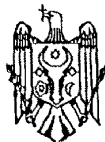




MD/EP 3226843 T2 2021.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3226843 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 9/20 (2006.01.01)

A61P 35/00 (2006.01.01)

A61P 35/04 (2006.01.01)

A61K 9/14 (2006.01.01)

A61K 31/4439 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0154 (22) Data de depozit: 2015.12.03 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15820351.3, 2015.12.03 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3226843, 2017.10.11 (31) Numărul cererii prioritare: 14196605 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.12.05 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2021, 2021.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 21/2021, 2021.05.26 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2017, 2017.12.31
(71) Solicitant: ARAGON PHARMACEUTICALS, INC., US (72) Inventator: VERRECK Geert, BE (73) Titular: ARAGON PHARMACEUTICALS, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Compoziții anticancer

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice ale compusului ARN-509, care pot să fie administrate unui mamifer, în special unui pacient uman, care suferă de o boală sau de o afecțiune legată - de receptorul androgen (AR), și anume cancerul de prostată, care include dar fără a se limita la: cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare fără (naiv de) chimioterapie, cancerul de prostată

2

sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cancerul de prostată rezistent - la castrare non-metastatic. Formulările cuprind o dispersie solidă pe bază de: compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS. Conform cu un aspect, dispersia solidă pe bază de compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS este o dispersie obținută, în special este obținută prin extrudarea unui amestec topit care cuprinde compus ARN-509,

MD/EP 3226843 T2 2021.10.31

copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS și, în mod opțional, măcinarea ulterioară a amestecul extrudat - topit. Conform cu un aspect, dispersia solidă pe bază de compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS este obținabilă, în special, se obține prin uscarea

prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS într-un solvent adecvat.

Revendicări: 33

Fig.: 3

(54) Anticancer compositions

(57) Abstract:

1

The present invention concerns pharmaceutical formulations of ARN-509, which can be administered to a mammal, in particular a human, suffering from an androgen receptor (AR)-related disease or condition, in particular cancer, more in particular prostate cancer, including but not limited to castration-resistant prostate cancer, metastatic castration resistant prostate cancer, chemotherapy-naive metastatic castration resistant prostate cancer, biochemically relapsed hormone sensitive prostate cancer, or high-risk, non-metastatic castration-resistant prostate cancer. In one aspect, these formulations comprise a solid dispersion of ARN-509, a poly(meth)acrylate copolymer and HPMCAS. In one aspect, the

2

solid dispersion of ARN-509, a poly(meth)acrylate copolymer and HPMCAS is obtainable, in particular is obtained, by melt-extruding a mixture comprising ARN-509, a poly(meth)acrylate copolymer and HPMCAS and optionally subsequently milling said melt-extruded mixture. In one aspect, the solid dispersion of ARN-509, a poly(meth)acrylate copolymer and HPMCAS is obtainable, in particular is obtained, by spray drying a mixture comprising ARN-509, a poly(meth)acrylate copolymer and HPMCAS in a suitable solvent.

Claims: 33

Fig.: 3

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice ale compusului ARN-509, care pot să fie administrate unui mamifer, în special unui pacient uman, care suferă de o boală sau de o afecțiune legată - de receptorul androgen (AR), și anume cancerul de prostată, care include dar fără a se limita la: cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare fără (naiv de) chimioterapie, cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cancerul de prostată rezistent - la castrare non-metastatic.

Formulările cuprind o dispersie solidă pe bază de: compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS. Conform cu un aspect, dispersia solidă pe bază de compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS este o dispersie obținută prin extrudarea unui amestec topit care cuprinde compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS și, în mod opțional, măcinarea ulterioară a amestecului extrudat - topit. Conform cu un aspect, dispersia solidă pe bază de compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS este obținută, în special, se obține prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS într-un solvent adecvat.

Dispersia solidă pe bază de compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS poate să fie formulată în continuare folosind un purtător acceptabil farmaceutic sub formă de formulare farmaceutică, o astfel de formulare furnizând stabilitate îmbunătățită sau durată de valabilitate îmbunătățită. Formularea definită conform prezentei invenții furnizează livrarea rapidă a medicamentului. Folosind formularea definită conform prezentei invenții, sarcina pilulei pentru pacient, în special, pentru pacientul care suferă de cancer, poate să fie redusă și, prin urmare, aderența și eficacitatea terapiei pot să fie îmbunătățite.

Publicația cererii internațională WO2015/118015 se referă la "o compoziție farmaceutică solidă care cuprinde antagoniști ai receptorilor de androgeni, cum ar fi Enzalutamidă sau ARN-509 precum și la procedee pentru prepararea acesteia".

Publicația cererii internațională WO2013/152342 se referă la "Procedee și compoziții pentru tratarea cancerului care cuprind administrarea la un pacient a unui regim combinat care cuprinde OS I - 027 și un antagonist al receptorului de androgen".

DESENE

Fig. 1: modelul XRD al compusului ARN-509 Forma B.

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

Fig. 3: curba DSC a compusului ARN-509 Forma B.

DESCRIEREA DETALIATA

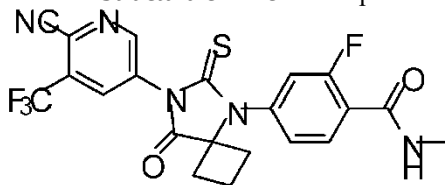
Compusul ARN-509 este un antagonist puternic și specific al receptorului de androgen (AR). Mecanismul de acțiune al compusului ARN-509 este explicat prin faptul că androgenul semnalizează receptorul de androgen în sensul că inhibă translocția nucleară AR precum și legarea ADN-ului de elementele de răspuns androgenice.

Acțiunile androgenilor cu receptori de androgeni au fost implicate într-o serie de boli sau afecțiuni, cum ar fi, printre altele: cancerul dependent de androgen, virilizarea la femei și acnee. Compușii care diminuează efectele androgenilor cu receptori de androgeni și/sau care scad concentrațiile de receptori de androgeni își găsesc utilizarea în tratamentul bolilor sau a afecțiunilor în care receptori de androgeni joacă un rol.

Bolile sau afecțiunile legate de AR includ, dar nu se limitează la următoarele: hiperplazia benignă de prostată, hirsutismul, acnee, adenoamele și neoplaziile prostatei, celulele tumorale benigne sau maligne care conțin receptorul androgen, hiperpilozitatea, seboreea, endometrioza, sindromul ovarului polichistic, alopecia androgenică, hipogonadismul, osteoporoza, suprimarea spermatogenezei, libidoul, cașexia, anorexia, suplimentarea cu androgeni pentru niveluri de testosteron scăzute legate de vârstă, cancerul de prostată, cancerul de sân, cancerul endometrial, cancerul uterin, bufeurile, atrofia și slăbiciunea musculară a bolii Kennedy, atrofia pielii, pierderea bunăstării, diabetul de tip 2 și acumularea de grăsime abdominală. Având în vedere rolul central al AR-ului în dezvoltarea și progresia cancerului de prostată, ARN-509 este util pentru tratamentul cancerului, în special, al cancerului de prostată, care include dar fără a se limita la următoarele: cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic fără (naiv de) chimioterapie,

cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cancerul de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu risc ridicat.

Structura chimică a compusului ARN-509 este următoarea:



Compusul ARN-509 sau 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluor-N-metilbenzamidă este, în prezent, în faza de dezvoltare clinică, sub formă de soluție neapoasă, pe bază de lipide, soluție care este umplută în capsule gelatinoase moi, fiecare capsulă conținând 30 mg de compus ARN-509. Doza zilnică care s-a studiat a fost de 240 mg/zi prin administrare orală (sau 8 capsule gelatinoase moi). S-a constatat faptul că, în timpul utilizării, capsulele gelatinoase moi, care conțin compus ARN-509, au o durată de valabilitate de numai 6 luni și necesită depozitare în lanț rece.

Conform cu un aspect prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice, în special, la formulări farmaceutice solide, mai special, la formulări farmaceutice solide destinate pentru administrarea orală a compusului ARN-509, în care astfel de formulări prezintă stabilitate îmbunătățită, durată mai mare de valabilitate, furnizează livrarea rapidă a medicamentului sau furnizează o sarcină redusă a pilulelor pentru pacient, în special, pentru pacientul care suferă de cancer. Formulările farmaceutice definite conform prezentei invenții furnizează un mijloc pentru creșterea aderenței terapiei și a eficacității terapiei.

Prezenta invenție furnizează o dispersie solidă, care cuprinde compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS.

