

Prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice de ARN-509, care pot fi administrate unui mamifer, în special unui om, care suferă de o boală sau afecțiune legată de receptorul androgenic (AR), în special cancer, mai ales cancer de prostată, inclusiv dar fără a se limita la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu risc ridicat. Aceste formulări cuprind o dispersie solidă de ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Într-un aspect, dispersia solidă a ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat se poate obține, în special se obține, prin extrudarea în topitură a unui amestec cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat și opțional măcinarea ulterior a amestecul extrudat în topitură menționat. Într-un aspect, dispersia solidă a ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat poate fi obținută, în special este obținută prin uscarea prin pulverizare a unui amestec cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat într-un solvent adecvat.

Dispersia solidă a ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat poate fi formulată suplimentar cu un purtător acceptabil farmaceutic într-o formulare farmaceutică, o astfel de formulare asigurând o stabilitate îmbunătățită sau o durată de valabilitate îmbunătățită. Formularea conform prezentei invenții asigură o eliberare rapidă a medicamentului. Cu formularea conform prezentei invenții, încărcarea cu pilule pentru pacient, în special pentru pacientul cu cancer, poate fi redusă și, prin urmare, aderarea la terapie și eficiența terapiei pot fi îmbunătățite.

FIGURI

Fig. 1: Modelul XRD al ARN-509 Forma B.

Fig. 2: Spectrul IR al ARN-509 Forma B.

Fig. 3: Curba DSC a ARN-509 Forma B.

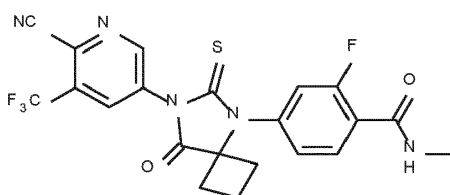
DESCRIEREA DETALIATA

ARN-509 este un antagonist puternic și specific al receptorului androgenic (AR). Mecanismul de acțiune al ARN-509 este antagonismul semnalizării receptorilor androgenici prin inhibarea translocăției nucleare RA și legarea ADN-ului la elementele de răspuns la androgeni.

Acțiunile androgenilor cu receptori androgenici au fost implicate într-o serie de boli sau afecțiuni, cum ar fi cancerurile dependente de androgeni, virilizarea la femei și acneea, printre altele. Compușii care diminuează efectele androgenilor cu receptori androgenici și/sau diminuează concentrațiile de receptori androgenici își găsesc utilizarea în tratamentul bolilor sau afecțiunilor în care receptorii androgenici joacă un rol.

Bolile sau afecțiunile legate de RA includ, dar nu se limitează la, hiperplazie benignă de prostată, hirsutism, acnee, adenome și neoplazii ale prostatei, celule tumorale benigne sau maligne care conțin receptorul androgenic, hiperpilozitate, seboree, endometrioză, sindromul ovarului polichistic, alopecie androgenică, hipogonadism, osteoporoză, suprimarea spermatogenezei, libidou, cașexie, anorexie, suplimentarea cu androgeni pentru nivelurile scăzute de testosteron legate de vârstă, cancer de prostată, cancer de sân, cancer endometrial, cancer uterin, bufeuri, atrofie și slăbiciune musculară a bolii Kennedy, atrofie a pielii, pierderea osoasă, anemie, arterioscleroză, boli cardiovasculare, pierderea de energie, pierderea stării de bine, diabetul de tip 2 și acumularea de grăsime abdominală. Având în vedere rolul central al RA în dezvoltarea și progresia cancerului de prostată, ARN-509 este util pentru tratamentul cancerului, în special al cancerului de prostată, incluzând dar fără a se limita la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu risc ridicat.

Structura chimică a ARN-509 este:



ARN-509 sau 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamidă este în prezent în dezvoltare clinică ca o soluție neapoasă, pe bază de lipide, care este umplută în capsule de softgel, fiecare conținând 30 mg de ARN-509. Doza zilnică care este studiată este de 240 mg/zi prin administrare orală (sau 8 capsule de softgel). S-a constatat că, în timpul utilizării, capsulele de softgel care conțin ARN-509 au o durată de valabilitate de numai 6 luni și necesită depozitare în lanțul frigorific.

WO2013/152342 dezvăluie metode și compoziții pentru tratarea cancerului care cuprind administrarea la un pacient a unui regim de combinație cuprinzând un compus dezvăluit în acesta și un antagonist al receptorilor androgenici.

Un aspect al invenției sunt formulările farmaceutice, în special formulările farmaceutice solide, mai ales formulările farmaceutice solide pentru administrarea orală a ARN-509, în care astfel de formulări au o stabilitate îmbunătățită, o durată mai mare de valabilitate, asigură o eliberare rapidă a medicamentului sau prevăd o încărcare redusă cu pilule pentru pacient, în special pentru pacientul cu cancer. Formulările farmaceutice conform prezentei invenții oferă un mijloc de a crește adeziunea la terapie și eficiența terapiei.

Invenția furnizează o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat.

Copolimerii derivați din esteri ai acidului acrilic și metacrilic (poli(met)acrilati) sunt cunoscuți în industrie sub numele de Eudragit®. Eudragit® este numele de marcă pentru o gamă diversă de copolimeri pe bază de poli(met)acrilat. Sunt disponibile diferite clase. Într-un aspect al invenției, Eudragit® în dispersiile cu ARN-509 este Eudragit® L 100-55 care conține un copolimer anionic pe bază de acid metacrilic și acrilat de etil (Număr CAS 25212-88-8; Denumire chimică/IUPAC: Poli(acid metacrilic-co-etil acrilat) 1:1) (Evonik Industries). Într-un aspect al invenției, Eudragit® în dispersiile cu ARN-509 este Eudragit® E 100 care este un copolimer cationic pe bază de dimetilaminoetil metacrilat, butil metacrilat și metil metacrilat (Număr CAS 24938-16-7; Denumire chimică/IUPAC: Poly(butil metacrilat-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilat-co-metil metacrilat) 1:2:1 (Evonik Industries).

Un aspect al invenției este o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55.

Un aspect al invenției este o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100.

Un aspect al invenției este o dispersie solidă constând din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat.

Un aspect al invenției este o dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® L 100-55.

Un aspect al invenției este o dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® E 100.

O clasă preferată a copolimerului poli(met)acrilat în dispersiile solide conform invenției este Eudragit® L 100-55.

Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat în dispersia solidă așa cum este descris aici este în intervalul de la 1:1 până la 1:10, de preferință de la 1:1 până la 1:5, mai preferabil de la 1:1 până la 1:3 sau de la 1:2 până la 1:3. Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2. Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:3. Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2. Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:3. Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2. Într-un aspect al invenției, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă constând din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® L 100-55, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă constând dintr-o dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® E 100, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă așa cum este descris mai sus.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă constând din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® L 100-55, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o particulă care cuprinde o dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® E 100, în special în care raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Într-un aspect al invenției, particulele descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură a unui amestec cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat și măcinarea ulterioară a amestecului extrudat în topitură. Într-un aspect, particulele descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudarea în topitură a unui amestec format din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat și măcinarea ulterioară a amestecului extrudat în topitură. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Într-un aspect al invenției, particulele așa cum au fost descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudarea în topitură a unui amestec cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55 și apoi măcinarea amestecului extrudat în topitură. Într-un aspect, particulele așa cum au fost descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudarea în topitură a unui amestec format din ARN-509 și Eudragit® L 100-55 și ulterior măcinarea amestecului extrudat în topitură. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Într-un aspect al invenției, particulele așa cum a fost descris aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudarea în topitură a unui amestec cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100 și apoi măcinarea amestecului extrudat în topitură. Într-un aspect, particulele așa cum au fost descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudarea în topitură a unui amestec format din ARN-509 și Eudragit® E 100 și apoi măcinarea amestecului extrudat în topitură. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Într-un aspect al invenției, particulele așa cum sunt descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute prin uscarea prin pulverizare a unui amestec cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat într-un solvent adecvat. Într-un aspect, particulele descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat într-un solvent adecvat. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Într-un aspect al invenției, particulele așa cum sunt descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55 într-un solvent adecvat. Într-un aspect, particulele așa cum sunt descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din ARN-509 și Eudragit® L 100-55 într-un solvent adecvat. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Într-un aspect al invenției, particulele așa cum sunt descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care conține ARN-509 și Eudragit® E 100 într-un solvent adecvat. Într-un aspect, particulele așa cum sunt descrise aici pot fi obținute, în special sunt obținute, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din ARN-509 și Eudragit® E 100 într-un solvent adecvat. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă așa cum sunt descrise aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule așa cum sunt descrise aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă

constând din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® L 100-55.

Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică cuprinzând un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, dispersia solidă menționată constând din ARN-509 și Eudragit® E 100. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule cuprinzând o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică cuprinzând un purtător acceptabil farmaceutic și particule cuprinzând o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: copolimer poli(met)acrilat este 1:2 sau 1:3. Într-un aspect, particulele se pot obține, în special sunt obținute, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris aici. Într-un aspect, particulele pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule constând dintr-o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule constând dintr-o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat. Într-un aspect, particulele se pot obține, în special sunt obținute, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris aici. Într-un aspect, particulele pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule cuprinzând o dispersie solidă, dispersia solidă menționată cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule cuprinzând o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® L 100-55. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate al ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3. Într-un aspect, particulele se pot obține, în special sunt obținute, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris aici. Într-un aspect, particulele pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule cuprinzând o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule cuprinzând o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® E 100. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3. Într-un aspect, particulele se pot obține, în special sunt obținute, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris aici. Într-un aspect, particulele pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică cuprinzând un purtător acceptabil farmaceutic și particule constând dintr-o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® L 100-55. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule constând dintr-o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® L 100-55. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate ARN-509: Eudragit® L 100-55 este 1:2 sau 1:3. Într-un aspect, particulele se pot obține, în special sunt obținute, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris aici. Într-un aspect, particulele pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule constând dintr-o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă cuprinzând ARN-509 și Eudragit® E 100. Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și particule constând dintr-o dispersie solidă, respectiva dispersie solidă constând din ARN-509 și Eudragit® E 100. Într-un aspect, raportul greutate-în-greutate de ARN-509: Eudragit® E 100 este 1:2 sau 1:3. Într-

un aspect, particulele se pot obține, în special sunt obținute, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris aici. Într-un aspect, particulele pot fi obținute, în special sunt obținute, prin extrudare în topitură așa cum este descris aici.

