

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033374**

(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К  
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении  
**Версия исправления: 1 (W1 B1)**  
**исправления в формуле: п.1**

(51) Int. Cl. **C07D 233/86** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(48) Дата публикации исправления  
**2019.12.18, Бюллетень №12'2019**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.10.31**

(21) Номер заявки  
**201500314**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.09.11**

---

**(54) ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ  
ЭНЗАЛУТАМИД, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ**

---

(31) **61/699,351**

(56) **US-A1-2007004753**  
**WO-A2-03063821**

(32) **2012.09.11**

(33) **US**

(43) **2015.12.30**

(86) **PCT/US2013/059223**

(87) **WO 2014/043208 2014.03.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**МЕДИВЕЙШН ПРОСТЕЙТ**  
**ТЕРАПЬЮТИКС ЛЛК (US);**  
**АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Лоренц Дуглас Алан, Конагурту**  
**Санджей, Вальд Ренди Дж., Эверетт**  
**Джейсон А., Матц Шейла (US),**  
**Такаиси Юуки, Сакаи Тосиро,**  
**Ириэ Рёусуке, Оба Синсуке, Тойота**  
**Хируясу, Нисимура Кодси, Канбаяси**  
**Атсюси (JP)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) В описании представлены лекарственные формы энзалутамида и их применение для лечения гиперпролиферативных заболеваний.

**B9**

**033374**

**033374**

**B9**

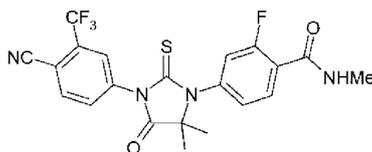
### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается твердых лекарственных форм энзалутамида. В частности, изобретение касается твердых форм, содержащих аморфный энзалутамид, а также фармацевтических композиций, включающих твердые дисперсии, содержащие энзалутамид и по меньшей мере один полимер. Кроме того, изобретение касается способов получения таких лекарственных форм и композиций, а также их применения.

### Предшествующий уровень техники

Энзалутамид является ингибитором сигнализации через андрогенные рецепторы. Его химическое название: 4-{3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-сульфанилденимидазолидин-1-ил}-2-фтор-N-метилбензамид.

Структурная формула:



Энзалутамид применяется в качестве средства для лечения устойчивого к кастрации рака простаты. Например, см. US 7709517. Энзалутамид поступает в продажу в виде мягких капсул (торговая марка "XTANDI®"), заполненных жидкостью, содержащей 40 мг энзалутамида в одной капсуле и фармацевтические наполнители. Суточная доза составляет 160 мг, поэтому пациентам нужно принимать по четыре капсулы в день. Подходящей альтернативой мягким капсулам, среди прочего, вполне могли бы служить соответствующие таблетки подходящего размера, содержащие заданное количество энзалутамида и обладающие хорошей растворимостью и/или стабильностью при растворении и всасываемостью.

В патентной литературе приводятся труднорастворимые соединения, удерживаемые в виде твердой дисперсии на гелеобразующем водорастворимом полимере типа гидроксипропилметилцеллюлозы или гидроксипропилцеллюлозы, при этом композиция содержит солевое вещество для улучшения времени распада, профиля растворения и пр. Например, см. US 2002/0031547. Также сообщалось о применении ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в фармацевтической композиции, содержащей труднорастворимое соединение, полученной предпочтительно методом распылительной сушки, для улучшения растворимости в воде и/или биодоступности. Например, см. US 2002/0009494. Однако комбинирование препаратов с солюбилизующими полимерами не всегда улучшает биодоступность у препаратов с низкой растворимостью. Солюбилизация конкретного препарата зависит от его химической структуры и физических свойств; поэтому не всегда можно предсказать, будет ли данный полимер солюбилизировать конкретный препарат. Зачастую бывает трудно и нужно много времени, чтобы выбрать полимеры, дающие улучшение солюбилизации, потому что взаимодействие препаратов с полимерами плохо изучено. Например, добавление полимеров может фактически только ускорить растворение препарата, но не обеспечить повышение концентрации.

### Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, включающей твердую дисперсию, содержащую энзалутамид и полимер, в которой энзалутамид находится в аморфном состоянии и в которой полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы.

Предпочтительно полимер в твердой фармацевтической композиции представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, и количество полимера составляет от 0,5 до 7 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида. Более предпочтительно количество полимера составляет от 0,5 до 3 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида или от 3 до 5 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида. Например, количество полимера может составлять 3 мас.ч. на 1 мас.ч., энзалутамида или 5 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, полученной способом, включающим:

(1) растворение и/или суспендирование соединения энзалутамида и описанного выше полимера в фармацевтически приемлемом растворителе;

(2) удаление растворителя посредством сушки распылением с получением твердой дисперсии.

Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно представлена в форме таблетки, и полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с гиперпролиферативным заболеванием, включающему введение пациенту твердой фармацевтической композиции по изобретению. Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из доброкачественной гиперплазии простаты, рака простаты, рака молочной железы и рака яичников; более предпочтительно гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак простаты, который выбран из устойчивого к гормонам рака простаты и чувствительного к гормонам рака простаты.

### Краткое описание фигур

Фиг. 1. Дифрактограммы PXRD аморфного энзалутамида, трех высушенных распылением дисперсий энзалутамида с повышающими концентрацию полимерами и кристаллического энзалутамида. См. пример 3.

Фиг. 2. Снимки сканирующей электронной микроскопии (SEM) аморфного энзалутамида (100% сушка распылением) и высушенных распылением дисперсий (SDD), содержащих энзалутамид и НРМСАС или РVPVA. До (изначально) и после 1-дневного воздействия при 50°C и 75% относительной влажности. См. пример 6.

Фиг. 3. Профиль растворения твердых дисперсий, полученных по методике из примера 17 (1:3), 18 (1:2), 19 (1:1,5), 20 (1:1), 21 (1:0,67) и 22 (1:5) в примере 25.

Фиг. 4. Профиль растворения таблеток, полученных по методике из примера 16 (1:3), 18 (1:2) и 21 (1:0,67) в примере 25.

Фиг. 5. Профиль растворения исходных таблеток, полученных в примере 17, и таблеток, хранившихся при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца в примере 26.

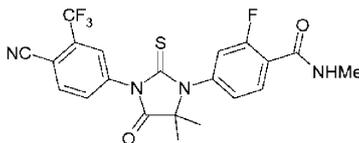
Фиг. 6. Рентгеновские дифрактограммы твердых дисперсий, полученных в примерах 16 (1:3), 18 (1:2), 22 (1:5) и 23 (1:3), и кристаллической субстанции препарата, полученные при измерении их сразу же после получения.

Фиг. 7. Рентгеновские дифрактограммы твердой дисперсии, полученной в примере 17 и хранившейся при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца в примере 26.

### Подробное описание изобретения

Энзалутамид является ингибитором сигнализации через андрогенные рецепторы. Его химическое название: 4-{3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-сульфанилиденимидазолдин-1-ил}-2-фтор-N-метилбензамид.

Структурная формула:



Энзалутамид применяется в качестве средства для лечения устойчивого к кастрации рака простаты у тех, кто получал лечение доцетакселем; энзалутамид также предлагался для лечения рака молочной железы, рака простаты, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака яичников; например, см. US 7709517.

Настоящим изобретением предусмотрены твердые дисперсии, обладающие такими свойствами, как улучшение растворимости и всасываемости энзалутамида, и фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии, которые обладают стабильностью при растворении.

Кроме того, настоящим изобретением предусмотрен способ получения фармацевтических композиций, обладающих стабильностью при растворении энзалутамида.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрены (1) фармацевтические композиции, которые улучшают растворимость и всасывание энзалутамида, (2) фармацевтические композиции, которые обладают свойствами быстрой распадаемости и диспергируемости энзалутамида при использовании данных фармацевтических композиций (таблетки и пр.), и (3) способ получения фармацевтических композиций, обладающих данным эффектом.

Эти лекарственные формы обеспечивают необычайно большое повышение водной концентрации в среде применения. Эти композиции также обеспечивают возможность введения всей суточной терапевтической дозы энзалутамида в одной дозовой единице за счет улучшения пероральной биодоступности препарата.

Аморфный энзалутамид.

В некоторых воплощениях энзалутамид является аморфным (т.е. не в кристаллическом состоянии). Аморфный энзалутамид растворяется быстрее и в большей степени, чем кристаллический энзалутамид в водной среде применения типа водной среды растворения при испытании на растворимость *in vitro* (например, в солевом растворе с фосфатным буфером или в искусственной жидкости двенадцатиперстной кишки натощак или в искусственной жидкости желудка) либо среды желудка или тонкой кишки *in vivo*. Такое повышение растворимости приводит к повышению пероральной биодоступности энзалутамида по сравнению с кристаллическим препаратом. Примером кристаллической формы энзалутамида является форма А, которая характеризуется рентгеновской дифрактограммой порошка, приведенной как "Сыпучий кристаллический препарат" на фиг 1.

В некоторых воплощениях энзалутамид более чем на 80% аморфен (т.е. содержит менее 20% кристаллического энзалутамида). В некоторых воплощениях энзалутамид более чем на 90% аморфен (т.е. содержит менее 10% кристаллического энзалутамида). В некоторых воплощениях энзалутамид более чем на 95% аморфен (т.е. содержит менее 5% кристаллического энзалутамида). В некоторых воплощениях

энзалутамид совсем не проявляет кристаллической природы при измерении методом порошковой рентгеновской дифракции, малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, методом  $^{13}\text{C}$ -ЯМР или  $^{19}\text{F}$ -ЯМР.

Аморфный энзалутамид может быть получен любым известным способом, в том числе сушкой распылением, горячей экструзией расплава и осаждением из раствора при добавлении нерастворителя.