Copolimerii derivați ai esterilor acidului acrilic și ai acidului metacrilic (poli(met) acrilati) sunt cunoscuți în industrie sub denumirea de Eudragit®. Denumirea Eudragit® reprezintă numele de marcă înregistrată valabil pentru o gamă diversă de copolimeri pe bază de poli(met) acrilat. Produsele se găsesc disponibile în comerț sub diferite clase de calitate. Conform cu un aspect al prezentei invenții, produsul Eudragit® în dispersiile cu ARN-509 este produsul Eudragit® L 100-55, acesta fiind 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) (furnizat de compania Evonik Industries). Conform cu un aspect al prezentei invenții, produsul Eudragit® în dispersiile cu ARN-509 este produsul Eudragit® E 100, acesta fiind un copolimer cationic pe bază de dimetilaminoetil metacrilat, butil metacrilat și metil metacrilat (număr CAS 24938-16-7; Denumire chimică/IUPAC: poli(butilmetacrilat-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilat-co-metil metacrilat) 1: 2: 1 (furnizat de compania Evonik Industries). HPMCAS sau hipromeloză acetat succinat (număr CAS 71138-97-1) reprezintă un amestec de esteri de acid acetic și acid monosuccinic ai hidroxipropilmetil celulozei (denumirea IUPAC: 2-hidroxipropilmetil eter, acetat, hidrogen butandioat, celuloză). Sunt disponibile diferite clase de calitate care sunt diferențiate în funcție de gradul/raportul de substituție (conținut de acetyl, conținut de succinoil) și de dimensiunea particulelor (micronizate și granulare). Conform cu un aspect al prezentei invenții, compusul HPMCAS în dispersiile cu ARN-509 este HPMCAS LG (grad granular) sau HPMCAS LF (grad micronizat) (furnizat de compania Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), în special produsul HPMCAS LG.

Conform cu un aspect prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care cuprinde compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat selectat dintre Eudragit® L 100-55 și Eudragit® E 100 și HPMCAS.

Conform cu un aspect prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care cuprinde compușii: ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat care este selectat dintre Eudragit® L 100-55 și Eudragit® E 100 și HPMCAS selectat dintre HPMCAS LG și HPMCAS LF.

Conform cu un aspect prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care cuprinde:

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG; sau
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care constă din compusul ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care constă din compușii: ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat selectat dintre Eudragit® L 100-55 și Eudragit® E 100 și HPMCAS.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care constă din compușii: ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat selectat dintre Eudragit® L 100-55 și Eudragit® E 100 și HPMCAS selectat dintre HPMCAS LG și HPMCAS LF.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o dispersie solidă care constă din compușii:

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG; sau
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF.

O calitate preferată a copolimerului poli(met) acrilat în dispersiile solide, care sunt definite conform prezentei invenției este Eudragit® L 100-55.

O calitate preferată a compusului HPMCAS în dispersiile solide, care sunt definite conform cu prezenta invenție, este asigurată de compusul HPMCAS LG, datorită proprietăților de manipulare mai bune și mai sigure ale acestuia.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509: (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS), în dispersia solidă, care este descrisă conform prezentei dezvăluiri, este cuprins 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. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (poli copolimerul (met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 3. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 3. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 3. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 3. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2. Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 3.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimerul poli(met) acrilat și HPMCAS, în dispersia solidă descrisă conform prezentei dezvăluiri, a variat de la 5:95 până la 95: 5, în special de la 10:90 până la 90:10, mai special, de la 25:75 până la 75:25. De preferință, raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS, în dispersia solidă așa cum este descrisă conform prezentei dezvăluiri, este 50:50.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care constă dintr-o dispersie solidă așa cum este descrisă conform prezentei dezvăluiri.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care constă dintr-o dispersie solidă care cuprinde compușii ARN-509, copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS, în special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și copolimer (poli(met) acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3, mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25, sau a fost 25:75, 50: 50 sau 75:25; raportul raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care constă dintr-o dispersie solidă care cuprinde

a) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat; sau

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care constă dintr-o dispersie solidă, care constă din compușii ARN-509, copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS, în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: ARN-509 și copolimer (poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3, mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până a 75:25 sau este 25:75, 50 : 50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care constă dintr-o dispersie solidă care constă din compușii:

a) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: Eudragit® E 100: HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: Eudragit® E 100: HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat; sau

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care cuprinde o dispersie solidă așa cum este descrisă mai sus.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care cuprinde o dispersie solidă care cuprinde compușii ARN-509, copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS, în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: ARN-509 și copolimer(poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3, mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii: copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care cuprinde o dispersie solidă care cuprinde:

a) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat; sau

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care cuprinde o dispersie solidă, care constă din compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS, în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și copolimer (poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3, mai special, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50: 50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă care cuprinde o dispersie solidă care constă din compușii:

a) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care

raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat; sau

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF; în special în care raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3; mai special, în care raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special, acestea sunt obținute prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec care cuprinde compus ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS și, ulterior, măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec format din compusul ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS și apoi măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimerul poli(met) acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec care cuprinde compus ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG și apoi măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec format din ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG și ulterior măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec care cuprinde compușii ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG, și ulterior măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, extrudarea în stare de topitură a unui amestec format din compușii ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG și ulterior măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec care cuprinde compușii ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF și apoi măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec format din compușii ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF și apoi măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec care cuprinde compușii ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF și apoi măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute, prin extrudarea în stare de topitură a unui amestec format din compușii ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF și apoi măcinarea amestecului extrudat topit. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul in greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special, se obțin prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compuși ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din compuși ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși compusul ARN-509 și (copolimer poli(met)acrilat și compus HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși copolimer poli(met)acrilat și compusul HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compuși ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din compuși ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși Eudragit® L 100-55 și compusul HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compuși ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din compuși: ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși: ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși Eudragit® E 100: HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special sunt obținute prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compuși ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din compuși ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin prin uscarea prin pulverizare a unui amestec care cuprinde compuși ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, particulele descrise, conform prezentei dezvoltări sunt obținabile, în special se obțin, prin uscarea prin pulverizare a unui amestec format din compuși ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF într-un solvent adecvat. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși Eudragit® E 100: HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă așa cum este descrisă conform prezentei dezvoltări.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o particulă, în special particule, așa cum este descris conform prezentei dezvoltări.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinde compuși ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă constă din compuși ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși ARN-509 și (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compuși copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinzând ARN-509,

Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă constă din ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3.

Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinde compușii ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă constă din ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LG. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LG) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LG a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinzând: ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă constă din ARN-509, Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® L 100-55 și HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25, sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinzând: ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă, numita dispersie solidă constând din compușii ARN-509, Eudragit® E 100 și HPMCAS LF. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (Eudragit® E 100 și HPMCAS LF) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii Eudragit® E 100: HPMCAS LF a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o particulă, în special particule, care cuprind o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinzând compușii: ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o particulă, în special particule, care cuprind o dispersie solidă, numita dispersie solidă constând din compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat. Conform cu un aspect, particula este obținabilă, în special se obține, prin uscare prin pulverizare așa cum este descris conform prezentei dezvoltării. Conform cu un aspect, particula este obținabilă, în special se obține, prin extrudare în stare de topitură, așa cum s-a descris conform prezentei dezvoltării. Conform cu un aspect, copolimerul poli(met)acrilat este selectat dintre compușii Eudragit® L 100-55 și Eudragit® E 100. Conform cu un aspect, HPMCAS este selectat dintre compușii HPMCAS LG și HPMCAS LF.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o particulă, în special particule, care constau dintr-o dispersie solidă, numita dispersie solidă cuprinzând compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS. Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o particulă, în special particule, care constau dintr-o dispersie solidă, numita dispersie solidă constând din compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii ARN-509 și (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS) este 1: 2 sau 1: 3. Conform cu un aspect, raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS a variat de la 25:75 până la 75:25 sau este 25:75, 50:50 sau 75:25; raportul 50:50 fiind preferat. Conform cu un aspect, particula este obținabilă, în special se obține, prin uscare prin pulverizare așa cum s-a descris conform prezentei dezvoltării. Conform cu un aspect, particula este obținabilă, în special se obține, prin extrudare topită așa cum s-a descris conform prezentei dezvoltării. Conform cu un aspect, copolimerul poli(met)acrilat este selectat dintre compușii Eudragit® L 100-55 și Eudragit® E 100. Conform cu un aspect, HPMCAS este selectat dintre compușii HPMCAS LG și HPMCAS LF.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o dispersie solidă așa cum s-a descris în prezenta dezvoltare, în care nu este prezent niciun agent activ de suprafață.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă așa cum s-a descris în prezenta dezvoltare, în care nu este prezent niciun agent activ de suprafață.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică așa cum s-a descris în prezenta dezvoltare, în care nu este prezent niciun agent activ de suprafață.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o dispersie solidă așa cum s-a descris în prezenta dezvoltare, în care compusul ARN-509 este singurul ingredient farmaceutic activ.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o particulă descrisă conform prezentei dezvoltări, în care compusul ARN-509 este singurul ingredient farmaceutic activ.

Conform cu un aspect, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică așa cum s-a descris în prezenta dezvoltare, în care compusul ARN-509 este singurul ingredient farmaceutic activ.

În dispersiile solide sau în particule sau în formulările farmaceutice descrise, conform prezentei dezvoltări, compusul ARN-509 este prezent sub formă de bază sau sub formă de sare de adiție acceptabilă farmaceutic, în special, sub formă de sare de adiție acidă acceptabilă farmaceutic. De preferință, ARN-509 este prezent sub formă de bază.

Sărurile de adiție acceptabile farmaceutic sunt menite să cuprindă formele de sare active din punct de vedere terapeutic ca nu sunt toxice. Formele de sare de adiție acidă sunt obținabile prin tratarea formei de bază a compusului ARN-509 cu un acid adecvat, cum ar fi acizii anorganici, care includ, dar fără a se limita la, acizi halogenați, de exemplu: acid clorhidric, acid bromhidric și acizi similari; acid sulfuric; acid azotic; acid fosforic; acid metafosforic și alți asemenea acizi; sau acizi organici, care includ 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-hidroxi-etansulfonic, acid benzoic, acid cinamic, hidrocinamic acid, acid benzensulfonic, acid 4-metilbensulfonic, 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-en-1-carboxilic, acid glucoheptonic, acid terț-butilacetic, acid lauril sulfuric, acid gluconic, acid glutamic, acid hidroxinaftoic, acid stearic, acid muconic, acid butiric, acid fenilacetic, acid fenilbutiric, acid valproic și alți acizi asemenea.