Un aspect al invenției este o dispersie solidă așa cum este descris aici, în care nu este prezent niciun agent tensioactiv.

Un aspect al invenției este o particulă așa cum este descris aici, în care nu este prezent niciun agent tensioactiv.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică așa cum este descris aici, în care nu este prezent niciun agent tensioactiv.

Un aspect al invenției este o dispersie solidă așa cum este descris aici, în care ARN-509 este singurul ingredient farmaceutic activ.

Un aspect al invenției este o particulă așa cum este descris aici, în care ARN-509 este singurul ingredient farmaceutic activ.

Un aspect al invenției este o formulare farmaceutică așa cum este descris aici, în care ARN-509 este singurul ingredient farmaceutic activ.

În dispersiile solide sau particulele sau formulările farmaceutice așa cum este descris aici ARN-509 este prezent sub formă de bază sau ca sare de adiție acceptabilă farmaceutic, cum ar fi o sare de adiție acidă acceptabilă farmaceutic. De preferință, ARN-509 este prezent sub formă de bază.

Sărurile de adiție acceptabile farmaceutic sunt destinate să cuprindă formele de sare netoxice active din punct de vedere terapeutic. Formele de sare de adiție acidă pot fi obținute prin tratarea formei de bază a ARN-509 cu un acid adecvat, cum ar fi acizi anorganici, incluzând, dar fără a se limita la acizi hidrohalici, de exemplu, acid clorhidric, acid bromhidric și acizi similari; acid sulfuric; acid azotic; acid fosforic; acid metafosforic și acizi similari; sau acizi organici, incluzând, dar fără a se limita la, acid acetic, acid trifluoroacetic, acid trimetilacetic, acid propanoic, acid hidroxiacetic, acid 2-hidroxiopropanoic, acid 2-oxopropanoic, acid glicolic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid malic, acid mandelic, acid tartric, acid 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid 1,2-etandisulfonic, acid 2-hidroxietansulfonic, acid benzoic, acid cinamic, acid hidrocinamic, acid benzensulfonic, acid 4-metilbensensulfonic, acid 2-naftalensulfonic, acid ciclohexansulfamic, acid 2-hidroxibenzoic, acid 4-amino-2-hidroxibenzoic, acid hexanoic, acid ciclopentanpropionic, acid 3-(4-hidroxibenzoil)benzoic, acid metilbiciclo- [2.2.2]oct-2-enă-1-carboxilic, acid glucoheptonic, acid terțiar butilacetic,

acid lauril sulfuric, acid gluconic, acid glutamic, acid hidroxinaftoic, acid stearic, acid muconic, acid butiric, acid fenilacetic, acid fenilbutiric, acid valproic și acizi similari.

În schimb, formele de sare menționate pot fi convertite prin tratarea cu o bază adecvată în forma de bază liberă.

De asemenea, sunt incluși hidrații, formele de adiție a solventului și amestecurile acestora pe care ARN-509 sau sărurile sale sunt capabile să le formeze. Exemple de astfel de forme sunt, de exemplu, hidrați, alcoolați și altele asemenea, de exemplu un etanolat.

În general, dozele utilizate pentru tratamentul la adulți umani sunt în mod tipic cuprinse între 0,01 mg și 5000 mg pe zi. Într-un aspect, dozele folosite pentru tratamentul adulților umani sunt de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg pe zi. Într-un alt aspect, dozele utilizate pentru tratamentul adulților umani sunt de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 500 mg pe zi. Într-un alt aspect, doza utilizată pentru tratamentul adulților umani este de 240 mg pe zi. Doza exactă și frecvența de administrare a ARN-509 pot depinde de starea specială care este tratată, de severitatea stării care este tratată, de vârstă, greutatea și starea fizică generală a pacientului respectiv, precum și de alte medicamente pe care le poate lua individul, așa cum este cunoscut specialiștilor în domeniu. Mai mult, este evident că respectivele cantități zilnice pot fi reduse sau crescute în funcție de răspunsul subiectului tratat și/sau în funcție de evaluarea medicului care prescrie ARN-509. Dozele menționate aici sunt, prin urmare, doar orientative și nu sunt destinate să limiteze sfera sau utilizarea invenției în nicio măsură. Într-un aspect al invenției, doza zilnică este prezentată în mod convenabil într-o singură doză sau în doze divizate administrate simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp) sau la intervale adecvate, de exemplu, ca două, trei, patru sau mai multe subdoze pe zi. Într-un aspect al invenției, doza zilnică este administrată în 4 doze divizate. Într-un aspect al invenției, doza zilnică este administrată în 4 doze divizate administrate simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp). Într-un aspect al invenției, doza zilnică este administrată în 3 doze divizate. Într-un aspect al invenției, doza zilnică este administrată în 3 doze divizate administrate simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp). Într-un aspect al invenției, doza zilnică este administrată în 2 doze divizate. Într-un aspect al invenției, doza zilnică este administrată în 2 doze divizate administrate simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp).

Într-un aspect al invenției, formularea farmaceutică cuprinde 240 mg de ARN-509. Într-un aspect al invenției, formularea farmaceutică cuprinde 120 mg de ARN-509. Într-un aspect al invenției, formularea farmaceutică cuprinde 60 mg de ARN-509.

Într-un aspect al invenției, formularea farmaceutică cuprinde 240 mg de ARN-509. Formularea farmaceutică se administrează o dată pe zi.

Într-un aspect al invenției, formularea farmaceutică cuprinde 120 mg de ARN-509. Două dintre formulările menționate sunt administrate zilnic, de preferință simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp).

Într-un aspect al invenției, formularea farmaceutică cuprinde 60 mg de ARN-509. Patru dintre formulările menționate sunt administrate zilnic, de preferință simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp).

Formularea conform prezentei invenții poate fi utilizată, de asemenea, în combinație cu un alt agent anticancer, în special cu un alt agent anticancer de prostată, mai ales cu un inhibitor de biosinteză a androgenilor, care inhibă 17 α -hidroxilază/C17,20-liază (CYP17), în special acetat de abirateronă. Formularea conform prezentei invenții poate fi combinată în continuare cu prednison.

Astfel, prezenta invenție se referă, de asemenea, la o combinație între o formulare farmaceutică conform invenției și un alt agent anticancer, în special un alt agent anticancer de prostată, mai ales un inhibitor de biosinteză a androgenilor, care inhibă 17 α -hidroxilază/C17,20-liază (CYP17), în special acetat de abirateronă.

Respectiva combinație poate cuprinde în plus prednison.

Termenul "o dispersie solidă" înseamnă un sistem într-o stare solidă (spre deosebire de o stare lichidă sau gazoasă) cuprinzând cel puțin două componente, în care o componentă este dispersată mai mult sau mai puțin uniform în cealaltă componentă sau componente. Atunci când respectiva dispersie a componentelor este de așa natură încât sistemul este chimic și fizic uniform sau omogen pe tot parcursul sau constă dintr-o fază așa cum este definită în termodinamică, o astfel de dispersie solidă va fi numită "o soluție solidă" aici. Soluțiile solide sunt sisteme fizice preferate, deoarece componentele din acestea sunt de obicei ușor biodisponibile pentru organismele cărora le sunt administrate. Acest avantaj poate fi explicat probabil prin ușurința cu care soluțiile solide menționate pot forma soluții lichide atunci când sunt contactate cu un mediu lichid, cum ar fi suc gastric. Ușurința dizolvării poate fi atribuită cel puțin parțial faptului că energia necesară pentru dizolvarea componentelor dintr-o soluție solidă este mai mică decât cea necesară pentru dizolvarea componentelor dintr-o fază solidă cristalină sau microcristalină.

Termenul "o dispersie solidă" cuprinde, de asemenea, dispersii care sunt mai puțin omogene în întreaga durată decât soluțiile solide. Astfel de dispersii nu sunt uniforme din

punct de vedere chimic și fizic pe tot parcursul sau cuprind mai mult de o fază. De exemplu, termenul "o dispersie solidă" se referă, de asemenea, la un sistem în stare solidă cuprinzând cel puțin două componente (a) și (b) și având domenii sau regiuni mici în care amorf, microcristalin sau cristalin (a), sau amorf, microcristalin sau cristalin (b), sau ambele, sunt dispersate mai mult sau mai puțin uniform într-o altă fază cuprinzând (b), sau (a), sau o soluție solidă cuprinzând (a) și (b). Respectivetele domenii sunt regiuni marcate distinct de unele caracteristici fizice, de dimensiuni reduse în comparație cu dimensiunea sistemului în ansamblu și distribuite uniform și aleatoriu în întregul sistem.

Sunt preferate dispersiile sau particulele solide, așa cum este descris aici, în care ARN-509 este într-o fază necristalină, deoarece acestea au o viteză de dizolvare intrinsec mai mare decât cele în care o parte sau tot ARN-509 este într-o formă microcristalină sau cristalină.

Alternativ, dispersiile solide pot fi sub forma unei dispersii în care ARN-509 amorf sau microcristalin sau copolimer poli(met)acrilat amorf sau microcristalin este dispersat mai mult sau mai puțin uniform într-o soluție solidă cuprinzând ARN-509 și un copolimer poli(met)acrilat.

Într-un aspect al invenției, ARN-509 este prezent în dispersiile solide, așa cum este descris aici în formă amorfă.

Într-un aspect al invenției, dispersia solidă descrisă aici este o soluție solidă.

Există diverse tehnici pentru prepararea dispersiilor solide conform invenției, incluzând extrudarea în topitură (de exemplu, extrudarea în topitură la cald), uscarea prin pulverizare și evaporarea soluției, în special extrudarea în topitură la cald și uscarea prin pulverizare.