#### **Фармацевтические композиции**

Точное количество (эффективная доза) энзалутамида варьируется от субъекта к субъекту в зависимости, к примеру, от вида, возраста, веса и общего или клинического состояния субъекта, степени тяжести или механизма подлежащего лечению заболевания, конкретного вещества или носителя, способа и схемы введения и др.

Конкретный способ введения и дозировка выбираются лечащим врачом с учетом особенностей конкретного случая (например, субъекта, заболевания, степени заболевания и того, будет ли лечение профилактическим). Лечение может включать введение доз соединения один или несколько раз в день на протяжении от нескольких дней до нескольких месяцев или даже лет.

Однако в общем случае подходящая доза будет в пределах от 0,001 до 100 мг/кг, например, от 0,01 до 100 мг/кг массы тела в день, как-то свыше 0,1 мг на 1 кг или в пределах от 1 до 10 мг на 1 кг массы тела получателя в день. Например, подходящая доза может составлять 1, 10 или 50 мг/кг массы тела в день.

Энзалутамид удобно вводить в стандартной дозовой форме, например, содержащей от 0,05 до 10000 мг, от 0,5 до 10000 мг, от 5 до 1000 мг, от 10 до 200 мг или от 40 до 160 мг энзалутамида на 1 стандартную дозовую форму.

Для удобства энзалутамид может быть представлен в виде единичной дозы или в виде дробных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более дробных доз в сутки. Сами дробные дозы могут дополнительно разделяться, например, на несколько дискретных введений с нечеткими промежутками типа многократных ингаляций из инсуффлятора.

В некоторых воплощениях композиции содержат аморфный энзалутамид и повышающий концентрацию полимер. В некоторых воплощениях композиции содержат аморфный энзалутамид и более чем один повышающий концентрацию полимер.

Аморфный энзалутамид и повышающий концентрацию полимер могут физически смешиваться, т.е. эти два материала в виде отдельных порошков можно смешивать методами, известными в области фармацевтики, включая сухое перемешивание, сухую грануляцию и мокрую грануляцию.

В некоторых воплощениях композиции содержат твердые аморфные дисперсии энзалутамида и повышающего концентрацию полимера. В некоторых воплощениях по крайней мере большая часть энзалутамида в композиции является аморфной. В настоящем изобретении термин "большая часть" энзалутамида означает, что по меньшей мере 60% энзалутамида в композиции находится в аморфном виде, а не в кристаллическом виде. В некоторых воплощениях энзалутамид в дисперсии практически является аморфным. В настоящем изобретении термин "практически аморфный" означает, что количество энзалутамида в кристаллической форме не превышает 20%. В некоторых воплощениях энзалутамид в дисперсии "почти полностью аморфный", это означает, что количество энзалутамида в кристаллической форме не превышает 10%. Количество кристаллического энзалутамида может быть измерено методом порошковой рентгеновской дифракции, малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), твердофазного  $^{19}\text{F}$ -ЯМР, твердофазного  $^{13}\text{C}$ -ЯМР или любым другим стандартным методом количественного измерения.

Композиции могут содержать от 1 до 80 мас.% энзалутамида в зависимости от дозы препарата и эффективности повышающего концентрацию полимера. Повышение концентрации и относительной биодоступности водного энзалутамида, как правило, лучше всего при низких уровнях энзалутамида в дисперсии, как правило, менее 75 мас.%. В некоторых воплощениях дисперсии содержат более 20 и менее 75 мас.% энзалутамида. В некоторых воплощениях дисперсии содержат более 25 и менее 75 мас.% энзалутамида. В некоторых воплощениях дисперсии содержат более 50 и менее 70 мас.% энзалутамида.

Аморфный энзалутамид в твердой аморфной дисперсии может существовать в виде чистой фазы, в виде твердого раствора энзалутамида, равномерно распределенного по всему полимеру, или любой комбинации этих состояний или состояний, промежуточных между ними.

В некоторых воплощениях дисперсия является практически однородной, так что аморфный энзалутамид диспергирован в полимере настолько гомогенно, насколько это возможно. "Практически однородный" означает, что доля энзалутамида, присутствующего в относительно чисто аморфных доменах в твердой дисперсии, сравнительно небольшая, порядка менее 20%, а в некоторых воплощениях и менее 10% от общего количества энзалутамида.

В некоторых воплощениях твердая аморфная дисперсия может содержать некоторое количество богатых энзалутамидом доменов. В некоторых воплощениях сама дисперсия имеет лишь одну температуру стеклования ( $T_g$ ), это означает, что дисперсия практически однородна. В противоположность этому простая физическая смесь чисто аморфных частиц энзалутамида и чисто аморфных частиц полимера обычно проявляет два значения  $T_g$ , одно - энзалутамида, а другое - полимера. Величина  $T_g$  в настоящем изобретении представляет собой характерную температуру, при которой стекловидный материал при постепен-

ном нагревании претерпевает относительно быстрый (например, от 10 до 100 с) физический переход из стекловидного состояния в состояние резины.  $T_g$  аморфного материала типа полимера, препарата или дисперсии можно измерить несколькими методами, в том числе при помощи динамического механического анализатора (DMA), dilatометра, диэлектрического анализатора и дифференциального сканирующего калориметра (DSC). Точные значения, полученные каждым методом, могут несколько отличаться, но обычно составляют от 10 до 30°C друг от друга. Независимо от используемого метода, если аморфная дисперсия имеет одно значение  $T_g$ , то это значит, что дисперсия практически однородна.