În schimb, numitele forme de sare pot să fie convertite prin tratare cu o bază adecvată în forma de bază liberă.

De asemenea, sunt incluși hidrații, formele de adiție a solvenților și amestecurile acestora pe care compusul ARN-509 și sărurile sale sunt capabile să le formeze. Exemplele de astfel de forme se referă la: hidrați, alcoolati și altele asemenea, de exemplu un etanolat.

În general, dozele utilizate pentru tratamentul de uz uman în cazul pacienților adulți au fost, în mod obișnuit, cuprinse între 0,01 mg și 5000 mg per zi. Conform cu un aspect, dozele utilizate pentru tratamentul de uz uman în cazul pacienților adulți au variat de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg per zi. Conform cu un alt aspect, dozele utilizate pentru tratamentul de uz uman în cazul pacienților adulți au variat de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 500 mg per zi. Conform cu un alt aspect, doza utilizată pentru tratamentul de uz uman în cazul pacienților adulți a fost de 240 mg per zi. Doza exactă și frecvența de administrare a compusului ARN-509 pot să depindă de starea de boală specială care urmează să fie tratată, de severitatea stării de boală care urmează să fie tratată, de vârstă, de greutatea corporală și de starea fizică generală a numitului pacient, precum și de altă medicație pe care o urmează, așa cum este cunoscut specialiștilor în domeniu. Mai mult, este evident faptul că numitele cantități zilnice pot să fie reduse sau crescute în funcție de răspunsul subiectului care a primit tratament și/sau în funcție de evaluarea medicului care a prescris tratamentul cu ARN-509. Dozele menționate în prezenta dezvoltare sunt, prin urmare, numai un ghid și nu sunt destinate să limiteze sfera de protecție sau utilizarea prezentei invenții în nicio măsură. Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică este prezentată, în mod convenabil, sub formă de doză unică sau în sub formă de doze divizate administrate în mod simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp) sau la intervale adecvate, de exemplu sub formă de două, trei, patru sau mai multe subdoze per zi. Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică s-a administrat sub formă de 4 doze divizate. Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică s-a administrat sub formă de 4 doze divizate, administrate în mod simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp). Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică s-a administrat sub formă de 3 doze divizate. Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică s-a administrat în 3 doze divizate, administrate în mod simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp). Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică s-a administrat sub formă de 2 doze divizate. Conform cu un aspect al prezentei invenții, doza zilnică s-a administrat sub formă de 2 doze divizate, administrate în mod simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp).

Conform cu un aspect al prezentei invenții, formularea farmaceutică a cuprins 240 mg de compus ARN-509.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, formularea farmaceutică a cuprins 120 mg de compus ARN-509.

5 Conform cu un aspect al prezentei invenții, formularea farmaceutică a cuprins 60 mg de compus ARN-509.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, formularea farmaceutică a cuprins 240 mg de compus ARN-509. Formularea farmaceutică s-a administrat o dată per zi.

10 Conform cu un aspect al prezentei invenții, formularea farmaceutică a cuprins 120 mg de compus ARN-509. Două dintre numitele formulări s-au administrat zilnic, de preferință, în mod simultan (sau au fost administrate pe o perioadă scurtă de timp).

Conform cu un aspect al prezentei invenții, formularea farmaceutică a cuprins 60 mg de compus ARN-509. Patru dintre numitele formulări s-au administrat zilnic, de preferință, în mod simultan (sau sau au fost administrate pe o perioadă scurtă de timp).

15 Formularea definită conform prezentei invenții poate să fie utilizată, de asemenea, în combinație cu un alt agent anticancer, în special, cu un alt agent anti-cancer de prostată, mai special, cu un inhibitor de biosinteză a androgenilor, care inhibă 17 α -hidroxilaza/C17,20-liaza (CYP17), în special acetat de abirateronă. Formularea definită conform prezentei invenții poate să fie, în plus, combinată cu prednison. Astfel, prezenta invenție se referă, de asemenea, la o combinație între o formulare farmaceutică definită
20 conform prezentei invenții și un alt agent anticancer, în special, un alt agent anti-cancer de prostată, mai special un inhibitor de biosinteză a androgenilor, care inhibă 17 α -hidroxilaza/C17,20-liaza (CYP17), în special, acetat de abirateronă.

Această combinație poate să cuprindă în plus prednison.

25 Expresia "o dispersie solidă" înseamnă un sistem într-o stare solidă (spre deosebire de o stare lichidă sau gazoasă) care cuprinde cel puțin două componente, în care o componentă este dispersată mai mult sau mai puțin uniform de-a lungul celeilalte componentă sau componente. Atunci când numita dispersie a componentelor este astfel încât sistemul să fie complet uniform din punct de vedere fizic și chimic sau complet omogen sau constă dintr-o fază așa cum este definită în termodinamică, o astfel de dispersie solidă va fi denumită "o soluție solidă" conform cu prezenta dezvăluire. Soluțiile solide sunt
30 sisteme fizice preferate, deoarece componentele acestora sunt, de obicei, ușor biodisponibile pentru organismele cărora acestea sunt administrate. Acest avantaj poate să fie explicat probabil prin ușurința cu care numitele soluții solide pot să formeze soluții lichide atunci când sunt aduse în contactat cu un mediu lichid, cum ar fi cu sucul gastric. Ușurința dizolvării poate să fie atribuită cel puțin parțial faptului că energia necesară pentru dizolvarea componentelor dintr-o soluție solidă este mai mică decât aceea
35 necesară pentru dizolvarea componentelor dintr-o fază solidă care este cristalină sau microcristalină.

Expresia "o dispersie solidă", de asemenea, se referă la: dispersii care sunt mai puțin complet omogene în raport cu soluțiile solide. Astfel de dispersii nu sunt complet uniforme din punct de vedere chimic și fizic sau acestea cuprind mai mult decât o fază. De exemplu, expresia "o dispersie solidă" de
40 asemenea, se referă la un sistem în stare solidă care cuprinde cel puțin două componente (a) (ingredient activ) și (b) (polimer (copolimer poli(met)acrilat și HPMCAS)) și posedă domenii sau regiuni mici în care forma amorfă, microcristalină sau cristalină (a), sau forma amorfă, microcristalină sau cristalină (b), sau ambele, sunt dispersate mai mult sau mai puțin uniform într-o altă fază care cuprinde (b), sau (a), sau într-o soluție solidă care cuprinde (a) și (b). Numitele domenii sunt regiuni marcate distinct de unele caracteristici fizice, de dimensiuni reduse comparativ cu dimensiunea sistemului în ansamblu și sunt
45 distribuite uniform și aleatoriu în întregul sistem.

Sunt preferate dispersiile sau particulele solide, așa cum sunt descrise conform prezentei dezvăluiri, în care compusul ARN-509 este într-o fază necristalină, după cum acestea au o viteză de dizolvare intrinsecă mai mare decât acelea în care o parte sau tot compusul ARN-509 este într-o formă microcristalină sau cristalină.

50 În mod alternativ, dispersiile solide pot să fie sub formă de dispersie în care compusul ARN-509 amorf sau microcristalin sau copolimerul poli(met)acrilat amorf sau microcristalin sau compusul HPMCAS amorf sau microcristalin este dispersat mai mult sau mai puțin uniform într-o soluție solidă care cuprinde compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS.

55 Conform cu un aspect al prezentei invenții, compusul ARN-509 este prezent în dispersiile solide așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri sub formă amorfă.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, dispersia solidă descrisă conform prezentei dezvăluiri este o soluție solidă.

60 Există diverse tehnici pentru prepararea dispersiilor solide definite conform prezentei invenției, care includ extrudarea în stare de topitură (de exemplu, extrudarea produsului topit la cald), uscarea prin pulverizare și evaporarea soluției, în special, dintre extrudarea produsului topit la cald și uscarea prin pulverizare, este preferată uscarea prin pulverizare.

Particulele definite conform prezentei invenții pot să fie preparate mai întâi preparând o dispersie solidă a componentelor și apoi, opțional, sfărâmând sau măcinând numita dispersie.

Procedeul de extrudare – în stare de topitură cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea componentelor ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS,
- b) amestecarea opțională a aditivilor cu amestecul de componente astfel obținut,
- c) încălzirea amestecului astfel obținut până când se obține o topitură omogenă,
- d) extrudarea produsului topit la cald astfel obținut printr-una sau prin mai multe duze; și
- e) răcirea produsului topit până când acesta se solidifică.

Termenii "topitură" și "topire" nu semnifică numai modificarea de la starea solidă la starea lichidă, ci pot să se refere și la o tranziție la starea o sticloasă sau la o stare cauciucată și în care este posibil ca o componentă a amestecului să fie încorporată mai mult sau mai puțin omogen în cealaltă componentă. În cazuri speciale, o componentă se va topi și cealaltă componentă se va dizolva în topitură formând astfel o soluție, care în timpul răcirii poate să formeze o soluție solidă având proprietăți de dizolvare avantajoase.