Particulele conform invenției pot fi preparate prin prepararea mai întâi a unei dispersii solide a componentelor și apoi opțional măcinarea sau măcinarea dispersiei respective.

Procesul de extrudare în topitură cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat,
- b) opțional amestecarea aditivilor cu amestecul astfel obținut,
- c) încălzirea amestecului astfel obținut până când se obține o topire omogenă,
- d) forțarea topiturii astfel obținute printr-una sau mai multe duze; și
- e) răcirea topiturii până se solidifică.

Termenii "topitură" și "topire" nu înseamnă doar modificarea de la o stare solidă la o stare lichidă, ci se pot referi și la o tranziție la o stare vitroasă sau o stare cauciucată și în

care este posibil ca o componentă a amestecului să fie încorporată mai mult sau mai puțin omogen în cealaltă. În cazuri particulare, o componentă se va topi și cealaltă (celelalte) componentă(e) se va (vor) dizolva în topitură formând astfel o soluție, care la răcire poate forma o soluție solidă având proprietăți de dizolvare avantajoase.

Un parametru important al extrudării în topitură este temperatura la care funcționează extruderul în topitură. Pentru procesul de extrudare în topitură conform prezentei invenții, temperatura de funcționare variază de preferință între aproximativ 160°C și aproximativ 190°C, mai preferabil variază între aproximativ 160°C și 175°C. Limita inferioară de temperatură este definită de punctul în care ARN-509 se topește încă în timpul extrudării cu un set dat de condiții de extrudare. Când ARN-509 nu este complet topit, este posibil ca extrudatul să nu ofere biodisponibilitatea dorită. Când vâscozitatea amestecului este prea mare, procesul de extrudare în topitură va fi dificil. La temperaturi mai ridicate componentele se pot descompune la un nivel inacceptabil. O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște intervalul de temperatură cel mai adecvat pentru a fi utilizat.

Debitul este, de asemenea, important, deoarece componentele pot începe să se descompună atunci când acestea rămân prea mult timp în contact cu elementul de încălzire.

Se va aprecia că persoana de specialitate în domeniu va fi capabilă să optimizeze parametrii procesului de extrudare în topitură în intervalele date mai sus. Temperaturile de lucru vor fi, de asemenea, determinate de tipul de extruder sau de tipul de configurație din extruderul care este utilizat. Cea mai mare parte a energiei necesare pentru topirea, amestecarea și dizolvarea componentelor din extruder poate fi furnizată de elementele de încălzire. Cu toate acestea, frecarea materialului din extruder poate furniza, de asemenea, o cantitate substanțială de energie amestecului și poate ajuta la formarea unei topituri omogene a componentelor.

O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște cel mai potrivit extruder, cum ar fi, de exemplu, un extruder cu un singur șurub, un extruder cu două șuruburi sau un extruder cu mai multe șuruburi, pentru pregătirea obiectului prezentei invenții.

Uscarea prin pulverizare a unui amestec de componente într-un solvent adecvat produce, de asemenea, o dispersie solidă a componentelor sau particulelor menționate cuprinzând sau constând dintr-o dispersie solidă a componentelor menționate și poate fi o alternativă utilă la procesul de extrudare în topitură, în special în acele cazuri în care copolimerul poli(met)acrilat nu este suficient de stabil pentru a rezista condițiilor de extrudare și în care solventul rezidual poate fi îndepărtat efectiv din dispersia solidă. O altă posibilă

preparare constă în prepararea unui amestec de componente într-un solvent adecvat, turnarea amestecului menționat pe o suprafață mare astfel încât să se formeze o peliculă subțire și evaporarea solventului din aceasta.

Solvenții adecvați pentru uscare prin pulverizare pot fi orice solvent organic în care ARN-509 și copolimerul poli(met)acrilat, în special Eudragit® L 100-55 sau Eudragit® E 100, sunt miscibili. Într-un aspect al invenției, punctul de fierbere al solventului este mai mic decât T_g (temperatura de tranziție vitroasă) a dispersiei solide. În plus, solventul ar trebui să aibă o toxicitate relativ scăzută și să fie îndepărtat din dispersie la un nivel acceptabil în conformitate cu directivele Comitetului internațional pentru armonizare (ICH). Îndepărtarea solventului la acest nivel poate necesita o etapă de post-uscăre, cum ar fi, de exemplu, uscarea în tavă, după procesul de uscare prin pulverizare. Solvenții includ alcooli cum ar fi metanol, etanol, n-propanol, izopropanol și butanol, în special metanol; cetone cum ar fi acetonă, metil etil cetonă și metil izo-butil cetonă; esteri cum ar fi acetat de etil și propilacetat; și alți solvenți diferiți, cum ar fi acetonitril, diclorometan, toluen și 1,1,1-tricloroetan. Se pot utiliza și solvenți cu volatilitate redusă, cum ar fi dimetil acetamidă sau dimetilsulfoxid. Într-un aspect al invenției, solventul potrivit pentru uscarea prin pulverizare este un amestec de solvenți. Într-un aspect al invenției, solventul pentru uscarea prin pulverizare este un amestec de alcool și acetonă, în special un amestec de metanol și acetonă, mai ales un amestec de metanol și acetonă, în mod mai deosebit un amestec de metanol și acetonă 1:9 (g:g). Într-un aspect al invenției, solventul pentru uscarea prin pulverizare este un amestec de alcool și diclorometan, în special un amestec de metanol și diclorometan, mai ales un amestec de metanol și diclorometan 5:5 (g:g) sau 6:4 (g:g), de preferință 5:5 (g:g).

Particulele descrise aici au un d^{50} de aproximativ 1500 μm , de aproximativ 1000 μm , de aproximativ 500 μm , de aproximativ 400 μm , de aproximativ 250 μm , de aproximativ 200 μm , de aproximativ 150 μm , de aproximativ 125 μm , de aproximativ 100 μm , de aproximativ 70 μm , de aproximativ 65 μm , de aproximativ 60 μm , de aproximativ 55 μm , de aproximativ 50 μm , de aproximativ 45 μm , de aproximativ 40 μm , de aproximativ 35 μm , de aproximativ 30 μm , de aproximativ 25 μm sau de aproximativ 20 μm . Particulele obținute prin uscare prin pulverizare au de preferință o valoare d^{50} care se încadrează în intervalul de la aproximativ 20 μm până la aproximativ 100 μm , în special o valoare d^{50} care se încadrează în intervalul de la aproximativ 20 μm până la aproximativ 70 μm , mai ales o valoare d^{50} de aproximativ 20 μm , de aproximativ 25 μm , de aproximativ 30 μm , de aproximativ 35 μm , de aproximativ

40 μm , de aproximativ 45 μm , de aproximativ 50 μm , de aproximativ 55 μm , de aproximativ 60 μm , de aproximativ 65 μm , sau de aproximativ 70 μm .

Așa cum este utilizat aici, termenul d^{50} are semnificația sa convențională așa cum este cunoscută persoanei calificate în domeniu și poate fi măsurată prin tehnici de măsurare a mărimii particulelor cunoscute în domeniu, cum ar fi, de exemplu, fracționarea fluxului câmpului de sedimentare, spectroscopia de corelație a fotonilor, difracția laser sau centrifugarea cu disc. d^{50} menționat aici poate fi legat de distribuțiile de volum ale particulelor. În acest caz, "printr-un d^{50} de 50 μm " se înțelege că cel puțin 50% din volumul particulelor are o dimensiune a particulelor mai mică de 50 μm . Același lucru se aplică celorlalte dimensiuni de particule menționate. Într-un mod similar, dimensiunea d^{50} a particulelor poate fi legată de distribuțiile în greutate a particulelor. În acest caz, prin " d^{50} de 50 μm " se înțelege că cel puțin 50% din greutatea particulelor are o dimensiune a particulelor mai mică de 50 μm . La fel se aplică și celorlalte dimensiuni de particule menționate. De obicei distribuția volumului și greutateii are ca rezultat aceeași sau aproximativ aceeași valoare pentru dimensiunea medie a particulelor.

Dimensiunea particulelor poate fi un factor important care determină viteza de tabletare, în special fluiditatea și, prin urmare, posibilitatea de fabricare pe scară largă a unei anumite forme de dozare sau formulare, precum și calitatea produsului final. De exemplu, pentru capsule, dimensiunea particulelor poate varia de preferință de la aproximativ 100 până la aproximativ 1500 μm (d^{50}); pentru tablete, dimensiunea particulelor este de preferință mai mică de 250 μm , mai preferabil mai mică de 100 μm (d^{50}). Particulele prea mici (<10-20 μm) cauzează adesea lipirea pe punsoanele de tablete și probleme de fabricare.

Particulele sau dispersiile solide așa cum sunt descrise aici pot cuprinde în continuare unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, cum ar fi, de exemplu, plastifianți, arome, coloranți, conservanți și altele asemenea. Mai ales în cazul preparării prin extrudare în topitură la cald, excipienții menționați nu ar trebui să fie sensibili la căldură, cu alte cuvinte, nu ar trebui să prezinte nicio degradare sau descompunere apreciabilă la temperatura de lucru a extruderului în topitură.

Plastifianții adecvați sunt acceptabili farmaceutic și includ polialcoolii cu greutate moleculară mică, cum ar fi etilen glicol, propilen glicol, 1,2 butilen glicol, 2,3-butilen glicol, stiren glicol; polietilen glicoli cum ar fi dietilen glicol, trietilen glicol, tetraetilen glicol; alți polietilen glicoli având o greutate moleculară mai mică de 1.000 g/mol; polipropilen glicoli

având o greutate moleculară mai mică de 200 g/mol; eteri glicolici cum ar fi eter monoizopropilic de propilen glicol; eter monoetilic de propilen glicol; eter monoetilic de dietilen glicolic; plastifianți de tip ester cum ar fi trietil citrat, lactat de sorbitol, lactat de etil, lactat de butil, glicolat de etil, glicolat de alil; și amine cum ar fi monoetanolamină, dietanolamină, trietanolamină, monoizopropanolamină; trietilenetetramină, 2-amino-2-metil-1,3-propandiol și altele asemenea. Dintre aceștia sunt preferați polietilen glicoli cu greutate moleculară mică, etilen glicol, polipropilen glicoli cu greutate moleculară mică și în special propilen glicol. Într-un aspect al invenției, particulele sau dispersiile solide descrise aici nu conțin un plastifiant.

