

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52502 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4196; A61K 9/00; A61K 47/34**
- (43) Date de publication : **31.12.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **52502**
- (22) Date de Dépôt : **12.06.2019**
- (30) Données de Priorité : **12.06.2018 EP 18382413**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/065318 12.06.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A., C/ Julián Camarillo 35 28037 Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **GUTIERRO ADURIZ, Ibon ; FRANCO RODRÍGUEZ, Guillermo**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19733972.4**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION INJECTABLE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition de létrozole appropriée pour former un implant intramusculaire in situ comprenant un polymère thermoplastique biodégradable stérile d'acide polylactique (FLA), pour administrer à un patient nécessitant ladite composition de 0,1-2 milligrammes chaque jour.

REVENDEICATIONS

1. L'invention concerne une composition stable de létrozole à libération prolongée pour administration intramusculaire appropriée pour former un implant intramusculaire *in situ* comprenant de 10 à 500 mg de létrozole et un polymère thermoplastique biodégradable stérile
5 de poly (acide lactique) (PLA), ledit PLA étant broyé ; et/ou ledit PLA ayant une distribution de la taille des particules en masse ne dépassant pas 10 % au-dessus de 300 microns, de préférence ne dépassant pas 250 microns, lorsqu'elle est mesurée par tamisage analytique selon USP<786> et/ou ledit PLA ayant une distribution de la taille des particules en volume avec une D90 ne dépassant pas 330 microns, de préférence ne dépassant pas 280 microns lorsqu'ils sont
10 mesurés par analyse de diffraction laser; et/ou où ledit PLA a une distribution de masse de taille de particule où pas plus de 80 % des particules ont une taille de particule inférieure à 125 microns, lorsqu'ils sont mesurés par tamisage analytique selon USP<786> et/ou ledit PLA a une distribution de volume de taille de particule avec une D80 pas inférieure à 135 microns lorsqu'ils sont mesurés par analyse de diffraction laser; et où la libération de l'agent actif de l'implant est
15 entre 2 et 30 % de l'agent actif tous les 28 jours, de préférence est entre 5 et 25 % de l'agent actif tous les 28 jours; et/ou dans laquelle la composition libère de 0,1 à 2 milligrammes de létrozole chaque jour, de préférence de 0,13 à 0,80 milligramme de létrozole chaque jour.

2. La composition stable de létrozole à libération prolongée selon la revendication
20 précédente, caractérisée en ce que ladite composition libère jusqu'à 30 % du létrozole en 30 jours, de préférence jusqu'à 25 % du létrozole en 30 jours; ou jusqu'à 50 % du létrozole en 100 jours, de préférence en 120 jours et plus préférablement en 130 jours; ou ladite composition libère jusqu'à 80 % du létrozole en 140 jours, de préférence en 180 jours, plus préférablement en 200 jours; ou la composition libère jusqu'à 80 % du létrozole en 240 jours, dans un test de
25 dissolution *in vitro* effectué avec un mouvement orbital horizontal à 50 tr/min; milieu : PBS pH 7,4; température : $37 \pm 0,5$ °C; technique d'analyse HPLC/UV; longueur d'onde 230 nm.

3. La composition stable à libération prolongée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition libère le médicament avec un début d'action immédiat
30 et en continu pendant au moins 1 mois, de préférence au moins 3 mois, plus préférablement au moins 6 mois, encore plus préférablement au moins 12 mois.

4. La composition stable à libération prolongée selon l'une quelconque des revendications

précédentes, dans laquelle la composition libère le médicament avec un début d'action immédiat et en continu entre 3 et 6 mois.

5. La composition stable à libération prolongée selon l'une quelconque des revendications
5 précédentes, dans laquelle la composition est un dépôt intramusculaire injectable et une composition stérile appropriée pour former un implant solide, semi-solide ou en gel *in situ* dans un corps.
6. Le procédé de préparation de la composition stable de létrozole à libération prolongée
10 selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant le mélange des composants de la composition jusqu'à 15 minutes avant l'administration, de préférence 10 minutes avant l'administration, plus préférablement 5 minutes avant l'administration.
7. Le procédé selon la revendication précédente, dans lequel la composition est préparée
15 en mélangeant le solvant avec un mélange solide précédent de létrozole et de PLA.
8. La composition stable à libération prolongée selon l'une quelconque des revendications 1
à 5, destinée à être utilisée dans le traitement du cancer du sein, comprenant l'administration d'un patient en ayant besoin à partir de 0,1 à 2 milligrammes de létrozole chaque jour.
- 20
9. La composition stable à libération prolongée pour une utilisation selon la revendication précédente, comprenant l'administration d'un patient en ayant besoin de 0,13-0,8 milligramme de létrozole chaque jour.
- 25 10. La composition stable à libération prolongée destinée à être utilisée selon l'une quelconque des deux revendications précédentes, dans laquelle la composition fournit un taux plasmatique de létrozole compris entre 1 et 40 ng/ml après 2 jours de l'administration de l'implant.
11. La composition stable à libération prolongée destinée à être utilisée selon l'une
30 quelconque des trois revendications précédentes, dans laquelle la composition fournit un taux

plasmatique de létrozole compris entre 1,5 et 30 ng/ml après 2 jours de l'administration de l'implant.

12. La composition stable à libération prolongée destinée à être utilisée selon l'une
5 quelconque des quatre revendications précédentes, pour l'inhibition de l'aromatase, de préférence chez l'homme.

13. La composition stable à libération prolongée destinée à être utilisée selon l'une
10 quelconque des cinq revendications précédentes, pour le traitement adjuvant de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce positif au récepteur hormonal ou pour le traitement adjuvant prolongé de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui ont reçu un traitement au tamoxifène adjuvant standard antérieur, ou pour le traitement de première et de deuxième intention de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé positif au récepteur hormonal ou inconnu.

15

14. La trousse appropriée pour la préparation *in situ* de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant deux récipients ou seringues, dans lequel le premier récipient ou seringue comprend le létrozole et le PLA et le second récipient ou seringue comprend de préférence du DMSO.