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

Rata de transfer este, de asemenea, importantă, deoarece componentele pot să înceapă să se descompună atunci când rămân prea mult timp în contact cu elementul de încălzire.

Este evident faptul că persoana de specialitate în domeniu va putea să optimizeze parametrii procesului de extrudare a produsului topit la cald în intervalele date mai sus. Temperaturile de lucru vor fi, de asemenea, determinate de tipul de extruder sau de tipul de configurație a extruderului care este utilizat. Cea mai mare parte a energiei necesare pentru topirea, amestecarea și dizolvarea componentelor din extruder poate să fie furnizată de elementele de încălzire. Cu toate acestea, fricțiunea materialului din extruder poate să furnizeze, de asemenea, o cantitate substanțială de energie amestecului și poate să contribuie la formarea unei topituri omogene a componentelor.

O persoană de specialitate din domeniu va aprecia care este cel mai adecvat extruder, cum ar fi, de exemplu, un singur șurub, un extruder cu două șuruburi sau un extruder cu mai multe șuruburi, pentru prepararea obiectului de protecție al prezentei invenții.

Uscarea prin pulverizare a unui amestec de componente într-un solvent adecvat produce, de asemenea, o dispersie solidă a numitelor componente sau particule care cuprinde sau care constă dintr-o dispersie solidă a numitelor componente și poate să fie o alternativă utilă în procesul de extrudare a produsului topit la cald, în special, în cazurile în care copolimerul poli(met)acrilat sau compusul HPMCAS nu sunt suficient de stabile pentru a rezista condițiilor de extrudare și atunci când solventul rezidual poate să fie îndepărtat efectiv din dispersia solidă. O altă posibilă preparare constă în prepararea unui amestec de componente într-un solvent adecvat, turnarea numitului amestecului pe o suprafață mare astfel încât să se formeze o peliculă subțire și evaporarea solventului din acesta.

Solvenții adecvați pentru uscarea prin pulverizare pot să fie oricare solvent organic în care compușii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat, în special, Eudragit® L 100-55 sau Eudragit® E 100 și HPMCAS, în special HPMCAS LG sau HPMCAS LF, sunt miscibili. Conform cu un aspect al prezentei invenții, punctul de fierbere al solventului este mai mic decât T_g (temperatura de tranziție sticloasă) a dispersiei solide. În plus, solventul ar trebui să aibă toxicitate relativ scăzută și să fie îndepărtat din dispersie la un nivel acceptabil în conformitate cu reglementările Comitetului Internațional pentru Armonizare (ICH). Îndepărtarea solventului la acest nivel poate să necesite o etapă post-uscarea, cum ar fi de exemplu uscarea tăvii, după procesul de uscarea prin pulverizare. Solvenții includ alcoolii 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 precum acetat de etil și acetat de propil; și alți solvenți diferiți, cum ar fi acetonitril, diclorometan, toluen și 1,1,1-tricloroetan. Pot să se utilizeze, de asemenea, solvenți cu volatilitate redusă, cum ar fi dimetil-acetamida sau dimetil-sulfoxidul. Conform cu un aspect al prezentei invenții, solventul potrivit pentru uscarea prin pulverizare este un amestec de solvenți. Conform cu un aspect al prezentei invenții, solventul pentru uscarea prin pulverizare este un amestec de alcool și acetonă, în special un amestec de metanol și acetonă, mai special, un amestec de metanol și acetonă 1: 9 (w: w). Conform cu un aspect al prezentei invenții, solventul utilizat pentru uscarea prin pulverizare a fost

un amestec de alcool și diclormetan, în special, un amestec de metanol și diclormetan, mai special, un amestec de metanol și diclormetan 6: 4 (w: w) sau 5: 5 (w: w), raportul 5: 5 (w: w) fiind preferat.

Particulele descrise, conform prezentei dezvăluiri se caracterizează printr-o valoare 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 la aproximativ 70 μm , mai special, 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 în prezenta dezvăluire, termenul d^{50} are semnificația convențională a acestuia așa după cum este cunoscută specialiștilor în domeniu și poate să fie măsurată prin tehnici de măsurare a mărimii particulelor cunoscute în domeniu, cum ar fi, de exemplu, fracționarea fluxului campului de sedimentare, spectroscopia de corelație fonică, difracția laser sau centrifugarea cu centrifugă disc. Valorile d^{50} menționate în prezenta dezvăluire pot să fie legate de distribuțiile de volum ale particulelor. În acest caz, prin expresia "o valoare d^{50} de 50 μm " se înțelege faptul că cel puțin 50% din volumul particulelor are o dimensiune a particulelor mai mică de 50 μm . Același raționament se aplică și celorlalte dimensiuni de particule menționate. În mod similar, dimensiunea particulelor d^{50} poate să fie legată de distribuția în greutate a particulelor. În acest caz, prin expresia "valoarea d^{50} de 50 μm " semnifică faptul că cel puțin 50% din greutatea particulelor are o dimensiune a particulelor mai mică de 50 μm . Același raționament se aplică și celorlalte dimensiuni ale particule menționate. În mod obișnuit, distribuția volumului și a greutății are ca rezultat aceeași sau aproximativ aceeași valoare pentru dimensiunea medie a particulelor.

Mărirea particulelor poate să fie un factor important care determină viteza de comprimare, în special, fluiditatea și, prin urmare, obținabilitatea pe scară largă a unei anumite forme de dozare sau de formulare, precum și calitatea produsului finit. De exemplu, în cazul capsulelor, dimensiunea particulelor poate să varieze de preferință de la aproximativ 100 până la aproximativ 1500 μm (d^{50}); în cazul tabletelor, dimensiunea particulei este de preferință mai mică de 250 μm , mai preferabil mai mică de 100 μm (d^{50}). Particulele care au dimensiuni prea mici (și anume: <10 - 20 μm), adesea, provoacă lipirea pe poansoanele tabletei precum și probleme în timpul fabricației.

Particulele sau dispersiile solide descrise, conform prezentei dezvăluiri pot să cuprindă, în plus, unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, cum ar fi, de exemplu, agenți plastifianți, agenți aromatizanți, coloranți, agenți conservanți și altele asemenea. Mai special, în cazul preparării prin extrudarea produsului topit la cald, numiții excipienți nu ar trebui să fie sensibili la temperatură, cu alte cuvinte, nu ar trebui să prezinte degradare sau descompunere apreciabilă la temperatura de lucru a extruderului-topit.

Agenții plastifianți 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: monopropilen-glicol monoizopropil-eter; eter monoetil propilen-glicol; dietilen-glicol monoetil eter; agenți plastifianți de tip ester, cum ar fi: citrat de trietil, lactat de sorbitol, lactat de etil, lactat de butil, glicolat de etil, glicolat de alil; și amine cum ar fi: monoetanolamină, dietanolamină, trietanolamină, monoizopropanolamină; trietilentetra amină, 2-amino-2-metil-1,3-propandiol și altele asemenea. Dintre aceștia sunt preferați: polietilen-glicoli cu greutate moleculară mică, etilen-glicoli, polipropilen-glicoli cu greutate moleculară mică și în special, propilen-glicoli.

Conform cu un aspect al prezentei invenții, particulele sau dispersiile solide descrise, conform prezentei dezvăluiri nu conțin un agent plastifiant.

Dispersiile solide sau particulele definite conform cu prezenta invenție pot să fie formulate în formulări farmaceutice care cuprind o cantitate eficientă terapeutic de compus ARN-509. Deși, în primă instanță, s-au avut în vedere formulări farmaceutice destinate pentru administrare pe cale orală, cum ar fi tablete și capsule, dispersiile solide sau particulele definite conform cu prezenta invenție pot să fie, de asemenea, utilizate pentru a prepara formulări farmaceutice, de exemplu, destinate pentru administrare pe cale rectală. Formulările preferate sunt acelea care au fost adaptate pentru administrare pe cale orală sub formă de tabletă. Acestea pot să fie obținute conform cu tehnici convenționale de tabletare folosind ingrediente sau excipienți convenționale (purător acceptabil farmaceutic) și utilizând mașini

convenționale de tabletare. Pentru a facilita înghițirea unei astfel de formulări de către un mamifer, este avantajos să se confere formulărilor, în special tabletelor, o formă adecvată. Un înveliș filmat al tabletei poate să contribuie, în plus, la ușurința cu care aceasta poate să fie înghițită.

Formulările definite conform prezentei invenții, în special sub formă de tablete, pot să includă unul sau mai mulți excipienți convenționali (purător acceptabil farmaceutic), cum ar fi: agenți dezintegranti, agenți diluanți, umpluturi, agenți lianți, agenți de tamponare, agenți lubrifianti, agenți de glisare, agenți de îngroșare, agenți edulcoranți, agenți aromatizanți și coloranți. Mai mulți excipienți pot să aibă mai multe scopuri. De preferință, formulările definite conform prezentei invenții includ un agent dezintegrant, un agent diluant sau un agent de umplere, un agent lubrifiant și un agent de glisare.