Dispersiile solide sau particulele conform prezentei invenții pot fi formulate în formulări farmaceutice cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de ARN-509. Deși, în primă instanță, sunt avute în vedere formulări farmaceutice pentru administrare orală, cum ar fi tablete și capsule, dispersiile solide sau particulele conform prezentei invenții pot fi de asemenea utilizate pentru a prepara formulări farmaceutice, de exemplu, pentru administrare rectală. Formulările preferate sunt cele adaptate pentru administrare orală, sub formă de tabletă. Acestea pot fi produse prin tehnici convenționale de tabletare cu ingrediente sau excipienți convenționale(i) (purător acceptabil farmaceutic) și cu mașini de tabletare convenționale. Pentru a facilita înghițirea unei astfel de formulări de către un mamifer, este avantajos să se dea formulărilor, în special tabletelor, o formă adecvată. Un strat de film pe tabletă poate contribui în continuare la ușurința cu care poate fi înghițită.

Formulările conform invenției, în special tabletele, pot include unul sau mai mulți excipienți convenționali (purător acceptabil farmaceutic), cum ar fi dezintegranți, diluanți, materiale de umplutură, lianți, agenți de tamponare, lubrifianți, agenți de glisare, agenți de îngroșare, agenți de îndulcire, arome și coloranți. Unii excipienți pot avea mai multe scopuri.

De preferință, formulările conform prezentei invenții includ un dezintegrant, un diluant sau un agent de umplere, un lubrifiant și un agent de alunecare.

Dezintegranții potriviți sunt cei care au un coeficient mare de expansiune. Exemple ale acestora sunt polimeri reticulați hidrofilii, insolubili sau slab solubili în apă, cum ar fi crospovidonă (polivinilpirolidonă reticulată) și croscarmeloză sodică (carboximetilceluloză de sodiu reticulată). Cantitatea de dezintegrant în tabletele conform prezentei invenții poate varia în mod convenabil de la aproximativ 3 până la aproximativ 15% (greutate/greutate) și, de preferință, variază între aproximativ 3 și 7%, în special este de aproximativ 5% (greutate/greutate). Deoarece dezintegranții, prin natura lor, produc formulări cu eliberare

susținută atunci când sunt folosiți în vrac, este avantajos să fie diluați cu o substanță inertă numită diluant sau material de umplere.

O varietate de materiale pot fi utilizate ca diluanți sau materiale de umplere. Exemple sunt lactoză monohidrat, lactoză anhidră, zaharoză, dextroză, manitol, sorbitol, amidon, celuloză (de exemplu celuloză microcristalină (Avicel™), celuloză microcristalină silicifiată), fosfat de calciu dibazic dihidrat sau anhidru și altele cunoscute în domeniu și amestecuri ale acestora (de exemplu, amestec uscat prin pulverizare de lactoză monohidrat (75%) cu celuloză microcristalină (25%) care este disponibil comercial ca Microcelac™). De preferat este celuloza microcristalină și celuloza microcristalină silicifiată. Cantitatea de diluant sau de material de umplere din tablete poate varia în mod convenabil de la aproximativ 20% până la aproximativ 70% (greutate/greutate) și, de preferință, variază de la aproximativ 55% până la aproximativ 60% (greutate/greutate).

Lubrifianții și agenții de alunecare pot fi folosiți la fabricarea anumitor forme de dozare și vor fi folosiți de obicei la producerea tabletelor. Exemple de lubrifianți și agenți de alunecare sunt uleiurile vegetale hidrogenate, de exemplu, uleiul de bumbac hidrogenat, stearatul de magneziu, acidul stearic, laurii sulfatul de sodiu, lauril sulfatul de magneziu, silice coloidală, talcul de silice anhidru coloidal, amestecurile acestora și altele cunoscute în domeniu. Lubrifianții interesanți sunt stearatul de magneziu și amestecurile de stearat de magneziu cu silice coloidală. Un lubrifiant preferat este stearatul de magneziu. Un agent de alunecare preferat este silicea anhidră coloidală.

Agenții de alunecare cuprind în general de la 0,2 până la 7,0% din greutatea totală a tabletei, în special de la 0,5 până la 1,5%, mai ales de la 1 până la 1,5% (greutate/greutate).

Lubrifianții cuprind în general de la 0,2 până la 7,0% din greutatea totală a tabletei, în special de la 0,2 până la 1%, mai ales de la 0,5 până la 1% (greutate/greutate).

Alți excipienți, cum ar fi agenții de colorare și pigmenții, pot fi, de asemenea, adăugați la formulările conform invenției. Agenții de colorare și pigmenții includ dioxid de titan și coloranți adecvați pentru alimente. Un agent de colorare este un ingredient opțional în formularea conform invenției, dar atunci când este utilizat, agentul de colorare poate fi prezent într-o cantitate de până la 3,5% pe baza greutății totale a tabletei.

Aromele sunt opționale în formulare și pot fi alese dintre uleiuri aromatice sintetice și aromatizante sau uleiuri naturale, extracte din frunze de plante, flori, fructe și așa mai departe și combinații ale acestora. Acestea pot include ulei de scorțișoară, ulei de wintergreen, uleiuri de mentă, ulei de dafin, ulei de anason, eucalipt, ulei de cimbru. De

asemenea, utile ca arome sunt vanilie, ulei de citrice, inclusiv lămâie, portocală, struguri, lime și grapefruit și esențe de fructe, inclusiv măr, banană, pară, piersică, căpșuni, zmeură, cireașă, prună, ananas, caise și așa mai departe, cantitatea de aromă poate depinde de o serie de factori, inclusiv de efectul organoleptic dorit. În general, aroma va fi prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0% până la aproximativ 3% (g/g).

După cum se știe în domeniu, amestecurile de tablete pot fi granulate uscat sau granulate umed înainte de tabletare. Procesul de tabletare în sine este altfel standard și ușor de practicat prin formarea unei tablete din amestecul dorit sau amestecul de ingrediente în forma adecvată folosind o presă pentru tablete convențională.

Tabletele conform prezentei invenții pot fi în continuare acoperite cu film, de exemplu, pentru a îmbunătăți gustul, pentru a oferi ușurință la înghițire și un aspect elegant. Multe materiale polimerice adecvate de acoperire cu film sunt cunoscute în domeniu. Un material preferat de acoperire cu film este Opadry II 85F210036 verde. Aici pot fi utilizați și alți polimeri de filmare adecvați, inclusiv hidroxipropilceluloză, hidroxipropil metilceluloză (HPMC), în special HPMC 2910 5 mPa.s și copolimeri acrilat-metacrilat. Pe lângă un polimer formator de film, stratul de film poate cuprinde în plus un plastifiant (de exemplu, propilen glicol) și opțional un pigment (de exemplu, dioxid de titan). Suspensia de acoperire cu film poate conține, de asemenea, talc ca anti-adeziv. În tabletele conform invenției, stratul de film în ceea ce privește greutatea reprezintă, de preferință, aproximativ 3% (greutate/greutate) sau mai puțin din greutatea totală a tabletei.

Formulările preferate sunt cele în care greutatea particulelor sau a dispersiilor solide descrise aici variază de la 20 până la 40%, în special de la 30 până la 40% din greutatea totală a formulării.

Prezenta invenție se referă în plus la un proces de preparare a dispersiilor solide așa cum este descris aici, cuprinzând amestecarea ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat și extrudarea amestecului menționat la o temperatură cuprinsă între aproximativ 160°C și aproximativ 190°C.

Prezenta invenție se referă în plus la un proces de preparare a particulelor așa cum este descris aici, cuprinzând amestecarea ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat, extrudarea amestecului menționat la o temperatură cuprinsă între aproximativ 160°C și aproximativ 190°C, măcinarea extrudatului și opțional cernerea particulelor.

Extruderele adecvate care pot fi utilizate sunt mini-extruderul Haake, extruderul Leistritz de 18 mm și extruderul Leistritz de 27 mm.

Prezenta invenție se referă în plus la un proces de preparare a particulelor sau dispersiilor solide așa cum este descris aici cuprinzând amestecarea ARN-509 și a unui copolimer poli(met)acrilat într-un solvent adecvat și uscarea prin pulverizare a amestecului menționat. Într-un aspect, solventul adecvat este un amestec de diclormetan și metanol. Într-un aspect, solventul adecvat este un amestec de diclormetan și metanol în care raportul g:g dintre diclormetan și metanol în amestec este de 4:6 sau 5:5, de preferință 5:5.

O formă cristalină preferată de ARN-509 pentru prepararea dispersiilor solide sau a particulelor așa cum este descris aici este Forma B, care este o formă cristalină anhidră (vezi mai jos și se face referire la WO2013/184681, care este încorporat aici prin referință).

Un alt obiect al invenției este de a furniza un proces de preparare a unei formulări farmaceutice așa cum este descris aici, în special sub formă de tabletă sau capsulă, caracterizată prin amestecarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-o dispersie solidă sau particule, așa cum este descris aici, cu un purtător acceptabil farmaceutic și comprimarea amestecului menționat în tablete sau umplerea amestecului menționat în capsule.

Mai mult, această invenție se referă la o dispersie solidă sau particule așa cum este descris aici, pentru utilizare la prepararea unei formulări farmaceutice pentru administrare, în special administrare orală, la un mamifer, în special la un om, care suferă de o boală sau afecțiune legată de receptorul androgenic (AR), în special cancer, mai ales cancer de prostată, incluzând dar fără a se limita la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare nemetastatic, cu risc ridicat.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la dispersia solidă sau particulele descrise aici, pentru utilizare în administrare, în special administrare orală, la un mamifer, în special la om, care suferă de o boală sau afecțiune legată de receptorul androgenic (AR), în special cancer, mai ales cancer de prostată, incluzând dar fără a se limita la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu risc ridicat.