Дисперсии, которые практически однородны, как правило, физически более стабильны и обладают лучшими свойствами повышения концентрации и, в свою очередь, лучшей биодоступностью по сравнению с неоднородными дисперсиями.

Композиции, содержащие энзалутамид и повышающий концентрацию полимер, обеспечивают повышение концентрации растворенного энзалутамида при испытании на растворимость *in vitro*. Было установлено, что повышение концентрации препарата при испытании на растворимость *in vitro* в искусственной жидкости двенадцатиперстной кишки натошак (MFDS) или в солевом растворе с фосфатным буфером (PBS) является хорошим показателем поведения и биодоступности *in vivo*. Подходящим раствором PBS является водный раствор, содержащий 20 мМ фосфата натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), 47 мМ фосфата калия ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), 87 мМ NaCl и 0,2 мМ KCl, доведенный до pH 6,5 с помощью NaOH. Соответствующий раствор MFDS представляет собой тот же раствор PBS, в котором дополнительно присутствует 7,3 мМ натриевой соли таурохолевой кислоты и 1,4 мМ 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолина. Композиции можно испытывать на растворимость при добавлении их в раствор MFD или PBS с перемешиванием для усиления растворения. Обычно количество композиции, которое добавляется в раствор при таком испытании, составляет такое количество, которое, если весь препарат растворится в композиции, даст концентрацию энзалутамида, которая по меньшей мере в 2 раза, а в некоторых воплощениях по меньшей мере в 5 раз больше равновесной растворимости кристаллического энзалутамида самого по себе в испытуемом растворе.

В некоторых воплощениях композиции дают такую максимальную концентрацию препарата (MDC), которая по меньшей мере в 2 раза больше максимальной концентрации у контрольной композиции, содержащей эквивалентное количество кристаллического энзалутамида, но без повышающего концентрацию полимера, в течение первых 90 мин после введения дисперсии в среду *in vitro*. Иными словами, если контрольная композиция дает максимальную концентрацию в 10 мкг/мл, то композиция обеспечивает MDC по меньшей мере в 20 мкг/мл. Композиция для сравнения обычно представлена кристаллическим энзалутамидом. В некоторых воплощениях композиция дает значение MDC энзалутамида, которое по меньшей мере в 5 раз больше максимальной концентрации у контрольной композиции. В некоторых воплощениях композиция дает значение MDC энзалутамида, которое по меньшей мере в 10 раз больше максимальной концентрации у контрольной композиции.

В некоторых воплощениях при описанном выше испытании *in vitro* композиции через 1 ч после достижения  $C_{\max}$  проявляют концентрацию энзалутамида, которая составляет по меньшей мере 80% от концентрации  $C_{\max}$ , где  $C_{\max}$  - максимальная концентрация энзалутамида при испытании *in vitro*.

В некоторых воплощениях композиции в водной среде применения дают такое значение площади под кривой ( $\text{AUC}_{90}$ ) на графике зависимости концентрации энзалутамида от времени за любой период по меньшей мере в 90 мин между временем введения в среду применения и через 270 мин после введения в среду применения, которое по меньшей мере в 2 раза больше  $\text{AUC}_{90}$  у контрольной композиции, содержащей эквивалентное количество недиспергированного кристаллического энзалутамида. В некоторых воплощениях композиции в водной среде применения дают такое значение  $\text{AUC}_{90}$  на графике концентрации от времени за любой период по меньшей мере в 90 мин между временем введения в среду применения и через 270 мин после введения в среду применения, которое по меньшей мере в 5 раз, а в некоторых воплощениях по меньшей мере в 10 раз больше, чем у контрольной композиции, как описано выше. Такое большое повышение значений  $\text{AUC}_{90}$  на графике водной концентрации от времени неожиданно, учитывая чрезвычайно низкую водорастворимость и гидрофобность энзалутамида.