Agenții dezintegranti adecvați sunt aceia care au un coeficient mare de expansiune. Exemple ale acestor agenți se referă la polimerii reticulați hidrofilii, insolubili sau slab solubili în apă, cum ar fi crospovidona (polivinilpirolidona reticulată) și croscarmeloza sodică (carboximetilceluloză sodică reticulată). Cantitatea de agent dezintegrant din tabletele definite conform prezentei invenții poate să varieze în mod convenabil de la aproximativ 3 până la aproximativ 15% (greutate/greutate) și, de preferință, a variat de la aproximativ 3 până la 7%, în special, este de aproximativ 5% (greutate/greutate). Deoarece agenții dezintegranti, prin natura lor, produc formulări cu eliberare susținută atunci când sunt folosiți în vrac, este avantajos să se dilueze cu o substanță inertă numită diluant sau umplutură.

O varietate de materiale pot să fie utilizate ca diluanți sau umpluturi. Exemple se referă la: lactoză monohidrat, lactoză anhidră, zaharoză, dextroză, manitol, sorbitol, amidon, celuloză (de exemplu celuloză microcristalină (Avicel™), celuloză microcristalină silicificată), fosfat de calciu dibazic dihidrat sau anhidru și altele cunoscute în stadiul tehnicii și amestecuri ale acestora (de exemplu, amestec uscat prin pulverizare de lactoză monohidrat (75%) cu celuloză microcristalină (25%) care este disponibil comercial sub marca înregistrată Microcelac™). În mod preferat s-a utilizat celuloza microcristalină și celuloza microcristalină silicificată. Cantitatea de diluant sau de umplutură din tablete poate să varieze, în mod convenabil, de la aproximativ 20% până la aproximativ 70% (greutate/greutate) și, de preferință, a variat de la aproximativ 55% până la aproximativ 60% (greutate/greutate).

Agenții lubrifianti și agenții de alunecare pot să fie folosiți la fabricarea anumitor forme de dozare și vor fi utilizați, de obicei, în cazul fabricării comprimatelor. Exemple de agenți lubrifianti și agenți de alunecare sunt uleiurile vegetale hidrogenate, de exemplu: uleiul de bumbac hidrogenat, stearatul de magneziu, acidul stearic, lauril sulfatul de sodiu, lauril sulfatul de magneziu, silice coloidală, silice coloidală anhidră talc, amestecurile acestora și altele cunoscute în stadiul tehnicii. Agenții lubrifianti care prezintă interes sunt: stearatul de magneziu și amestecurile de stearat de magneziu cu silice coloidală. Un agent lubrifiant preferat este stearatul de magneziu. Un agent de alunecare preferat este silicea coloidală anhidră.

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 special, în special, de la 1 până la 1,5% (greutate/greutate).

Agenții lubrifianti 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 special, de la 0,5 până la 1% (greutate/greutate).

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

Agenții aromatizanți sunt opționali în formulare și pot să fie selectați dintre: uleiuri aromatice sintetice și aromatice aromatizante sau uleiuri naturale, extracte din frunze de plante, de flori, de fructe și așa mai departe și combinații ale acestora. Acestea pot să includă ulei de scorțișoară, ulei wintergreen, uleiuri de mentă, ulei de dafin, ulei de anason, ulei de eucalipt, ulei de cimbru. De asemenea, drept arome sunt utile: vanilia, uleiul de citrice, care include: de lămâie, de portocală, de struguri, de lămâie verde și grapefruit și esențe de fructe, care includ esențe de: măr, banană, pere, piersici, căpșuni, zmeură, cireșe, prune, ananas, caise și așa mai departe, cantitatea de aromă poate să depindă de o serie de factori, care includ efectul organoleptic dorit. În general, aroma va fi prezentă într-o cantitate care variază de la aproximativ 0% la aproximativ 3% (g/g).

După cum este cunoscut în stadiul tehnicii, amestecurile pentru tablete pot să fie înainte de tabletare sub formă de granulate uscate sau granulate umede. Procedul de tabletare, în sine, este de altfel standard și ușor practicat prin formarea unei tablete din amestecul dorit sau din amestecul de ingrediente în forma adecvată folosind o presă de tablete convențională.

Tabletele, definite conform prezentei invenții, pot să cuprindă, în plus, un înveliș filmat, de exemplu, pentru a îmbunătăți gustul, pentru a furniza ușurință la înghițire și un aspect elegant. Multe materiale polimerice care sunt adecvate pentru realizarea învelișului filmat sunt cunoscute în stadiul tehnicii. Un material preferat pentru realizarea unui înveliș filmat este Opadry II 85F210036 Green. Alți polimeri de filmare adecvați, de asemenea, pot să fie utilizați și aceștia includ: 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 să cuprindă, în plus, un agent plastifiant (de exemplu, propilen-glicol) și opțional un pigment (de exemplu, dioxid de titan). Suspensia de acoperire filmată poate să conțină, de asemenea, talc ca anti-adeziv. În tabletele definite conform prezentei invenții, învelișul filmat, în termeni de greutate, de preferință, reprezintă aproximativ 3% (greutate/greutate) sau mai puțin din greutatea totală a comprimatului.

Formulările preferate sunt acelea în care greutatea particulelor sau a dispersiilor solide descrise, conform prezentei dezvăluiri, au variat 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 procedeu de preparare a dispersiilor solide, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, procedeu care cuprinde amestecul format din compuşii ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și HPMCAS și extrudarea numitului amestec la o temperatură cuprinsă între aproximativ 160°C și aproximativ 190°C.

Prezenta invenție se referă, în plus, la un procedeu de preparare a particulelor, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, procedeu care cuprinde amestecarea componentelor: compusul ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compusul HPMCAS, extrudarea numitului amestec la o temperatură cuprinsă în intervalul de la aproximativ 160°C până la aproximativ 190°C, măcinarea extrudatului și opțional cernerea particulelor.

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

Prezenta invenție se referă, în plus, la un procedeu de preparare a particulelor sau a dispersiilor solide, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, procedeu care cuprinde amestecarea, componentelor Compusul ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS, într-un solvent adecvat și uscarea prin pulverizare a numitului amestec. Conform cu un aspect, solventul adecvat este un amestec de diclormetan și metanol. Conform cu un aspect, solventul adecvat este un amestec de diclormetan și metanol în care raportul dintre diclormetan și metanol în amestec este de 4: 6 (greutate/greutate) sau 5: 5 (greutate/greutate), raportul 5: 5 (greutate/greutate) fiind preferat.

O formă cristalină preferată de compus ARN-509 destinat pentru prepararea dispersiilor solide sau a particulelor care s-au descris, conform prezentei dezvăluiri este Forma B, care este o formă cristalină anhidră (a se vedea în continuare și se face referire și la publicația cererii internațională WO2013/184681).

Un alt obiect de protecție al prezentei invenții este acela de a furniza un procedeu de preparare a unei formulări farmaceutice, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, în special sub forma unei tablete sau a unei capsule, procedeu caracterizat prin amestecarea unei cantități eficientă terapeutic dintr-o dispersie solidă sau din particule, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, cu un purtător acceptabil farmaceutic și comprimarea numitului amestec sub formă de tablete sau umplerea numitului amestec în capsule.

Mai mult, această invenție se referă la o dispersie solidă sau la particule, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, utilizate la prepararea unei formulări farmaceutice destinată pentru administrare, în special, pentru administrare pe cale orală, la un mamifer, în special la un pacient uman, care suferă de o boală sau de o afecțiune care sunt legate de receptorul androgenului (AR), în special, care suferă de cancer, mai special, de cancer de prostată, care include dar fără a se limita la: cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent la castrare metastatic naiv - de chimioterapie, cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cu risc ridicat, cancerul de prostată rezistent la castrare non-metastatic.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea unei dispersii solide sau a particulelor, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, pentru prepararea unei formulări farmaceutice destinată pentru administrare, în special, pentru administrare pe cale orală, la un mamifer, în special, la un pacient uman, care suferă de o boală sau afecțiune legate de un receptor de androgen (AR), în special, care suferă de cancer, mai special, de cancer de prostată, care include dar fără a se limita la cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic naiv - de chimioterapie, cancerul de prostată sensibil hormonal cu recidivă biochimică sau cu risc ridicat, cancerul de prostată rezistent - la castrare non-metastatic.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă de tratare a unei boli sau a unei afecțiuni legate de receptorul androgen (AR), în special, a cancerului, mai special, a cancerului de prostată, care include, dar nu se limitează la cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic naiv - de chimioterapie, cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cu risc ridicat sau cancerul de prostată rezistent - la castrare non-metastatic, la un mamifer, în special, la un pacient uman, care cuprinde administrarea, în special, administrarea pe cale orală, la numitul mamiferul, în special un pacient uman, a

unei cantități eficientă împotriva cancerului dintr-o formulare farmaceutică, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri.

Invenția se referă, în plus, dar nu este revendicată, utilizarea unei formulări farmaceutice, așa cum este specificat în prezenta dezvăluire, pentru fabricarea unui medicament destinat pentru tratamentul unei boli sau a unei afecțiuni legate de receptorul androgen (AR), și anume pentru tratamentul cancerului de prostată, care include dar fără a se limita la: cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic naiv - de chimioterapie, cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cu risc ridicat sau cancerul de prostată rezistent - la castrare non-metastatic. Sau, în mod alternativ, prezenta invenție se referă la o formulare farmaceutică, așa cum se specifică în prezenta dezvăluire pentru utilizare în tratamentul unei boli sau a unei afecțiuni legate de receptorul androgen (AR), și anume, în tratamentul cancerului de prostată, care include dar fără a se limita la cancerul de prostată rezistent - la castrare, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic, cancerul de prostată rezistent - la castrare metastatic naiv - de chimioterapie, cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală cu recidivă biochimică sau cu risc ridicat sau cancerul de prostată rezistent - la castrare non-metastatic.