Invenția se referă, de asemenea, la o formulare farmaceutică descrisă aici pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau afecțiuni legate de receptorul androgenic (AR), în special a cancerului, mai ales a cancerului de prostată, incluzând, dar nelimitându-se la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare

metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu un risc ridicat, la un mamifer, în special la om, care cuprinde administrarea, în special pe cale orală, la respectivul mamifer, în special la om, a unei cantități eficiente anticancer dintr-o formulare farmaceutică așa cum este descris aici.

Invenția se referă în plus la formularea farmaceutică specificată aici, pentru utilizare în tratarea unei boli sau afecțiuni legate de receptorul androgenic (AR), în special a cancerului, mai ales a cancerului de prostată, incluzând dar fără a se limita la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu risc ridicat. Sau, în mod alternativ, invenția se referă la o formulare farmaceutică, așa cum este specificată aici, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau afecțiuni legate de receptorul androgenic (AR), în special cancer, mai ales cancer de prostată, inclusiv, dar fără a se limita la cancer de prostată rezistent la castrare, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic, cancer de prostată rezistent la castrare metastatic fără chimioterapie, cancer de prostată sensibil la hormoni recidivat biochimic sau cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu risc ridicat.

Invenția se referă, de asemenea, la un pachet farmaceutic adecvat pentru vânzarea comercială care cuprinde un container, o formulare farmaceutică așa cum este descris aici și asociat cu materialul scris al pachetului respectiv.

Termenul "aproximativ" așa cum este utilizat aici în legătură cu o valoare numerică este menit să aibă semnificația sa obișnuită în contextul valorii numerice. Dacă este necesar, cuvântul "aproximativ" poate fi înlocuit cu valoarea numerică $\pm 10\%$, sau $\pm 5\%$, sau $\pm 2\%$, sau $\pm 1\%$. Toate documentele citate aici sunt încorporate prin referință în întregime.

Următoarele exemple sunt destinate să ilustreze prezenta invenție.

Exemplul 1: forme ARN-509

Pentru prepararea diferitelor forme (cristaline) de ARN-509, se face referire la WO2013/184681. Diferite forme (cristaline sau amorfe) de ARN-509 pot fi utilizate pentru a prepara dispersiile solide, particulele sau formulările conform prezentei invenții.

O formă preferată de ARN-509 pentru utilizare la prepararea dispersiilor solide, a particulelor sau a formulărilor conform prezentei invenții este ARN-509 Forma B, care este un cristal anhidru. A fost pregătită prin suspendarea Formei A ARN-509 (se face trimitere

la WO2013/184681, inclusiv pentru datele de difracție) în apă USP și încălzirea suspensiei la $55 \pm 5^\circ\text{C}$, menținându-se la temperatura menționată timp de cel puțin 24 de ore, urmată de răcirea suspensiei la $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Suspensia rezultată a fost filtrată și turta umedă spălată o dată cu apă USP. Turta umedă a fost descărcată din filtru și uscată în vid pentru a se obține forma B de ARN-509. De asemenea, se face trimitere la Exemplul 2 de mai jos.

Solubilitatea formei A: 0,01 mg/ml în apă.

Solubilitatea formei B: 0,004 mg/ml în apă.

Exemplul 2

Caracterizarea ARN-509 Forma B

XRD pulberii

Analizele de difracție cu raze X (XRPD) au fost efectuate pe un difractometru PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Instrumentul este echipat cu un tub cu raze X Cu LFF. Compusul a fost întins pe un suport de probă de fond zero.

PARAMETRII INSTRUMENTELOR

tensiunea generatorului:	45 kV
amperajul generatorului:	40 mA
geometrie:	Bragg-Brentano
etapă:	etapa spinner

CONDIȚII DE MĂSURARE

modul de scanare:		continuu	
interval de scanare:		de la 3 până la 50° 2θ	
dimensiunea etapei:		0.02°/etapă	
timp de numărare:		30 sec/etapă	
timp de revoluție spinner:		1 sec	
tip de radiație:		CuKα	
Traseul incident al fasciculului		Traseul fasciculului difractat	
program. fantă de divergență:	15 mm	scut antidifuzare lung:	+
Fanta Soller:	0,04 rad	Fanta Soller:	0,04 rad

modul de scanare:			continuu
mască de fascicul:	15 mm	Filtru Ni:	+
fanta antidifuzare:	1°	detector:	X'Celerator
Sistem de tăiere fascicul:	+		

Modelul de difracție cu pulbere cu raze X din Forma B ARN-509 prezintă vârfuri de difracție fără prezența unui halou, indicând faptul că acest compus este prezent ca un produs cristalin. Modelul XRD al ARN-509 Forma B este prezentat în Figura 1.

Spectrometrie cu infraroșu (Micro ATR-IR)

Probele au fost analizate folosind un accesoriu microATR adecvat.

aparat:	Spectrometru Thermo Nexus 670 FTIR
numărul de scanări:	32
rezoluție:	1 cm ⁻¹
gama de lungimi de unda:	de la 4000 până la 400 cm ⁻¹
detector:	DTGS cu ferestre KBr
divizor de fascicul:	Ge pe KBr
accesoriu micro ATR:	Harrick Split Pea cu cristal de Si

Spectrul ARN-509 Form B este prezentat în Figura 2.

Calorimetrie de scanare diferențială (DSC)

Compusul a fost transferat într-o tavă de probă standard din aluminiu a unui instrument TA. Tava de probă a fost închisă cu capacul corespunzător și curba DSC a fost înregistrată pe un TA-Instruments Q1000 MTDSC echipat cu o unitate de răcire RCS, utilizând următorii parametri:

temperatura inițială:	25°C
viteza de încălzire:	10°C/min
temperatura finală:	250°C

Curba DSC a ARN-509 Form B arată topirea produsului la 194,9°C cu o căldură de topire de 73J/g. Vezi Figura 3.

Exemplul 3.1: Prepararea unei dispersii solide de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanol	1900,00mg
Acetonă ^a	17100,00 mg
^a Eliminat în timpul procesării (cantitățile raportate sunt pentru 1 g de SDP (produs uscat prin pulverizare))	

Acetona și metanolul au fost transferate într-un recipient adecvat și s-au adăugat Eudragit® L 100-55 și ARN-509 Forma B. După amestecarea ingredientelor folosind un mixer adecvat, amestecul a fost uscat prin pulverizare folosind un uscător prin pulverizare adecvat, de exemplu, Mini uscător prin pulverizare Buchi cu următorii parametri: viteza de pulverizare în intervalul 6,4 - 6,7 grame/minut, temperatura de ieșire în intervalul 49°C - 50°C și temperatura condensatorului în intervalul de la -18°C până la -22°C. Produsul uscat prin pulverizare (SDP) a fost uscat într-un uscător adecvat, de exemplu, uscător cu tavă folosind vid, debit de azot și o temperatură de uscare de 25°C.

Exemplul 3.2: Prepararea tabletelor care conțin o dispersie solidă de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2

Pulbere uscată prin pulverizare de 3,1 (SDP)	180,0 mg
Silice anhidră coloidală	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicifiată	472,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
	(cantități pentru 1 tabletă)
Pulbere uscată prin pulverizare de 3,1 (SDP)	360,0 mg
Silice anhidră coloidală	18,2 mg
Croscarmeloză sodică	70,0 mg
Celuloză microcristalină silicifiată	944,8 mg
Stearat de magneziu	7,0 mg
(cantități pentru 1 tabletă)	

SDP, parte (3555/4724) din celuloza microcristalină silicifiată, parte (10/13) din silice anhidră coloidală și parte (1/2) din croscarmeloză sodică au fost cernute și amestecate într-un amestec omogen folosind un blender adecvat. Un granulat uscat a fost realizat utilizând o tehnică adecvată de compactare. Restul de celuloză microcristalină silicifiată (1169/4724), silice coloidală anhidră coloidală (3/13) și croscarmeloză sodică (1/2) au fost cernute și adăugate la granulatul uscat și amestecate în continuare folosind un blender adecvat. Stearatul de magneziu a fost cernut și adăugat la amestec și amestecat în continuare folosind un blender adecvat. Amestecul a fost comprimat în tablete folosind o presă de tabletare excentrică.

Exemplul 4.1: Pregătirea unei dispersii solide de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 prin extrudare în topitură la cald (HME)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
(sumele raportate sunt pentru 1 g de produs HME)	

Eudragit® L 100-55 și ARN-509 Forma B, au fost amestecate într-un recipient adecvat folosind un blender adecvat. Extrudarea în topitură la cald a fost realizată într-un extruder Haake, în modul de spălare, temperatura maximă 190°C, viteza șurubului 30 rpm. Extrudatul în topitură la cald a fost colectat și măcinat într-o moară adecvată. Extrudatul în topitură la cald, măcinat, a fost cernut folosind o sită adecvată (250 μm).

Exemplul 4.2: Prepararea tabletelor care conțin o dispersie solidă de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 (HME)

Pulbere HME de 4,1	180,0 mg
Silice anhidră coloidală	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicifiată	472,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 tabletă)	

Celuloza microcristalină silicifiată, croscarmeloza sodică și silicea anhidră coloidală au fost cernute și amestecate cu extrudatul în topitură la cald într-un amestec omogen folosind un blender adecvat. Stearatul de magneziu a fost cernut și adăugat la amestec și amestecat în continuare folosind un blender adecvat. Amestecul a fost comprimat în tablete folosind o presă de tabletare excentrică.

Exemplul 5

Studiu de biodisponibilitate

Sistem de testare

Specie: câini beagle Marshall

Furnizor: Fermele Marshall, Italia/SUA

Sex și vârstă: mascul (n = 12), aproximativ 1-7 ani

Greutăți corporale: 8-13 kg la începutul fazei experimentale

Aprovizionarea cu hrană și apă:

Acces continuu la apă

Dozare: înfometare aproximativ 21 de ore înainte de dozare până la ± 2 ore după dozare.

Ulterior, câinii au avut acces liber la mâncare până după-amiază târziu.

