 минут до введения.
7. Технология по предыдущему пункту, в которой композицию приготавливают путем смешивания растворителя с предварительно приготовленной твердой смесью летрозола и ПМК.
8. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением по любому из пп. 1–5 для введения нуждающемуся пациенту 0,1–2 миллиграмма летрозола в сутки.
9. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по предыдущему пункту для введения нуждающемуся пациенту 0,13–0,8 миллиграмма летрозола в сутки.
10. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по любому из двух предыдущих пунктов, при котором композиция обеспечивает уровень летрозола в плазме 1–40 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.
11. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по любому из трех предыдущих пунктов, при котором композиция обеспечивает уровень летрозола в плазме 1,5–30 нг/мл через 2 суток с момента введения имплантата.
12. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по любому из четырех предыдущих пунктов для подавления содержания эстрадиола в плазме до уровня ниже 1 пг/мл через 4 суток с момента введения имплантата.
13. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по любому из пяти предыдущих пунктов для ингибирования ароматазы, предпочтительно у человека.

14. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по любому из шести предыдущих пунктов для лечения рака молочной железы.
15. Стабильная композиция летрозола с устойчивым высвобождением для применения по любому из семи предыдущих пунктов для адъювантного лечения женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы или для продленного адъювантного лечения женщин в постменопаузе с ранним раком