Invenția se referă, de asemenea, la un kit/pachet farmaceutic adecvat pentru distribuire comercială, care nu este revendicat, kit/pachet care cuprinde un recipient, o formulare farmaceutică, așa cum este descris conform prezentei dezvăluiri, și asociat numitului kit/pachet prospectul respectiv.

Termenul "aproximativ" așa cum este utilizat în prezenta dezvăluire în legătură cu o valoare numerică este menit să aibă semnificația sa obișnuită în contextul valorii numerice. Dacă este necesar, termenul "aproximativ" poate să fie înlocuit cu valoarea numerică $\pm 10\%$, sau $\pm 5\%$, sau $\pm 2\%$, sau $\pm 1\%$. Toate documentele care sunt citate în prezenta dezvăluire sunt încorporate în întregime drept referințe bibliografice.

Următoarele exemple sunt destinate să ilustreze prezenta invenție.

Exemplul 1: Forme ale compusului ARN-509

Pentru prepararea diferitelor forme (cristaline) ale compusului ARN-509, se face referire la publicația cererii internațională WO2013/184681. Diferite forme (cristaline sau amorfe) ale compusului ARN-509 pot să fie utilizate pentru a prepara dispersiile solide, particulele sau formulările care sunt definite conform prezentei invenții.

O formă preferată a compusului ARN-509 destinată pentru utilizare la prepararea unei dispersii solide, a unei particule sau a unei formulări conform prezentei invenții este Forma B a compusului ARN-509, care este un cristal anhidru. Aceasta a fost preparată prin suspendarea Formei A a compusului ARN-509 (se face trimitere la publicația cererii internațională WO2013/184681, inclusiv pentru datele referitoare la difracție) în apă USP și încălzirea suspensiei la temperatura de $55 \pm 5^\circ\text{C}$, menținându-se suspensie la numita temperatură timp de cel puțin 24 de ore, urmată de răcirea suspensiei la temperatura de $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Suspensia rezultată s-a filtrat și turta umedă s-a spălat o dată cu apă USP. Turta umedă s-a descărcat de pe filtru și s-a uscat sub vid pentru a obține forma B a compusului ARN-509. Se face trimitere și la Exemplul 2 care este descris mai jos.

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

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

Exemplul 2

Caracterizarea Formei B a compusului ARN-509

Difracția cu raze X (XRD) pe pulbere

Analizele de difracție cu raze X (XRPD) s-au efectuat pe un difractometru PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Instrumentul este echipat cu un tub cu raze X Cu LFF.

Compusul s-a împrăștiat pe un suport de probă de fond zero.

PARAMETRII INSTRUMENTULUI

tensiunea generatorului:	45 kV
amperajul generatorului:	40 mA
geometrie:	Bragg-Brentano
nivel/stadiu:	nivel spinner

CONDIȚII DE MĂSURARE

mod de scanare:	continuu
interval de scanare:	de la 3 până la $50^\circ 2\theta$

dimensiunea pasului:	0.02°/pas		
timp de numărare:	30 sec/pas		
timp de revoluție spinner:	1 sec		
tip de radiație:	CuK α		
Traseul fasciculului incident		Traseul fasciculului difractat	
program fantă de divergență:	15 mm	scut anti-difuzie lung:	+
fanta Soller:	0,04 rad	fanta Soller:	0,04 rad
mască cu fascicul:	15 mm	filtru Ni:	+
fanta anti-difuzie:	1°	detector:	X'Celerator
lamă fascicul (beam knife):	+		

Modelul de difracție pe pulbere cu raze X al formei B a compusului ARN-509 prezintă vârfuri de difracție fără prezența unui halou, ceea ce indică faptul că acest compus este prezent fiind un produs cristalin. Modelul XRD al Formei B a compusului ARN-509 este prezentat în Figura 1.

5 **Spectrometrie în infraroșu (Micro ATR-IR)**

Probele s-au analizat 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 luminos:	Ge pe KBr
accesoriu micro ATR:	Harrick Split Pea cu cristal de Si

Spectrul Formei B a compusului ARN-509 este prezentat în Figura 2.

Calorimetria de scanare diferențială (DSC)

- 10 Compusul s-a transferat într-o tavă de probă standard din aluminiu a aparatului TA-Instrument. Tava de probă s-a închis cu capacul corespunzător și curba DSC s-a înregistrat pe un aparat TA-Instruments Q1000 MTDSC echipat cu o unitate de răcire RCS, utilizând următorii parametri:

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

Curba DSC a Formei B a compusului ARN-509 a indicat temperatura de topire a produsului la 194,9°C, cu o căldură de fuziune de 73J/g. Vezi Figura 3.

- 15 **Exemplul 3.1: Prepararea unei dispersii solide de compus ARN-509: Eudragit® L-100-55 și HPMCAS LG 1: 1,5: 1.5**

ARN-509	250,0 mg
Eudragit® L-100-55	375,0 mg
HPMCAS LG	375,0 mg
Diclorometan, ^a	9500,0 mg
Metanol ^a	9500,0 mg
^a Eliminat în timpul procesării	

- 20 (cantitățile care s-au raportat corespund pentru 1 g de SDP (produs uscat prin pulverizare)

Diclorometanul și metanolul s-au transferat într-un recipient adecvat și s-a început agitarea. Sub agitare continuă, s-a adăugat o cantitate de compus ARN 509 Forma B peste amestecul de solvent și s-a agitat până la dizolvare. S-a adăugat peste amestec o cantitate de Eudragit® L 100-55 și s-a agitat. S-a adăugat peste amestec o cantitate de compus HPMCAS LG și amestecul complet s-a agitat peste noapte.

Atunci când ingredientele au fost complet amestecate, amestecul s-a uscat prin pulverizare folosind un uscător prin pulverizare adecvat, de exemplu: un mini uscător cu pulverizare Buchi având următorii parametri: viteza de pulverizare cuprinsă în intervalul de la 7,3 până la 7,5 grame/minut, temperatura de ieșire cuprinsă în intervalul de la 40°C până la 42°C și temperatura condensatorului cuprinsă în intervalul de la -19°C până la -20°C. Produsul uscat prin pulverizare (SDP) a fost uscat într-un uscător adecvat, de exemplu: un uscător cu tavă folosind vid, flux de azot și o temperatură de uscare de 40°C.

Conform cu un mod analog, descris în Exemplul 3.1, s-au preparat următoarele produse uscate prin pulverizare:

SDP formată din compușii ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 0,75: 2,25 (spray uscat dintr-un amestec format din diclorometan/metanol 40/60)

SDP formată din compușii ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 2,25: 0,75 (spray uscat dintr-un amestec format din diclorometan/metanol 50/50)

Exemplul 3.2: Prepararea tabletelor care cuprind o dispersie solidă formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 1.5: 1.5

Pulbere uscată prin pulverizare de 3,1 (SDP)	240,0 mg
Silice coloidală anhidră	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicificată	412,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 comprimat)	

SDP, parte (2955/4124) din celuloză microcristalină silicificată, parte (10/13) din silice coloidală anhidră și parte (1/2) din croscarmeloză sodică s-a cernut (950 μm) și s-au amestecat formând un amestec omogen folosind un amestecător adecvat. S-a obținut un produs granulat uscat utilizând o tehnică adecvată de compactare. Restul de celuloză microcristalină silicificată (1169/4124), siliciu coloidal anhidru (3/13) și croscarmeloză sodică (1/2) s-au cernut și s-au adăugat peste produsul granulat uscat și s-au amestecat în continuare folosind un amestecător adecvat. Stearatul de magneziu s-a cernut și s-a adăugat peste amestec și s-a amestecat în continuare folosind un amestecător adecvat. Amestecul care s-a obținut s-a comprimat sub formă de tablete folosind o presă de comprimare cu excentric.

Conform cu modul analog, așa cum s-a descris în Exemplul 3.2, s-au preparate următoarele tablete 3.3 și 3.4:

Tableta 3.3

SDP formată din ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 0.75: 2.25	240,0 mg
Silice coloidală anhidră	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicificată	412,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 comprimat)	

Tableta 3.4

SDP formată din compușii ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 2.25: 0.75	240,0 mg
Silice coloidală anhidră	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicificată	412,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 comprimat)	

Exemplul 4.1: Prepararea unei dispersii solide formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 1,5: 1,5 prin extrudarea produsului topit la cald (HME)

ARN-509	250,0 mg
Eudragit® L-100-55	375,0 mg
HPMCAS LG	375,0 mg

5

(cantitățile care s-au raportat corespund pentru 1 g de produs HME)

Intr-un recipient adecvat s-au amestecat ingredientele: HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 și ARN-509 Forma B, folosind un amestecător adecvat. Extrudarea produsului topit la cald s-a realizat folosind un extruder adecvat, la temperatura maximă de 165°C, viteza melcului fiind de 80 rotații per minut. Extrudatul topit la cald s-a colectat și s-a măcinat folosind o moară adecvată. Extrudatul topit la cald, s-a măcinat, s-a cernut folosind o sită adecvată.