Compusul de testare și formulările

Formulare 1: tabletă de 60 mg care conține raport ARN-509- Eudragit® L 100-55 1/2 SDP

Formulare 2: tabletă de 60 mg care conține raport ARN-509- Eudragit® L 100-55 1/2 HME

Formulare 3: o soluție neapoasă, pe bază de lipide, umplută în capsule din softgel, fiecare conținând 30 mg ARN-509

Prelevarea de sânge și prepararea plasmei

Probele de sânge (2 ml pe EDTA) au fost prelevate dintr-o venă jugulară. În decurs de 1 oră de la prelevare, probele de sânge au fost centrifugate și în decurs de 2 ore de la începutul centrifugării, plasma a fost depozitată în congelator.

Administrarea dozei

Ziua dozării	Formulare	Calea	Doza (mg/câine)	Tabletă (buc)	Nr. de Câini
Ziua 0	Formulare 1	(gavaj) oral	60	1	n = 4
	Formulare 2	(gavaj) oral	60	1	n = 4

Ziua dozării	Formulare	Calea	Doza (mg/câine)	Tabletă (buc)	Nr. de Câini
	Formulare 3	(gavaj) oral	60	2	n = 4

Bioanaliza

Toate probele de studiu au fost analizate folosind o metodă LC-MS/MS calificată. Probele au fost supuse unei curățări selective a probei, urmată de HPLC-MS/MS. Separarea HPLC s-a făcut utilizând cromatografie lichidă în fază inversă non-chirală. Analiza ulterioară MS/MS a fost efectuată utilizând spectrometria de masă triplă quadrupol în modul de monitorizare a reacției multiple (Multiple Reaction Monitoring)(MRM), optimizat pentru compus. Probele au fost cuantificate în funcție de curbele de calibrare pregătite pentru a acoperi gama de concentrații a probelor studiate. Curbele au fost pregătite în aceeași matrice ca probele de studiu. Pentru fiecare șarjă analitică, au fost analizate probe independente de control al calității, pregătite în aceeași matrice ca probele, împreună cu probele de studiu și curba de calibrare. Toate șarjele analitice au fost acceptate pe baza curbei de calibrare și a criteriilor de acceptare a QC, în conformitate cu directivele actuale ale FDA.

Analiza datelor

Profilurile individuale de concentrație plasmatică-timp au fost supuse unei analize farmacocinetice utilizând software-ul Phoenix validat. Pentru toate datele a fost utilizată o analiză necompartimentală care utilizează regula trapezoidală ascendentă/descendentă.

Rezultate

Valorile medii C_{max} , T_{max} , AUC și F_{rel} ale ARN-509 la câinii beagle masculi după administrarea orală unică a celor 3 formulări sunt prezentate mai jos:

Formulare	1	2	3
C_{max} (ng/ml)	4210	2860	4110
T_{max} (h)	1-2	0,5-24	1-2
AUC_{ultim} (ng.h/ml) ¹⁾	190000	149000	157000
AUC_{0-inf} (ng.h/ml)	105000 ²⁾	94600 ²⁾	167000
F_{rel} (rapoarte AUC_{ultim})	121%	95%	
¹⁾ T_{ultim} la majoritatea animalelor a fost 168h; ²⁾ n = 2			

Formulare 1: raport Eudragit® L 100-55 1/2 (SDP)

Formulare 2: raport Eudragit® L 100-55 1/2 (HME)

Formulare 3: capsulă de referință softgel

Exemplul 6: Pregătirea unei dispersii solide de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 (SDP)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanol ^A	9500,00 mg
Diclorometan ^A	9500,00 mg
^a Eliminat în timpul procesării (cantitățile raportate sunt pentru 1 g de SDP (produs uscat prin pulverizare))	

Diclorometanul și metanolul au fost transferate într-un recipient adecvat și s-a început agitatea. Sub agitare continuă, ARN-509 Forma B a fost adăugat la amestecul de solvent și s-a agitat până la dizolvare. Eudragit® L 100-55 a fost adăugat la soluție și agitat peste noapte. S-a obținut o soluție clară. Soluția a fost filtrată în linie printr-un filtru GRID. Soluția a fost uscată prin pulverizare folosind un uscător prin pulverizare adecvat, de exemplu, Niro A/S PSD3 cu o duză de înaltă presiune cu următorii parametri: debit de alimentare de 75 kg/oră, temperatura de ieșire de 40°C și o temperatură a condensatorului de -8°C. Produsul uscat prin pulverizare (SDP) a fost uscat într-un uscător adecvat, de exemplu, uscător tavă utilizând vid, debit de azot și o temperatură de uscare de 50°C.

Testele de stabilitate efectuate pe pulbere uscată prin pulverizare

Testele de stabilitate de mai jos au fost efectuate pe pulberea din Exemplul 6 ambalată în pungi LDPE/Alu.

1. Testarea aspectului

O examinare vizuală a fost efectuată asupra pulberii depozitate în diferite condiții de depozitare, așa cum este indicat în tabelul a de mai jos.

Rezultatele sunt raportate în tabelul a de mai jos.

2. Conținut de apă

Conținutul de apă a fost determinat prin intermediul unei determinări coulometrice vaporizate Karl Fischer în conformitate cu USP/Ph. Eur.

Pulberea a fost depozitată conform indicațiilor din tabelul a de mai jos.

Aproximativ 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) din probă au fost cântărite cu precizie într-un flacon și flaconul a fost sertizat în siguranță.

Rezultatele sunt raportate în tabelul a de mai jos.

Au fost utilizate următoarele instrumente, reactivi și soluții și parametri.

INSTRUMENTAȚIE

Coulometru: Coulometru 831 KF Metrohm

Cuptor: Procesor de cuptor de probă Metrohm 774

Electrod generator: Electrod cu diapragmă Metrohm 6.0344.100

Electrod indicator: Electrod dublu cu fir Pt Metrohm 6.0341.100

REACTIVI ȘI SOLUȚII

Soluție anodică: Cuptorul Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

Soluție de catod: Hydranal Coulomat CG (Fluka 34840)

Standard de apă: Apă Hydranal

Standard 1,00 (Fluka 34828)

Parametrii cuptorului

Gaz transportator: N₂

Debit: punct de referință 60 ml/min

Valoarea de citire minimă 20 ml/min

Temperatura cuptorului: 120°C

Parametrii culometrului

Parametrii de titrare

Timp de extracție: 60 s

Corecția abaterii: Auto

Condiții de pornire

Pauză: 60 s

Începerea abaterii: maxim 12 μ g/min

Condiții de timp OK: 10 s

Parametrii de oprire

Abatere relativă: 5 μ g/min

Se pot utiliza parametri alternativi ai coulometrului, cu condiția să fie îndeplinite cerințele privind adecvarea sistemului.

3. Testarea pXRD pentru detectarea ARN-509 cristalin

Stabilitatea fizică a pulberii depozitate în diferite condiții de depozitare a fost urmărită folosind difracția cu raze X a pulberii. Modelul XRD al pulberii a fost comparat cu modelul XRD al pulberii corespunzătoare măsurate la momentul zero (produs amorf).

Pulberea a fost adusă la suportul de probă cu fundal zero. A fost efectuată o măsurare cu raze X a probei.

Rezultatele sunt raportate în tabelul a de mai jos.

Au fost utilizate următoarele instrumente și parametri.

INSTRUMENTE

Difractometru pananalitic X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tub cu raze X Cu LFF PW3373/10

Detector: X'Celerator

Etapă probei: spinner

Suport de probă: suport de probă cu fundal zero

Setările instrumentului

Timp de revoluție spinner: 1 rps

Tensiunea generatorului: 45 kV

Curent generator: 40 mA

Componente optice în traseul fasciculului de raze X.

Calea fasciculului incident:

Fanta de divergență programabilă: lungime iradiată 15 mm

Fanta Soller: 0,04 rad

Mască de fascicul: 15 mm

Fanta antidispersie: 1°

Dispozitiv de tăiere fascicul +

Traseul fasciculului difractat:

Fanta antiîmprăștiere programabilă: 1°

Fanta Soller: 0,04 rad

Filtru: Ni

PARAMETRII INSTRUMENTELOR

Geometrie: Bragg-Brentano

Radiații: CuK α

Dimensiunea etapei: 0,02°

Interval de scanare: de la 3° 2 θ până la 50° 2 θ

Timp de numărare pe etapă: 60 sec

Tabelul a: Condiții de testare și rezultate pentru pulberea depozitată în pungile din PEBD/Alu – rezultate cu privire la aspect și conținut de apă și cristalinitate

Parametru		Aspect ^a	Conținut de apă (%)	Cristalinitate
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	Examinare vizuală		
	Inițial	Validat	0,3	Produs amorf
30°C/75% RH	6	Validat	1,1	Produs amorf
^a Validat: de la pulbere albă spre galben deschis, fină până la granulară				

În ceea ce privește aspectul, nu s-au observat modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării pulberii intermediare a produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare. Pentru conținutul de apă, nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării pulberii intermediare a produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

Pentru cristalinitate, nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

4. Testul purității cromatografice a ARN-509

Concentrația de ARN-509 și produsele sale de degradare în pulberea depozitată în diferite condiții de depozitare au fost determinate prin gradient cu fază inversă UHPLC cu detectare cu UV.

Pulberile au fost depozitate așa cum este indicat în tabelul b de mai jos.

180,00 mg pulbere ai fost cântărite cu precizie într-un balon volumetric de 250 ml. S-au adăugat aproximativ 125 ml acetonitril prin cilindru gradat și totul a fost agitat mecanic timp de 30 de minute și diluat la volum cu apă până la aproximativ 1 cm sub marker. Întregul a fost scuturat manual viguros. Soluția de probă a fost lăsată să se echilibreze la temperatura ambiantă și a fost diluată până la volum cu apă. Chiar înainte de filtrare, balonul volumetric a fost scuturat manual viguros. Soluția de probă a fost filtrată printr-un filtru rezistent la substanțe chimice de 0,2 μm. Primul filtrat de 3 ml a fost aruncat într-un recipient pentru deșeuri, și nu înapoi în balonul volumetric.