молочной железы, который ранее получали стандартную адъювантную терапию тамоксифеном, или для лечения первой и второй линии женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным или неизвестным распространенным раком молочной железы.
16. Комплект, подходящий для приготовления *in situ* композиции по любому из пп. 1–5, содержащий два контейнера или шприца, в котором первый контейнер или шприц содержит летрозол и ПМК, а второй контейнер или шприц содержит растворитель, предпочтительно ДМСО.

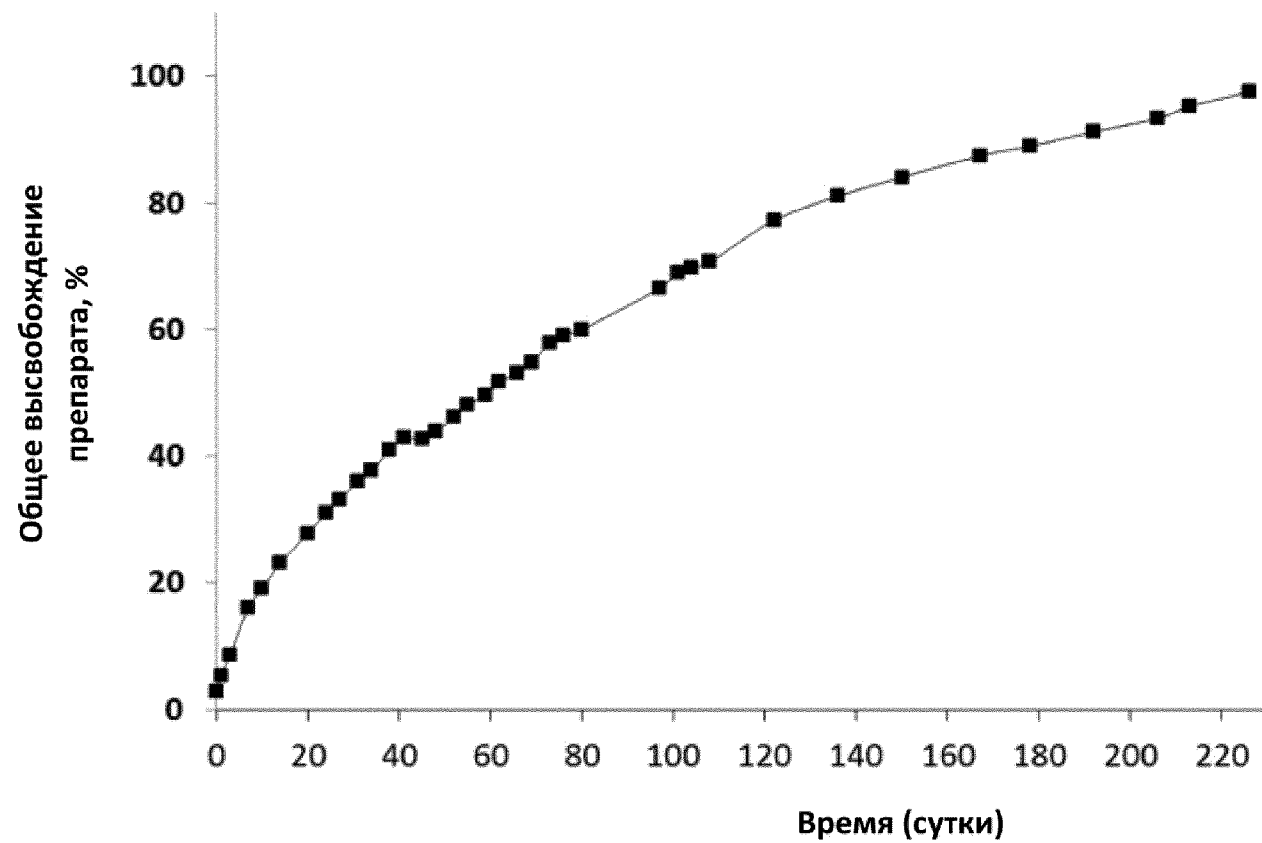
Фиг. 1



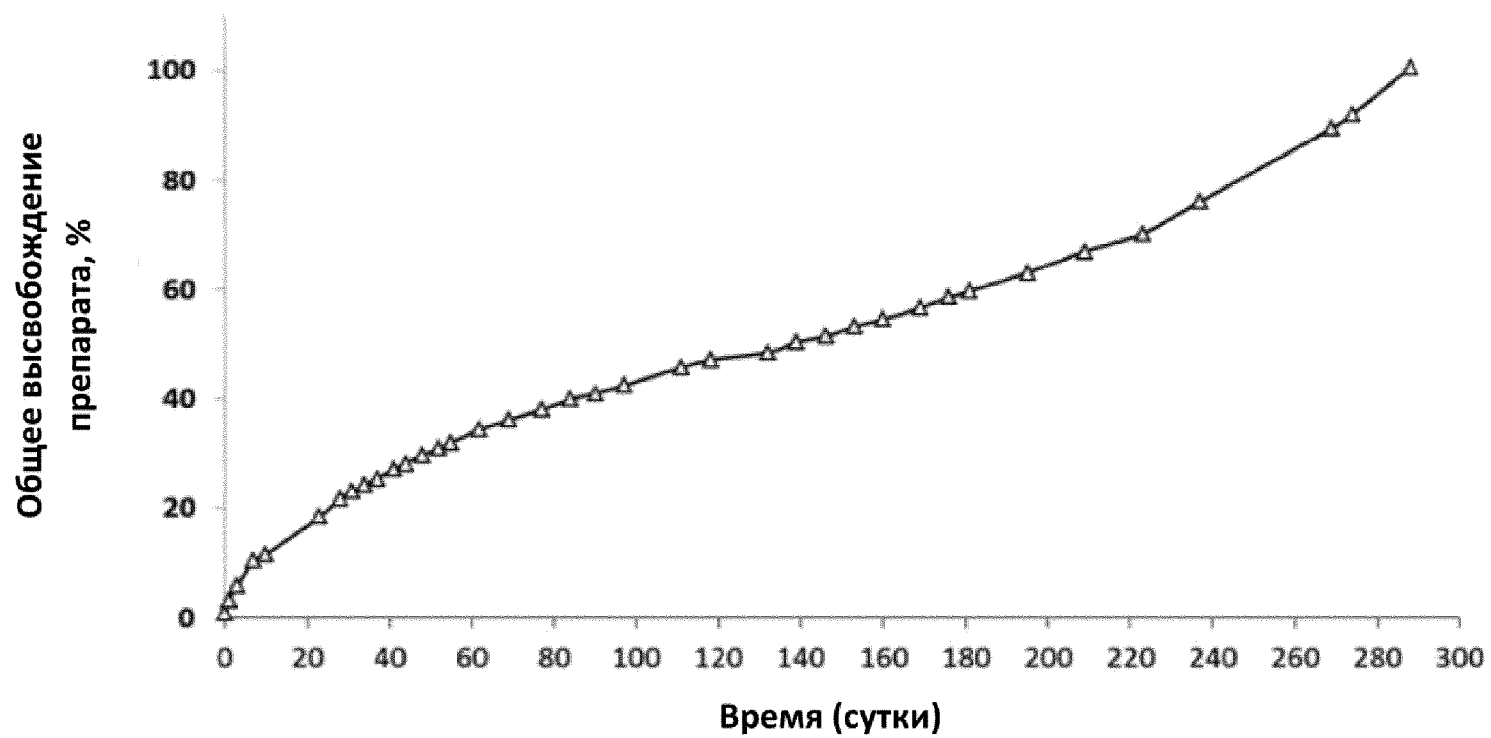
Фиг. 2



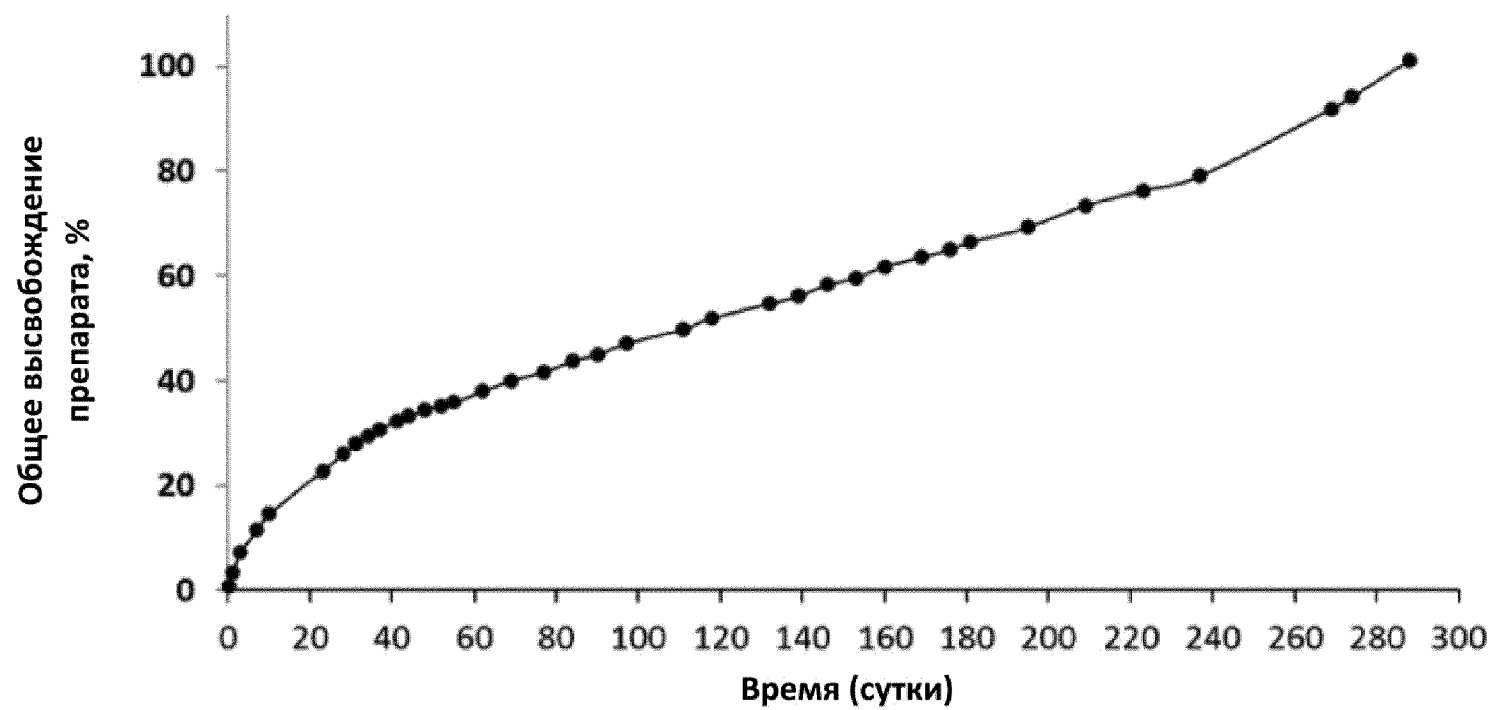
Фиг. 3



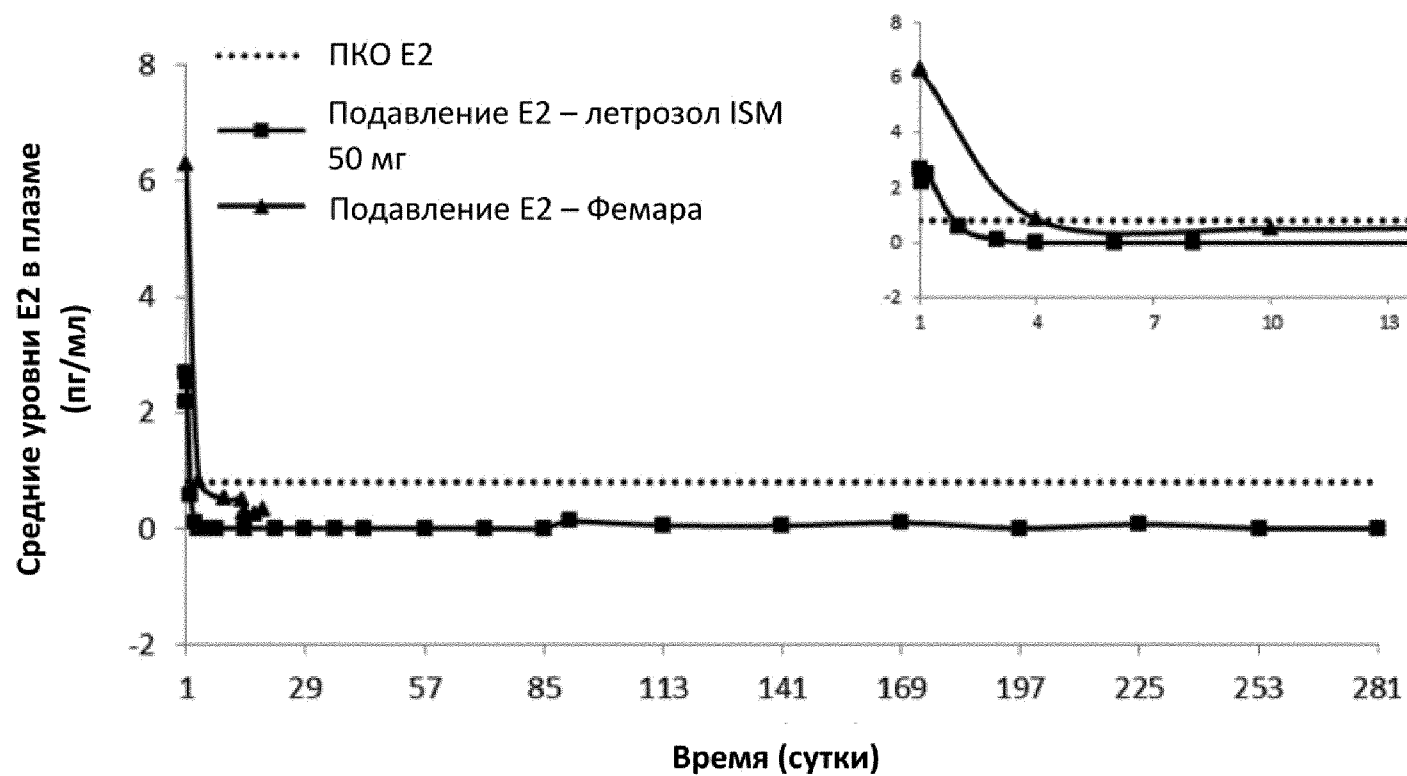
Фиг. 4



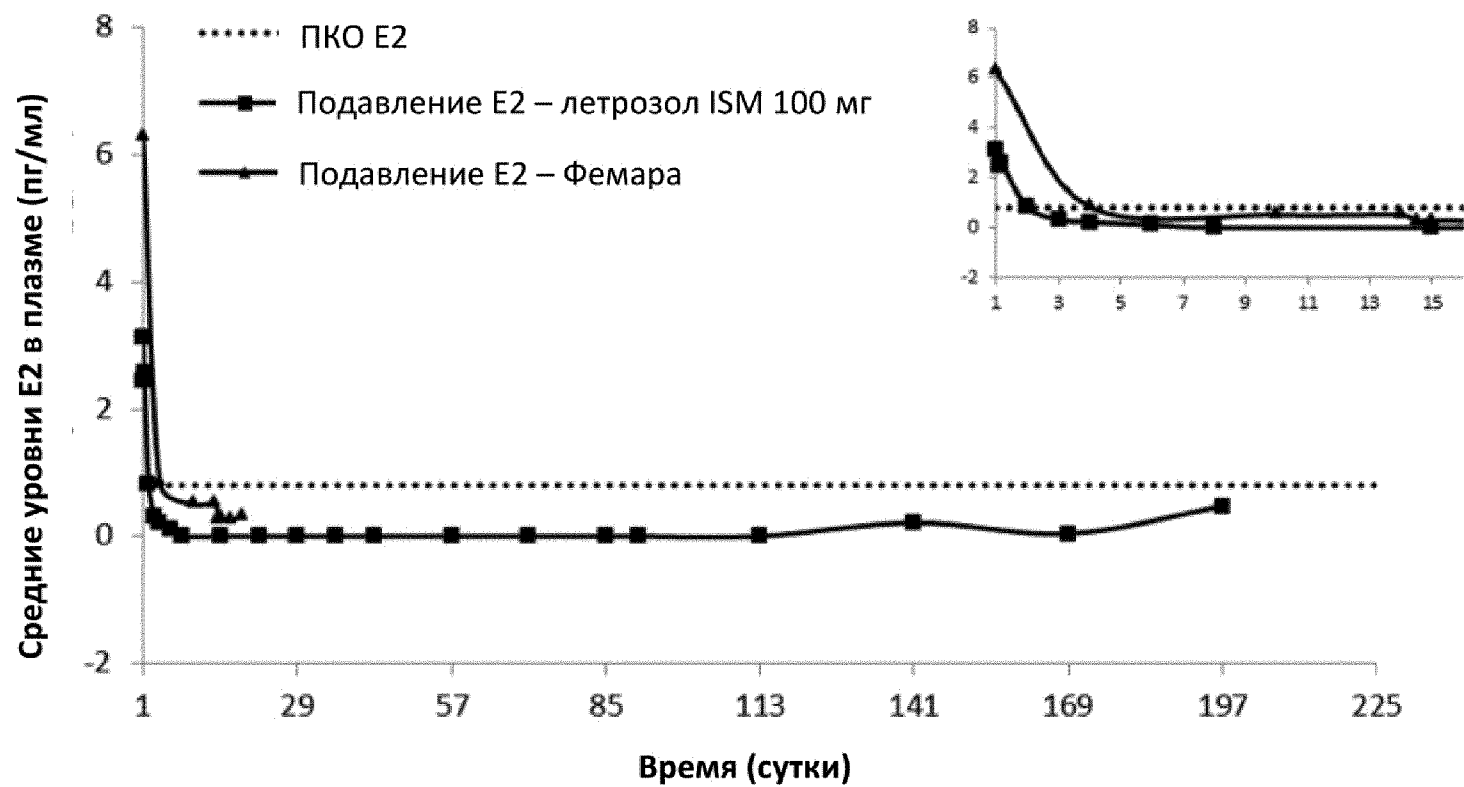
Фиг. 5



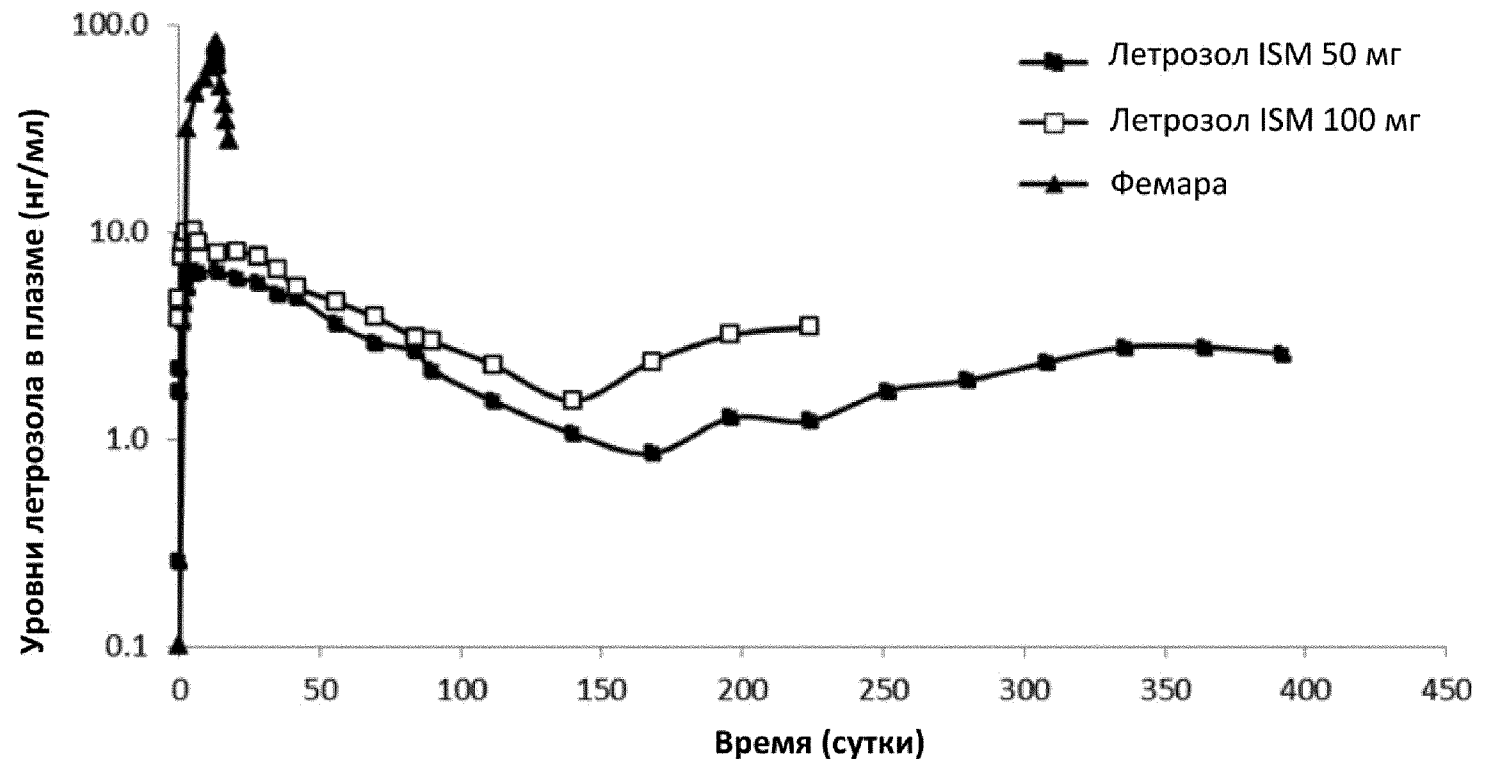
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