В некоторых воплощениях композиции удовлетворяют обоим критериям и по  $C_{\max}$ , и по  $\text{AUC}_{90}$  при испытании *in vitro*. Испытание *in vitro* для оценки повышения концентрации препарата в водном растворе может проводиться путем (1) добавления с перемешиванием достаточного количества контрольной композиции, т.е. одного лишь кристаллического энзалутамида, в среду испытания *in vitro*, как правило, в раствор MFD или PBS, чтобы определить максимальную концентрацию энзалутамида в условиях испытания; (2) добавления с перемешиванием достаточного количества исследуемой композиции (например, энзалутамида и полимера) в эквивалентной среде испытания таким образом, чтобы теоретическая концентрация энзалутамида, если весь энзалутамид растворится, превышала отмеченную максимальную концентрацию энзалутамида примерно в 20 раз; и (3) сравнения измеренного MDC и/или  $\text{AUC}_{90}$  на графике водной концентрации от времени у исследуемой композиции в среде испытания с максимальной концентрацией и/или значением  $\text{AUC}_{90}$  у контрольной композиции. При проведении такого испытания на растворимость исследуемая композиция или контрольная композиция используется в таком количестве, чтобы концентрация энзалутамида при испытании, если весь энзалутамид растворится, была по

меньшей мере в 20 раз больше, чем концентрация энзалутамида в контроле.

Концентрация растворенного энзалутамида обычно измеряется в зависимости от времени путем отбора проб из среды испытания и построения графика концентрации энзалутамида в среде испытания от времени с тем, чтобы установить значение MDC. За MDC принимается максимальное значение растворенного энзалутамида при измерении за весь период испытания. Значение  $AUC_{90}$  на графике водной концентрации от времени рассчитывается путем интегрирования кривой концентрации от времени за любой 90-минутный период времени между временем введения композиции в водную среду применения (время равно 0) и через 270 мин после введения в среду применения (время равно 270 мин). Как правило, если композиция достигает MDC быстро, менее чем за 30 мин, то для расчета  $AUC_{90}$  используется промежуток от времени, равного нулю, до времени, равного 90 мин. Однако если значение  $AUC_{90}$  у композиции за любой 90-минутный период времени, описанный выше, отвечает этому критерию, то она входит в число композиций, описанных в данном документе. Период времени в 270 мин выбран из-за его физиологической релевантности. Всасывание лекарственных средств в организме млекопитающих обычно происходит в тонком кишечнике, а время прохождения через тонкую кишку у человека составляет примерно 4,5 ч или 270 мин.

*In vivo*, например, после приема внутрь человеком важно, чтобы нерастворившаяся дисперсия энзалутамид/полимер была способна раствориться и пополнить желудочно-кишечную жидкость растворенным препаратом по мере того, как препарат удаляется из системы в кровоток при всасывании через стенку желудочно-кишечного тракта. Способность дисперсии к выполнению этой функции пополнения можно проверить *in vitro* в так называемом "мембранном испытании". В некоторых воплощениях дисперсии энзалутамид/полимер обладают высокой способностью к трансмембранному переносу при мембранном испытании *in vitro*.

В некоторых воплощениях при пероральном введении человеку или другим млекопитающим композиции дают такое значение площади под кривой концентрации энзалутамида в плазме в зависимости от времени (AUC), которое по меньшей мере в 1,25 раза больше, чем при введении контрольной композиции, содержащей эквивалентное количество кристаллического препарата. Следует отметить, что про такие композиции также можно сказать, что относительная биодоступность у них составляет по меньшей мере 1,25. В некоторых воплощениях композиции при пероральном введении человеку или другим животным дают такое значение AUC энзалутамида в плазме, которое по меньшей мере в 2 раза больше, чем при введении контрольной композиции, содержащей эквивалентное количество кристаллического препарата. В некоторых воплощениях величина AUC *in vivo* представлена  $AUC_{0-7 \text{ дней}}$ , как описано ниже. Таким образом, композиции можно оценивать при испытаниях как *in vitro*, так и *in vivo* или обоими способами.

Относительная биодоступность энзалутамида в дисперсиях может быть проверена *in vivo* на животных или людях с помощью традиционных методов проведения определения. Можно использовать испытания *in vivo* типа перекрестного фармакокинетического исследования, чтобы определить, будет ли композиция энзалутамида и повышающего концентрацию полимера (или композиция, состоящая из аморфного энзалутамида без повышающего концентрацию полимера) обладать повышенной относительной биодоступностью по сравнению с контрольной композицией, состоящей из кристаллического энзалутамида, но без полимера, как описано выше. При перекрестном исследовании *in vivo* "исследуемая композиция" энзалутамида и полимера вводится одной половине группы испытуемых, а после соответствующего периода вымывания (по меньшей мере 42 дня) тем же субъектам вводится "контрольная композиция", которая содержит эквивалентное количество кристаллического энзалутамида без повышающего концентрацию полимера. Другая половина группы сначала получает контрольную композицию, а затем исследуемую композицию. Относительная биодоступность измеряется как площадь под кривой концентрации препарата в плазме от времени (AUC) для тестовой группы, деленная на значение AUC в плазме для контрольной композиции. В некоторых воплощениях это соотношение тест/контроль определяется для каждого субъекта, а затем они усредняются по всем субъектам в исследовании. Определение AUC *in vivo* может проводиться путем построения графика концентрации препарата в плазме по оси ординат (ось Y) от времени по оси абсцисс (ось X) и применения метода трапеций.