Soluția de probă este stabilă timp de 4 zile, dacă este depozitată în frigider, protejată de lumină (dulap închis).

Rezultatele sunt raportate în tabelul b de mai jos.

Au fost utilizate următoarele soluții, instrumentație și parametri.

Faze mobile

Faza mobilă A

10 mM NH₄Ac + 0,1% TFA/Acetonitril (90/10, v/v).

Faza mobilă B

Acetonitril

Condiții UHPLC pentru identificare, test și puritate cromatografică

Coloană: Acquity BEH C18, lungime 150 mm × 2,1 mm d.i., dimensiunea particulelor de 1,7 μm

Temperatura coloanei: 45°C

Temperatura de prelevare automată a probelor: 5°C

Debit: 0,40 ml/min

Detectare: UV

Lungime de undă: 268 nm

Volum de injecție: 3 μl

Timp de colectare a datelor: 35 de minute

Durată de efectuare a analizei: 40 de minute

Un gradient liniar a fost programat așa cum este demonstrat în tabelul de mai jos.

Program de gradient liniar

Timp (min)	A (% vol)	B (% vol)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Tabelul b: Condițiile de testare și rezultatele pulberii depozitate în pungi de testare LDPE/Alu și rezultatele produselor de degradare

Parametru		Test(%)	Produse de degradare (%)
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	ARN-509	Produse de degradare totale (suma tuturor produselor de degradare $\geq 0,05\%$ (totalurile sunt calculate pe baza rezultatelor nerotunjite)
	Inițială	102,3	0,11
30°C/75% RH	6	101,7	0,12

Nu s-au observat modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării pulberilor intermediare ale produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

5. Activitatea apei

Activitatea apei a fost determinată cu un Novasina a_w -metru.

Rezultatele sunt raportate în tabelul c de mai jos.

Tabelul c: Starea și rezultatul testului pentru pulbere - Rezultatele activității apei

Parametru		Activitatea apei
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	
	Inițială	0,13

Testele de stabilitate efectuate pe tablete acoperite preparate din pulbere uscată prin pulverizare

Următoarele tablete au fost preparate din pulberea din Exemplul 6 similar cu Exemplul 3.2.

Pulbere uscată prin pulverizare (SDP)	180 mg
Silice anhidră coloidală	7 mg
Croscarmeloză sodică	17,5 mg
Celuloză microcristalină	355,5 mg
Silice anhidră coloidală	2,1 mg
Croscarmeloză sodică	17,5 mg
Celuloză microcristalină silicifiată	116,9 mg
Stearat de magneziu (cantități pentru 1 tabletă)	3,5 mg

Comprimetele au fost acoperite cu OPADRY II 85F210036 verde.

Tablete ARN-509 (60 mg)	600,18g
-------------------------	---------

Opadry II 85F210036 verde	22,53g
Apa purificata ^a	89,97g
^a Eliminat în timpul procesării pe șarjă de 857 tablete	

Apa purificată a fost transferată într-un recipient adecvat. Pudra de acoperire a fost adăugată și amestecată cu un mixer adecvat. Tabletele de bază au fost acoperite cu film cu suspensia de acoperire folosind un sistem de acoperire adecvat.

Testele de stabilitate au fost efectuate pe tabletele de mai sus, depozitate în flacoane din HDPE cu desicant (silicagel).

1.Testarea aspectului

O examinare vizuală a fost efectuată pe tabletele depozitate în diferite condiții de depozitare, așa cum este indicat în tabelul 1 de mai jos.

Rezultatele sunt raportate în tabelul 1 de mai jos.

2.Continut de apa

Conținutul de apă a fost determinat prin intermediul unei determinări coulometrice vaporizate Karl Fischer în conformitate cu USP/Ph. Eur.

Tabletele au fost depozitate conform indicațiilor din tabelul 1 de mai jos.

Tabletele au fost măcinate folosind o Moară Retsch Mixer. Imediat după măcinare, aproximativ 50,00 mg ($\pm$ 5,00 mg) din probă au fost cântărite cu precizie într-un flacon și flaconul a fost sertizat în siguranță.

Rezultatele sunt raportate în tabelul 1 de mai jos.

Au fost utilizate următoarele instrumente, reactivi și soluții și parametri.

INSTRUMENTAȚIE

Coulometru: Coulometru 831 KF Metrohm

Cuptor: Procesor de cuptor de probă Metrohm 774

Electrod generator: Electrod cu diapragmă Metrohm 6.0344.100

Electrod indicator: Electrod dublu cu fir Pt Metrohm 6.0341.100

REACTIVI ȘI SOLUȚII

Soluție anodică: Cuptorul Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

Soluție catodică: Hydranal Coulomat CG (Fluka 34840)

Standard de apă: Apă Hydranal

Standard 1,00 (Fluka 34828)

Parametrii cuptorului

Gaz transportator: N₂

Debit: Punct de referință 60 ml/min

Valoarea de citire minimă 20 ml/min

Temperatura cuptorului: 120°C

Parametrii coulometrului

Parametrii de titrare

Timp de extracție: 60 s

Corecția abaterii: Auto

Condiții de pornire

Pauză: 60 s

Începere abatere: maxim 12 µg/min

Cond. de timp OK: 10 s

Parametrii de oprire

Abatere relativă: 5 µg/min

Se pot utiliza parametri alternativi ai coulometrului, cu condiția să fie îndeplinite cerințele privind adecvarea sistemului

Tabelul 1: Condiții de testare și rezultate pentru tabletele depozitate în sticle HDPE cu desicant (silicagel) - aspect și rezultate ale conținutului de apă

Parametru		Aspect ^a	Conținut de apă (%)
Condiția de depozitare	Timp de depozitare (luni)	Examinare vizuală	
	Inițială	Validat	3,4
-20°C	1	Validat	2,6
5°C	3	Validat	3,5
	6	Validat	2,4
25°C/60% RH	6	Validat	2,5
30°C/75% RH	1	Validat	2,7
	3	Validat	3,6
	6	Validat	2,8
40°C/75% RH	1	Validat	2,6
	3	Validat	3,5

Parametru		Aspect ^a	Conținut de apă (%)
Condiția de depozitare	Timp de depozitare (luni)	Examinare vizuală	
	6	Validat	3,4
50° C	1	Validat	2,3
	3	Validat	3,0
Lumină ICH		Validat	2,7
^a Validat: tabletă alungită de culoare verzui Lumină ICH: integrată în apropierea energiei UV nu mai puțin de 200 Wh/m ² , iluminare generală nu mai puțin de 1200 klux · h			

Pentru aspect, nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

3. Testarea pXRD pentru detectarea ARN-509 cristalin

Stabilitatea fizică a diferitelor tablete depozitate în condiții diferite de depozitare a fost urmărită folosind difracția cu raze X în pulbere. Modelul XRD al tabletelor a fost comparat cu modelul XRD al tabletelor corespunzătoare la momentul zero (produs amorf).

O tabletă a fost măcinată ușor până la o pulbere fină, folosind un mojar și un pistil. Pulberea a fost încărcată în suportul de probă de 16 mm utilizând tehnica de încărcare din spate. A fost efectuată o măsurare cu raze X a probei.

Rezultatele sunt raportate în tabelul 2 de mai jos.

Au fost utilizate următoarele instrumente și parametri.

INSTRUMENTAȚIE

Difractometru Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tub cu raze X Cu LFF PW3373/10

Detector: X'Celerator

Etapa de probă: spinner

Suport pentru probă: diametru cavitate 16 mm, adâncime cavitate 2,5 mm

Setările instrumentului

Timp de revoluție spinner: 1 rps

Tensiunea generatorului: 45 kV

Curent generator: 40 mA

Componente optice în traseul fasciculului de raze X.

Calea fasciculului incident:

Fanta de divergență programabilă: lungime iradiată 10 mm

Fanta Soller: 0,04 rad

Mască pentru fascicul: 10 mm

Fanta antidispersie: 1°

Dispozitiv de tăiere fascicul +

Traseul fasciculului difractat:

Fanta antiîmprăștiere programabilă: 1°

Fanta Soller: 0,04 rad

Filtru: Ni

PARAMETRII INSTRUMENTELOR

Geometrie: Bragg-Brentano

Radiații: CuK α

Dimensiunea treptei: 0,02°

Interval de scanare: de la 3° 2 θ până la 50° 2 θ

Timp de numărare pe etapă: 100 sec

Tabelul 2: Condiții de testare și rezultate pentru tabletele depozitate în sticle HDPE cu rezultate de deshidratare (silicagel) - cristalinitate

Parametru		Cristalinitate
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	
	Inițială	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
-20° C	1	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
5° C	3	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
	6	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
25° C/60% RH	6	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
30° C/75% RH	1	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
	3	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos

Parametru		Cristalinitate
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	
	6	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
40° C/75% RH	1	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
	3	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
	6	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
50° C	1	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
	3	Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
Lumină ICH		Substanță medicamentoasă amorfă în produsul medicamentos
Lumină ICH: integrată în apropierea energiei UV nu mai puțin de 200 W · h/m ² , iluminare generală nu mai puțin de 1200 klux · h		

Nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

4. Testul purității cromatografice ARN-509

Concentrația de ARN-509 și produsele sale de degradare în tabletele depozitate în diferite condiții de depozitare au fost determinate prin gradient UHPLC cu fază inversă cu detectare UV.

Tabletele au fost depozitate conform indicațiilor din tabelul 3 de mai jos.

Cinci tablete au fost cântărite cu precizie. S-a determinat greutatea medie a tabletei. Tabletele au fost măcinate până la o pulbere fină. O cantitate de pulbere omogenizată echivalentă cu greutatea medie a tabletei a fost cântărită cu exactitate într-un balon volumetric de 250 ml. S-au adăugat aproximativ 125 ml de acetonitril prin cilindru gradat și totul a fost agitat mecanic timp de 30 de minute și diluat la volum cu apă până la aproximativ 1 cm sub marker. Totul a fost scuturat manual viguros. Soluția de probă a fost lăsată să se echilibreze la temperatura ambiantă și a fost diluată până la volum cu apă. Chiar înainte de filtrare, balonul volumetric a fost scuturat manual viguros. Soluția de probă a fost filtrată

printr-un filtru rezistent la substanțe chimice de 0,2 μm . Primul filtrat de 3 ml a fost aruncat într-un recipient pentru deșeuri, și nu înapoi în balonul volumetric.