10

Exemplul 4.2: Prepararea tabletelor care conțin o dispersie solidă formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 1,5: 1,5

Pulbere HME de 4.1	240,0 mg
Silice coloidală anhidră	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicificată	412,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 comprimat)	

15

Celuloza microcristalină silicificată, croscarmeloza sodică, silica coloidală anhidră și extrudatul topit la cald s-au cernut (950 μm) și s-au amestecat până s-a obținut un amestec omogen folosind un amestecător adecvat. Stearatul de magneziu s-a cernut și s-a adăugat peste amestec și s-a continuat amestecarea folosind un amestecător adecvat. Amestecul care s-a obținut s-a comprimat sub formă de tablete folosind o presă de comprimare cu excentric.

20

Exemplul 5.1: Prepararea unei dispersii solide formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 0,75: 2,25 prin extrudarea produsului topit la cald (HME)

ARN-509	250,0 mg
Eudragit® L-100-55	187,5 mg
HPMCAS LG	562,5 mg

25

(cantitățile care s-au raportat sunt corespunzătoare pentru 1 g de produs HME)

Intr-un recipient adecvat s-au amestecat ingredientele HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 și ARN-509 Forma B folosind un amestecător adecvat. Extrudarea produsului topit la cald s-a realizat folosind un extruder adecvat, temperatura maximă 170°C, viteza melcului fiind de 80 rotații per minut. Extrudatul topit la cald care s-a obținut s-a colectat și s-a măcinat folosind o moară adecvată. Extrudatul topit la cald care s-a obținut, s-a măcinat și s-a cernut folosind o sită adecvată.

30

Exemplul 5.2: Prepararea tabletelor care cuprind o dispersie solidă formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 0,75: 2,25

Pulbere HME de 5.1	240,0 mg
Silice coloidală anhidră	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicificată	412,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 comprimat)	

Celuloza microcristalină silicificată, croscarmeloza sodică, silicea coloidală anhidră și extrudatul topit la cald s-au cernut (950 µm) și s-au amestecat până când s-a obținut un amestec omogen folosind un amestecător adecvat. Stearatul de magneziu s-a cernut și s-a adăugat peste amestec și s-a obținut amestecarea folosind un amestecător adecvat. Amestecul care s-a obținut s-a comprimat sub formă de tablete folosind o presă de comprimare cu excentric.

Exemplul 6.1: Prepararea unei dispersii solide formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 2,25: 0,75 prin extrudarea produsului topit la cald (HME)

ARN-509	250,0 mg
Eudragit® L-100-55	562,5 mg
HPMCAS LG	187,5 mg

10 (cantitățile care s-au raportat corespund pentru 1 g de produs HME)

Intr-un recipient adecvat s-au amestecat ingredientele HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 și ARN-509 Forma B folosind un amestecător adecvat. Extrudarea produsului topit la cald s-a realizat folosind un extruder adecvat, la temperatura maximă de 165°C, viteza melcului fiind de 80 rotații per minut. Extrudatul topit la cald care s-a obținut s-a colectat și s-a măcinat folosind o moară adecvată.

15 Extrudatul topit la cald care s-a obținut, s-a măcinat, s-a cernut folosind o sită adecvată.

Exemplul 6.2: Prepararea tabletelor care conțin o dispersie solidă formată din ARN-509, EUDRAGIT® L 100-55 și HPMCAS LG: 1: 2,25: 0,75

Pulbere HME de 6.1	240,0 mg
Silice coloidală anhidră	9,1 mg
Croscarmeloză sodică	35,0 mg
Celuloză microcristalină silicificată	412,4 mg
Stearat de magneziu	3,5 mg
(cantități pentru 1 comprimat)	

20 Celuloza microcristalină silicificată, croscarmeloza sodică, silice coloidală anhidră și extrudatul topit la cald s-au cernut (950 µm) și s-au amestecat până când s-a obținut un amestec omogen folosind un amestecător adecvat. Stearatul de magneziu s-a cernut și s-a adăugat peste amestec și s-a obținut amestecarea folosind un amestecător adecvat. Amestecul care s-a obținut s-a comprimat sub formă de tablete folosind o presă de comprimare cu excentric.

25 Exemplul 7: Studiu dizolvării *in vitro*

Metoda dizolvării

Comprimatele s-au adus în 300 ml de SGFsp (fluid pepsină sinusoidală gastrică simulată) timp de 15 minute, paleta, 100 rotații per minut, apoi s-au adus în 900 ml de FaSSIF (lichid intestinal simulat în stare de repaus), paletă, 100 rotații per minut. Procentul (%) de compus ARN-509 care s-a dizolvat s-a măsurat conform cu metoda de detectare UHPLC-UV la lungimea de undă de 242 nm.

30 Doza care s-a utilizat per recipient/vas a fost de 120 mg. S-au utilizat tablete de 60 mg. Cate două tablete per recipient/vas.

Rezultate (exprimate în: % produs dizolvat în funcție de timp (minute)).

Timp (minute)	5	14	20	25	35	45	60	75	105	135	285
Tablete din Ex 3.2	4,3	6,9	67,3	73,5	73,6	73,0	71,4	71,7	68,4	66,5	63,7
	4,4	6,9	65,6	69,8	70,5	69,4	68,4	66,9	65,0	63,4	56,9
Tablete 3.3	4,3	6,2	54,1	64,4	66,6	66,9	66,4	66,9	62,4	64,0	61,7
	4,1	6,4	54,9	62,0	59,8	64,5	59,7	63,3	63,2	61,9	58,8
Tablete 3.4	4,6	7,1	77,1	77,5	75,9	72,5	69,1	64,2	65,2	61,0	57,1
	4,6	7,2	75,5	77,4	75,3	72,7	66,7	66,4	64,2	59,9	44,2
Tablete din Ex 4.2	3,1	4,7	78,4	88,7	86,8	85,7	84,5	73,7	37,6	24,3	19,5
	3,2	4,8	78,3	88,0	83,8	85,9	84,2	62,2	29,0	22,7	18,9

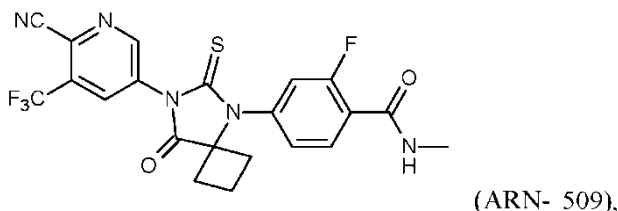
Timp (minute)	5	14	20	25	35	45	60	75	105	135	285
Tablete din Ex 5.2	3,5	5,3	61,7	77,9	80,3	80,4	79,0	76,4	75,5	75,0	59,2
	3,3	5,4	66,7	79,0	81,3	79,8	77,5	78,0	74,3	71,8	57,4
Tablete din Ex 6.2	2,2	3,4	76,7	85,2	85,1	78,5	49,8	21,4	17,7	17,1	15,7

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2013/152342
- WO-A1-2015/118015

(57) Revendicări:

1. O dispersie solidă care cuprinde:



copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS.

2. Dispersie solidă conform revendicării 1, în care dispersia este formată din compusul ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compus HPMCAS.

3. Dispersie solidă conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii compusul ARN-509 și copolimerul poli(met)acrilat și compusul HPMCAS în dispersia solidă este cuprins în intervalul de la 1: 1 până la 1: 5.

4. Dispersie solidă conform revendicării 3, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii compusul ARN-509 și copolimerul poli(met)acrilat și compusul HPMCAS în dispersia solidă este 1: 3.

5. Dispersie solidă conform revendicării 3, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii compusul ARN-509 și copolimerul poli(met)acrilat și compusul HPMCAS în dispersia solidă este 1: 2.

6. Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările precedente în care raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimerului poli(met) acrilat și compusul HPMCAS în dispersia solidă a variat de la 5:95 până la 95: 5.

7. Dispersie solidă conform revendicării 6, în care raportul în greutate/greutate dintre compușii copolimerul poli(met) acrilat și compusul HPMCAS în dispersia solidă a variat de la 25:75 până la 75:25.

8. Dispersie solidă conform revendicării 7, în care raportul în greutate/greutate al copolimerului poli(met) acrilat și compusul HPMCAS în dispersia solidă este de 50:50.

9. Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările precedente în care compusul ARN-509 este prezent sub formă amorfă.

10. Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările precedente în care dispersia este sub formă de soluție solidă.

11. Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările precedente în care copolimerul poli(met) acrilat este poli(acid metacrilic-co-etil acrilat) 1: 1.