Итак, как отмечалось выше, в одном воплощении относительная биодоступность исследуемой композиции составляет по меньшей мере 1,25 относительно контрольной композиции, содержащей кристаллический энзалутамид без повышающего концентрацию полимера, как описано выше (т.е. значение AUC *in vivo* у исследуемой композиции по меньшей мере в 1,25 раза больше значения AUC *in vivo* у контрольной композиции). В некоторых воплощениях относительная биодоступность исследуемой композиции составляет по меньшей мере 2 относительно контрольной композиции, содержащей кристаллический энзалутамид без повышающего концентрацию полимера, как описано выше. Определение AUC является хорошо известной процедурой и описано, к примеру, в Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monograph 185 (1986).

Для проведения измерений AUC *in vivo* для энзалутамида исследуемые и контрольные композиции энзалутамида следует вводить в дозе 160 мг когорте по меньшей мере из 24 субъектов натошак. Образцы крови следует брать в моменты времени 0 (перед введением дозы) и после введения дозы через 15, 30 и

45 мин и через 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 12 ч; а также в точках 0 и 12 ч на 2-й день и в точке 0 ч на 3-, 5- и 7-й день (причем точка 0 ч на 2-, 3-, 5- и 7-й день соответствует времени суток, когда происходило введение дозы в 1-й день).

Относительная биодоступность измеряется по  $AUC_{0-7}$  дней. Абсолютное значение  $AUC_{0-7}$  дней также используется для определения того, попадает ли композиция дисперсии в число композиций настоящего изобретения; т.е. фармацевтических композиций, содержащих твердую дисперсию аморфного энзалутамида и повышающего концентрацию полимера, которые при введении когорте из 24 или больше человек в дозе 160 мг дают среднюю площадь под кривой концентрации энзалутамида в плазме с момента введения дозы до 7 дней после введения дозы, т.е.  $AUC_{0-7}$  дней, превышающую 150 мкг·ч/мл. Это ограничение также относится и к другим дозам, дающим значения  $AUC_{0-7}$  дней в плазме более (150 мкг·ч/мл)/(160 мг) или же в общем более 0,94 мкг·ч/мл·мг, где мг относится к массе дозы энзалутамида.

При осмотре кривых концентрации энзалутамида в плазме от времени у получавших дозы субъектов отмечается максимальная концентрация энзалутамида  $C_{max}$  за период после введения дозы. Можно рассчитать среднее значение  $C_{max}$  для когорты субъектов. Настоящим изобретением предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие твердую дисперсию аморфного энзалутамида и повышающего концентрацию полимера, причем данная дисперсия при введении когорте из 24 или более человек в дозе 160 мг дает среднюю максимальную концентрацию энзалутамида в плазме  $C_{max}$  более 2 мкг/мл, а в некоторых воплощениях более 2,5 мкг/мл. Это ограничение также относится и к другим дозам, дающим значения  $C_{max}$  более (2 мкг/мл)/(160 мг), где мг относится к массе дозы энзалутамида. В некоторых воплощениях  $C_{max}$  составляет более (2,5 мкг/мл)/(160 мг); это ограничение можно выразить дающее значения  $C_{max}$  более 12,5 нг/мл·мг. В некоторых воплощениях  $C_{max}$  составляет более 15,6 нг/мл·мг.

Повышающие концентрацию полимеры.

Повышающие концентрацию полимеры, пригодные для применения в композициях, должны быть инертными в том смысле, чтобы они не вступали в химическую реакцию с энзалутиамидом, были фармацевтически приемлемыми (т.е. не токсичными) и обладали хотя бы некоторой растворимостью в водных растворах при физиологически важных значениях pH (например, 1-8). Повышающие концентрацию полимеры могут быть нейтральными или ионизирующимися и должны обладать растворимостью в воде по меньшей мере 0,1 мг/мл по крайней мере в какой-то части диапазона pH 1-8.

Полимер является "повышающим концентрацию полимером", если он удовлетворяет хотя бы одному или в некоторых воплощениях двум из следующих условий. Первое условие состоит в том, что повышающий концентрацию полимер повышает значение MDC энзалутамида *in vitro* в среде применения по сравнению с контрольной композицией, состоящей из эквивалентного количества кристаллического энзалутамида, но без полимера. То есть при введении композиции в среду применения полимер повышает водную концентрацию энзалутамида относительно контрольной композиции. В некоторых воплощениях полимер повышает MDC энзалутамида в водном растворе по меньшей мере в 2 раза относительно контрольной композиции; в некоторых воплощениях по меньшей мере в 5 раз; а в некоторых воплощениях по меньшей мере в 10 раз. Второе условие состоит в том, что повышающий концентрацию полимер повышает значение  $AUC_{90}$  энзалутамида в среде применения *in vitro* относительно контрольной композиции, состоящей из энзалутамида без полимера, как описано выше. То есть в среде применения композиция, содержащая энзалутиамид и повышающий концентрацию полимер, дает такую площадь под кривой концентрации от времени ( $AUC_{90}$ ) за любой период в 90 мин между временем введения в среду применения и через 270 мин после введения в среду применения, которая по меньшей мере в 2 раза больше, чем у контрольной композиции, содержащей эквивалентное количество энзалутамида без полимера. В некоторых воплощениях значение  $AUC$  у композиции по меньшей мере в 5 раз больше; а в некоторых воплощениях по меньшей мере в 10 раз больше, чем у контрольной композиции.