Soluția de probă este stabilă timp de 4 zile, dacă este depozitată în frigider, protejată de lumină (dulap închis).

Rezultatele sunt raportate în tabelul 3 de mai jos.

Au fost utilizate următoarele soluții, instrumentație și parametri.

Faze mobile

Faza A mobilă

10 mM NH_4Ac (acetat de amoniu apos) + 0,1% TFA (acid trifluoroacetic)/Acetonitril (90/10, v/v).

Faza B mobilă

Acetonitril

Condiții UHPLC pentru identificare, test și puritate cromatografică

Coloană: Acquity BEH C18, lungime 150 mm $\times$ 2,1 mm d.i, dimensiune a particulelor de 1,7 μm

Temperatura coloanei: 45°C

Temperatura de prelevare automată a probelor: 5°C

Debit: 0,40 ml/min

Detectare: UV

Lungime de undă: 268 nm

Volum de injecție: 3 μl

Timp de colectare a datelor: 35 de minute

Durată de efectuare a analizei: 40 de minute

Un gradient liniar a fost programat așa cum este demonstrat în tabelul de mai jos.

Program de gradient liniar

Timp (min)	A (% vol)	B (% vol)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Tabelul 3: Condiții de testare și rezultate pentru tabletele depozitate în sticle HDPE cu rezultate de testare și produse de degradare cu desicant (silicagel)

Parametru		Test(%)	Produse de degradare (%)
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	ARN-509	Produse de degradare totale (suma tuturor produselor de degradare $\geq 0,05\%$ (totalurile sunt calculate pe baza rezultatelor nerotunjite))
	Inițială	99,1	0,11
-20°C	1	99,2	0,07
5°C	3	100,6	0,12
	6	100,7	0,11
25°C/60% RH	6	101,0	0,11
30°C/75% RH	1	100,8	0,11
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
40°C/75% RH	1	98,2	0,06
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
50° C	1	100,0	0,11
	3	99,3	0,12
Lumină ICH		98,5	0,11
Lumină ICH: integrat în apropierea energiei UV nu mai puțin de 200 Wh/m ² , iluminare generală nu mai puțin de 1200 klux · h			

Nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

5.Dizolvare

Testul de dizolvare a fost efectuat folosind Paddle Apparatus (USP tip 2, Ph.Eur., JP.) la 75 rpm în 900 ml de 0,5% (greutate/volum) bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB) în tampon fosfat de sodiu 0,05 M pH 4,5.

Probele au fost prelevate de ace Distek® pentru probe cu carcasă solidă și probele au fost filtrate cu filtre Whatman®Spartan® 0,45 μm RC (celuloză regenerată) cu diametru de 30 mm.

Determinarea cantității de ARN-509 prezentă în probele de dizolvare s-a bazat pe o metodă izocratică de înaltă performanță cromatografică lichidă (UHPLC) cu detecție UV.

Testul a fost efectuat pe tablete depozitate în diferite condiții de păstrare, așa cum este indicat în tabelul 4 de mai jos.

Au fost utilizate următoarele instrumente, reactivi și soluții și parametri.

INSTRUMENTAȚIE

Instrument de dizolvare: aparat cu paletă (USP tip 2, Ph. Eur., JP).

Instrument UHPLC: Waters Acquity Clasa H cu detector UV.

Sistem de achiziție de date: Waters Empower.

Bilanț analitic: sensibil la 0,01 g.

Bilanț analitic: sensibil la 0,01 mg.

pH-metru: Sensibil la 0,01 unități de pH.

Termometru: sensibil la 0,1°C.

REACTIVI ȘI SOLUȚII

Reactivi

Bromură de cetrimoniu, bromură de cetiltrimetilamoniu, bromură de hexadeciltrimetilamoniu, (CTAB): Pro Analysis, 99,0% Puritate.

Fosfat de sodiu monohidrat monobazic ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$): ACS Grade.

Acetat de amoniu: grad HPLC, puritate 99%.

Acetonitril: calitate HPLC.

Faza mobila

Faza A mobilă: 10 mM acetat de amoniu

Faza B mobilă: Acetonitril

PROCEDURĂ

Parametri de dizolvare

Aparat: Aparat cu palete (USP tip 2, Ph.Eur, JP.).

Recipient: sticlă de 1 l.

Viteza de rotație: 75 rpm.

Mediu de dizolvare: 0,5% (greutate/volum) CTAB în tampon fosfat 0,05 M pH 4,5.

Volum al mediului: 900 ml.

Degazare a mediului: nu este necesar.

Înlocuire a mediului: nu este necesar.

Temperatura: $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Plonjor: nu se folosește niciun plonjor.

Exemplu de introducere: Se transferă 1 tabletă în fiecare vas de dizolvare.

Finisaj analitic - Parametri UHPLC

Condiții

Coloană: Acquity UHPLC® BEH C18 dimensiunea particulelor $1,7 \mu\text{m}$, $50 \times 2,1 \text{ mm}$ d.i.

Temperatura coloanei: $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Temperatura probei: ambientală.

Debit: $0,6 \text{ ml/min}$.

Detectare: UV la 242 nm .

Volum de injecție: $2 \mu\text{l}$.

Mod de eluare: izocratic.

Fază mobilă: 50/50 (v:v), 10 mM acetat de amoniu: acetonitril.

Se degazează folosind mijloace adecvate.

Timp de efectuare (orientativ): 1,5 minute.

Timp de retenție (orientativ): Aproximativ 0,7 minute pentru ARN-509

Solvent de spălare: Metanol.

Solvent de purjare: 75/25 (v:v), apă/metanol.

Rata de eșantionare: 20 de puncte/sec cu constantă normală de filtrare.

Tabelul 4: Condiții de testare și rezultate pentru tabletele depozitate în flacoane din HDPE cu desicant (silicagel) - Rezultate de dizolvare

Parametru		Media de dizolvare (%) (min-max)						
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
	Inițială	53 (52-54)	76 (75-76)	87 (86-88)	93 (92-95)	97 (96-99)	99 (98-101)	100 (98-102)
-20°C	1	56 (53-58)	77 (77-78)	87 (86-88)	96 (93-98)	97 (95-98)	99 (96-100)	99 (96-101)
5°C	3	57 (55-59)	79 (78-79)	88 (87-90)	94 (91-96)	98 (95-99)	100 (97-102)	100 (97-102)

Parametru		Media de dizolvare (%) (min-max)						
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
	6	54 (53-56)	76 (76-78)	85 (84-86)	90 (89-92)	94 (93-95)	96 (94-97)	96 (94-97)
25°C/60% RH	6	52 (50-55)	75 (73-78)	86 (83-88)	92 (88-94)	96 (93-99)	98 (94-100)	98 (94-100)
30°C/75% RH	1	54 (53-55)	77 (75-78)	87 (86-88)	93 (91-94)	97 (95-99)	99 (97-101)	99 (98-101)
	3	56 (55-57)	79 (78-79)	89 (88-90)	94 (94-95)	99 (98-100)	101 (100-102)	101 (100-103)
	6	52 (50-54)	74 (73-75)	85 (84-86)	90 (89-91)	95 (94-97)	97 (95-99)	97 (96-99)
40°C/75% RH	1	57 (55-62)	78 (76-78)	88 (86-89)	93 (90-94)	97 (94-100)	99 (95-100)	99 (96-100)
	3	51 (50-52)	73 (72-74)	84 (83-86)	90 (89-92)	96 (94-97)	98 (96-100)	98 (96-100)
	6	52 (50-53)	74 (74-75)	84 (82-86)	90 (88-92)	95 (93-97)	97 (94-99)	97 (95-100)
50°C	1	55 (54-55)	77 (75-80)	87 (86-88)	93 (91-95)	97 (95-100)	99 (97-101)	100 (98-103)
	3	49 (49-51)	73 (72-74)	84 (83-85)	90 (88-93)	95 (93-98)	97 (94-100)	98 (94-101)
Lumină ICH		55 (54-56)	77 (76-78)	87 (86-88)	92 (90-94)	96 (94-99)	98 (96-101)	98 (96-101)

Lumină ICH: integrat în apropierea energiei UV nu mai puțin de 200 W · h/m², iluminare generală nu mai puțin de 1200 klux · h

Nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

6. Activitatea apei

Activitatea apei a fost determinată cu un Novasina a_w -metru.

Rezultatele sunt raportate în tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5: Condiții de testare și rezultate pentru rezultatele activității tablete-Apă

Parametru		Activitatea apei
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	
	Inițială	0,51

7. Puritate microbiologică

Puritatea microbiologică a tabletelor a fost testată în conformitate cu USP <61> și <62> și Ph.Eur.2.6.12 și 2.6.13.

Rezultatele sunt raportate în tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6: Condiții de testare și rezultate pentru tabletele din exemplul 3.3 depozitate în sticle HDPE cu desicant (silicagel) - Rezultate de puritate microbiologică

Parametru		Numărul total microbian aerob (cfu/g)	Număr total combinat de mucegaiuri și drojdii (cfu/g)	Agenti patogeni: E. Coli
Starea de depozitare	Timp de depozitare (luni)	USP <61>/Ph.Eur.2.6.1 2	USP <61>/Ph.Eur.2.6.12	USP <62>/Ph.Eur.2.6.13
	Inițială	<50	<50	Absenți în 1g

Nu au fost observate modificări substanțiale legate de stabilitate în timpul depozitării produsului medicamentos în diferite condiții de depozitare.

Este în cunoștința persoanei calificate să recunoască condiții, soluții, reactivi, parametri și instrumente echivalente cu cele descrise mai sus. Este în cunoștința persoanei calificate să recunoască soluțiile de referință adecvate, metodele de calcul, testele de adecvare.