- 12.** Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările precedente în care compusul HPMCAS este HPMCAS LG (clasă granulară).
- 13.** Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările precedente, dispersie care poate să fie obținută prin uscare prin pulverizare.
- 14.** Dispersie solidă conform cu oricare una dintre revendicările de la 1 până la 12, care poate să fie obținută prin extrudarea produsului topit la cald.
- 15.** Particulă care constă dintr-o dispersie solidă așa cum este definită în oricare una dintre revendicările precedente.
- 16.** Particulă care cuprinde o dispersie solidă așa cum este definită în oricare dintre revendicările de la 1 până la 14.
- 17.** Formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o dispersie solidă așa cum este definită în oricare una dintre revendicările de la 1 până la 14.
- 18.** Formulare farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o particulă așa cum este definită în revendicarea 15 sau revendicarea 16.
- 19.** Formulare conform revendicării 17 sau revendicării 18 în care formularea cuprinde 60 mg de compus ARN-509.
- 20.** Formulare conform revendicării 17 sau revendicării 18 în care formularea cuprinde 120 mg de compus ARN-509.
- 21.** Formulare conform revendicării 17 sau revendicării 18 în care formularea cuprinde 240 mg de compus ARN-509.
- 22.** Formulare conform cu oricare una dintre revendicările de la 17 până la 21, în care greutatea dispersiei solide a variat de la 20 până la 40% din greutatea totală a formulării.
- 23.** Formulare conform cu oricare una dintre revendicările de la 17 până la 22, în care formularea este o tabletă.
- 24.** Formulare conform revendicării 23, care este adecvată pentru administrare pe cale orală.
- 25.** Procedu de preparare a dispersiei solide așa cum este definită în revendicarea 13, procedu care cuprinde etapele de amestecare a ingredientelor compusul ARN-509, copolimerul poli(met)acrilat și compusul HPMCAS într-un solvent adecvat și uscarea prin pulverizare a numitului amestec.
- 26.** Procedu conform revendicării 25, în care solventul adecvat este un amestec de diclormetan și metanol.
- 27.** Procedu conform revendicării 26, în care raportul în greutate/greutate dintre diclormetan și metanol în amestec este de 50:50.
- 28.** Formulare farmaceutică așa cum este definită în oricare una dintre revendicările de la 17 până la 24 destinată pentru utilizare în tratamentul cancerului de prostată.
- 29.** Formulare farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 28, în care formularea este destinată pentru administrare pe cale orală.
- 30.** Combinație între o formulare farmaceutică așa cum este definită în oricare una dintre revendicările de la 17 până a 24 și un alt agent anticanceros.

31. Combinația conform revendicării 30 în care celălalt agent anticanceros este un inhibitor al biosintezei de androgeni.

32. Combinație conform revendicării 30 în care celălalt agent anticanceros este acetat de abirateronă.

33. Combinația conform cu oricare una dintre revendicările de la 30 până la 32 care cuprinde în plus prednison.

Figura 1. Modele de Difractie XRD pe Pulbere

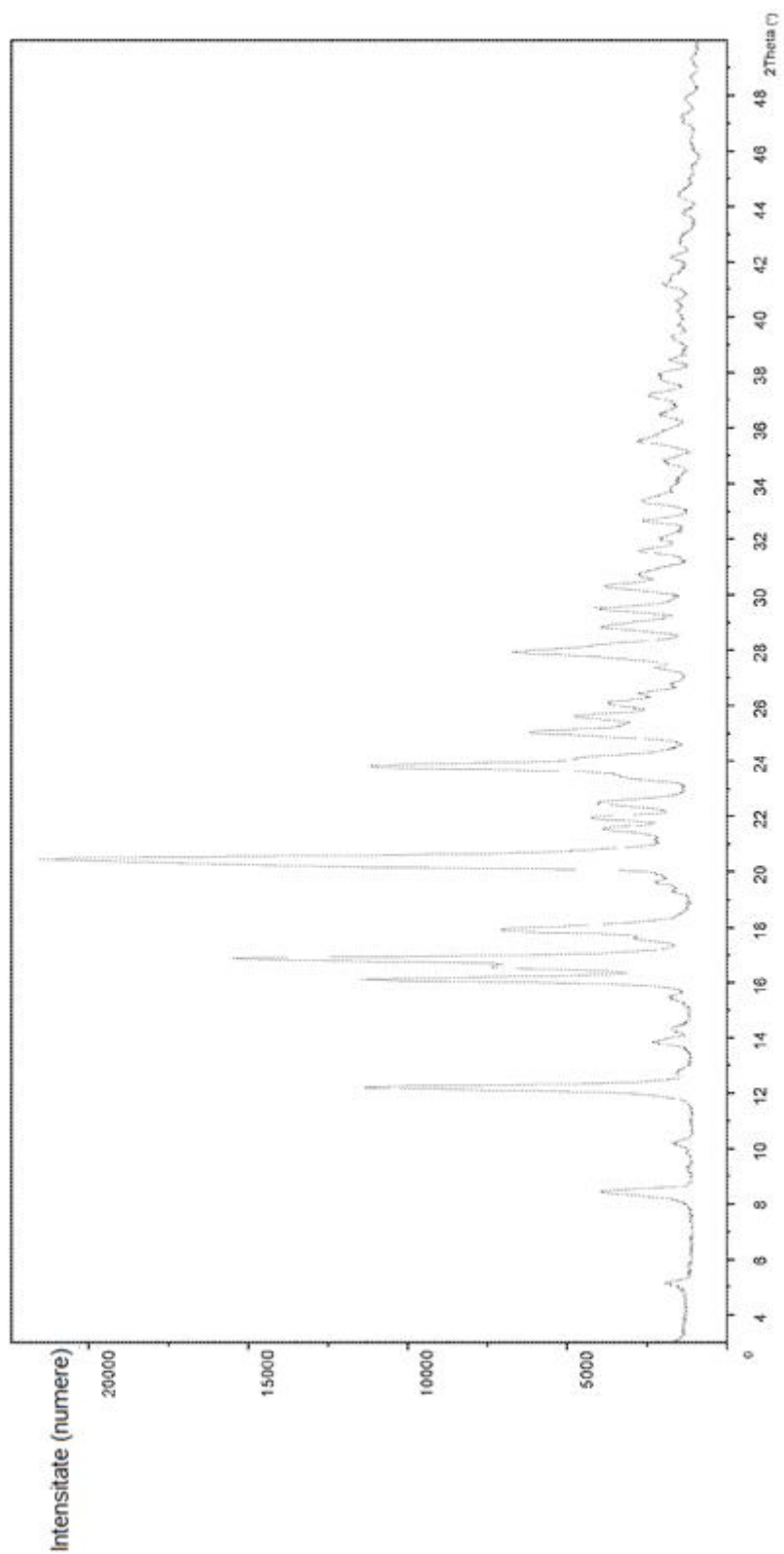


Figura 2: Spectrometrie în Infraroși (microATR) a ARN-509 Forma B

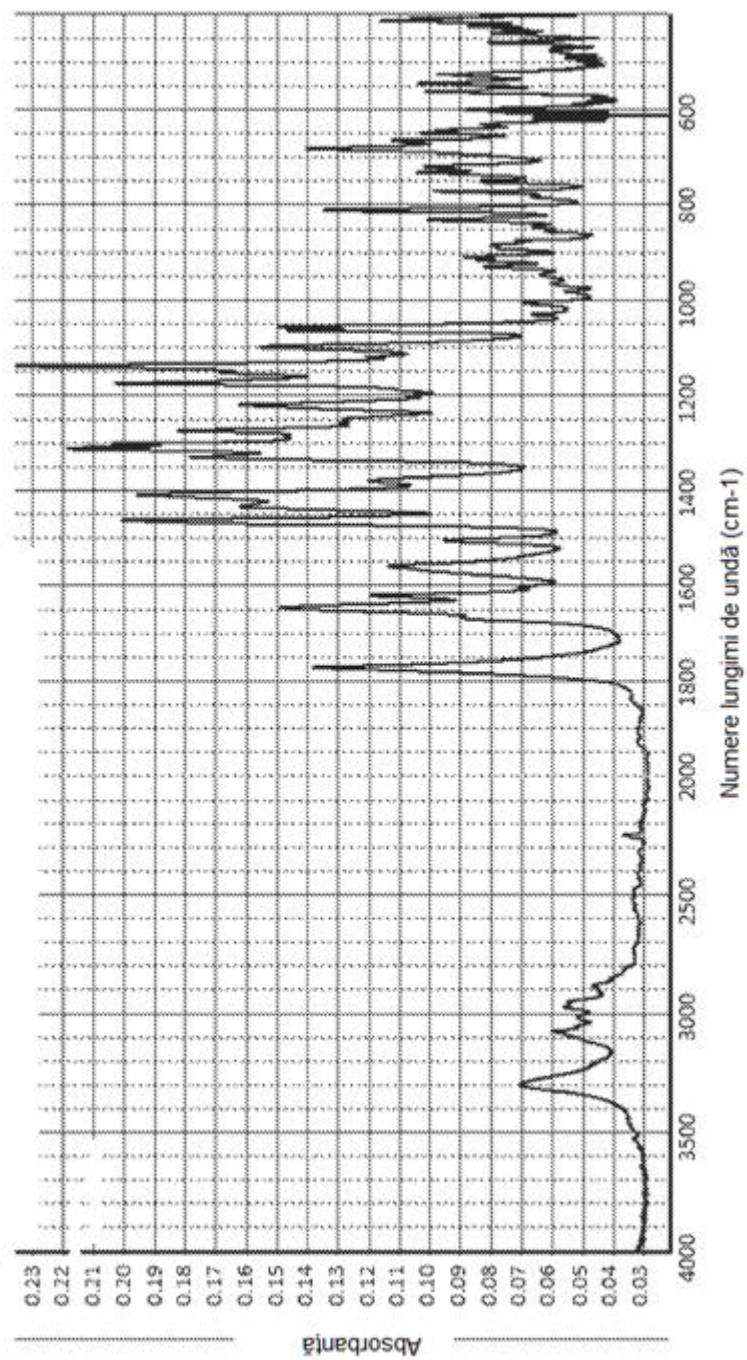


Figura 3: Calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a ARN-509 Forma B