Повышающие концентрацию полимеры могут быть целлюлозными или нецеллюлозными. Полимеры могут быть нейтральными или ионизирующимися в водном растворе. В некоторых воплощениях полимеры являются ионизирующимися и целлюлозными. В некоторых воплощениях полимеры являются ионизирующимися целлюлозными полимерами.

В некоторых воплощениях полимеры являются "амфифильными" по природе, это означает, что полимер имеет гидрофобные и гидрофильные части. Гидрофобная часть может содержать группы типа алифатических или ароматических углеводородных групп. Гидрофильная часть может содержать ионизирующиеся либо неионизирующиеся группы, которые способны образовывать водородные связи, как-то гидроксильные, карбоксильные группы, сложные эфиры, амины или амиды. Относительное содержание гидрофобных, ионизирующихся гидрофильных и неионизирующихся гидрофильных групп в полимере можно оптимизировать так, чтобы обеспечить улучшение функциональности в качестве повышающего концентрацию полимера.

Амфифильные полимеры могут проявлять сравнительно сильные взаимодействия с энзалутиамидом и могут способствовать образованию разнообразных ансамблей полимер/препарат в среде применения. Кроме того, отталкивание одноименных зарядов у ионизированных групп таких полимеров может ограничивать размеры ансамблей полимер/препарат нанометровым или субмикронным диапазоном. Напри-

мер, не придерживаясь какой-либо определенной теории, такие ансамбли полимер/препарат могут включать гидрофобные кластеры энзалутамида, окруженные полимером, при этом гидрофобные участки полимера будут обращены внутрь по направлению к энзалутамиду, а гидрофильные участки полимера будут обращены наружу по направлению к водной среде. С другой стороны, полярные функциональные группы полимера могут связываться, к примеру, через водородные связи, с полярными группами энзалутамида. В случае ионизирующихся полимеров гидрофильные участки полимера будут включать ионизированные функциональные группы. Такие ансамбли полимер/препарат в растворе могут вполне напоминать заряженные полимерные мицеллоподобные структуры. В любом случае, независимо от механизма действия, авторы изобретения отмечали, что такие амфифильные полимеры, в частности ионизирующиеся целлюлозные полимеры, как оказалось, улучшают значения MDC и/или AUC<sub>90</sub> энзалутамида в водном растворе *in vitro* относительно контрольных кристаллических композиций, свободных от таких полимеров.

Вне ожидания, такие амфифильные полимеры могут сильно повышать максимальную концентрацию энзалутамида при введении энзалутамида в среду применения. Кроме того, такие амфифильные полимеры взаимодействуют с энзалутамидом, предотвращая осаждение или кристаллизацию энзалутамида из раствора, несмотря на то, что его концентрация существенно выше равновесной концентрации. В некоторых воплощениях, когда композиции представляют собой твердые дисперсии аморфного энзалутамида и повышающего концентрацию полимера, композиции обеспечивают сильное повышение концентрации препарата, в частности, когда дисперсии практически однородны. Максимальная концентрация препарата может быть не менее чем в 5 раз, а зачастую и более чем в 10 раз больше равновесной концентрации кристаллического энзалутамида. Такое повышение концентрации энзалутамида, в свою очередь, приводит к существенному повышению относительной биодоступности энзалутамида.

Один класс полимеров включает нейтральные нецеллюлозные полимеры, в том числе, без ограничения, виниловые полимеры и сополимеры, содержащие заместители типа гидроксила, алкилациклокси и циклоамидо; поливиниловые спирты, у которых по меньшей мере часть повторяющихся звеньев находится в негидролизованной (винилацетатной) форме; сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата; поливинилпирролидон; поливинилпирролидон-винилацетат; и сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта.

Другой класс полимеров включает ионизирующиеся нецеллюлозные полимеры, в том числе, без ограничения, виниловые полимеры с функциональными карбоксильными группами, как-то полиметакрилаты с функциональными карбоксильными группами и полиакрилаты с функциональными карбоксильными группами типа Eudragit® фирмы Rohm Tech Inc., Maiden, Mass.; полиакрилаты и полиметакрилаты с функциональными аминогруппами; белки; и крахмалы с функциональными карбоксильными группами типа гликолата крахмала.

Нецеллюлозные амфифильные полимеры являются сополимерами из относительно гидрофильных и относительно гидрофобных мономеров. Примеры включают сополимеры акрилата и метакрилата. Коммерческие марки таких сополимеров включают Eudragit®, которые являются сополимерами метакрилатов и акрилатов; и привитые сополимеры полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, а одна из коммерчески доступных марок привитых сополимеров известна как Soluplus®.

Другие полимеры включают ионизирующиеся и нейтральные целлюлозные полимеры по меньшей мере с одним связанным сложной или простой эфирной связью заместителем, при этом полимер имеет степень замещения по меньшей мере 0,1 для каждого заместителя. В применяемой здесь номенклатуре полимеров связанные простой эфирной связью заместители приводятся перед "целлюлозой" в виде группировки, присоединенной к эфирной группе; например у "этилбензойного эфира целлюлозы" заместителем служит этоксибензойная кислота. Аналогично, связанные сложноэфирной связью заместители приводятся после "целлюлозы" в виде карбоксилата; например у "целлюлозы фталата" одна карбоксильная группа из каждой молекулы фталата связана сложноэфирной связью с полимером, а другие карбоксильные группы не реагируют.

В настоящем изобретении названия полимеров типа "ацетат-фталат целлюлозы" (CAP) относятся к любым из семейства целлюлозных полимеров, содержащих ацетатные и фталатные группы, соединенные сложноэфирной связью со значительной частью гидроксильных групп целлюлозного полимера. Как правило, степень замещения по каждому заместителю может составлять от 0,1 до 2,9, если только выполняются другие критерии полимера. "Степень замещения" относится к среднему числу замещенных гидроксильных групп на одно повторяющееся сахаридное звено в целлюлозной цепи. Например, если бы все гидроксильные группы в целлюлозной цепи были замещены фталатом, то степень замещения по фталату равна 3. Также в рамки каждого типа семейства полимеров входят целлюлозные полимеры, содержащие дополнительные заместители, добавленные в сравнительно небольших количествах, которые существенно не изменяют технические характеристики полимера.

Амфифильные производные целлюлозы могут быть получены путем замещения целлюлозы по любому или по всем из трех гидроксильных заместителей, находящихся на каждом повторяющемся сахаридном звене, по меньшей мере одним относительно гидрофобным заместителем. Гидрофобными заместителями

тителями в основном могут быть такие заместители, которые, при замещении до достаточно высокой степени замещения могут сделать целлюлозный полимер практически нерастворимым в воде. Гидрофильными участками полимера могут быть либо такие участки, которые являются относительно незамещенными, так как незамещенные гидроксилы сами по себе являются сравнительно гидрофильными, либо те участки, которые замещены гидрофильными заместителями. Примеры гидрофобных заместителей включают такие связанные простой эфирной связью алкильные группы, как метил, этил, пропил, бутил и др.; или такие связанные сложноэфирной связью алкильные группы, как ацетат, пропионат, бутират и др.; и такие связанные простой эфирной и/или сложноэфирной связью арильные группы, как фенил, бензоат или фенилат. Гидрофильные группы включают такие связанные простой эфирной и/или сложноэфирной связью неионизирующиеся группы, как гидроксиалкильные заместители гидроксиэтил, гидроксипропил, и такие алкилэфирные группы, как этоксиэтокси или метоксиэтокси. В некоторых воплощениях гидрофильными заместителями являются такие связанные простой эфирной или сложноэфирной связью ионизирующиеся группы, как карбоновые кислоты, тиокарбоновые кислоты, замещенные фенокси-группы, амины, фосфаты или сульфаты.

Один класс целлюлозных полимеров составляют нейтральные полимеры, что означает, что эти полимеры практически не ионизируются в водном растворе. Такие полимеры содержат неионизирующиеся заместители, которые могут быть связаны простой эфирной или сложноэфирной связью. Примеры связанных простой эфирной связью неионизирующихся заместителей включают алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил и др.; гидроксиалкильные группы, такие как гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и др.; и арильные группы, такие как фенил. Примеры связанных сложноэфирной связью неионизирующихся групп включают ацильные группы, такие как ацетат, пропионат, бутират и др.; и арильные группы, такие как фенилат. Однако при включении арильных групп в полимер может потребоваться включение достаточного количества гидрофильных заместителей с тем, чтобы полимер обладал хотя бы небольшой растворимостью в воде при любом физиологически релевантном pH от 1 до 8.

Примеры неионизирующихся полимеров, которые можно использовать в качестве полимера, включают ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, ацетат гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксиэтилэтилцеллюлозу.

В некоторых воплощениях нейтральные полимеры целлюлозы являются амфифильными. Типичные полимеры включают гидроксипропилметилцеллюлозу и ацетат гидроксипропилцеллюлозы, причем повторяющиеся звенья целлюлозы со сравнительно высоким числом метильных или ацетатных заместителей по сравнению с незамещенными гидроксильными или гидроксипропильными заместителями составляют гидрофобные участки относительно других повторяющихся звеньев у полимера.

В некоторых воплощениях целлюлозные полимеры включают такие полимеры, которые, по крайней мере, частично ионизируются при физиологически значимых pH и содержат по меньшей мере один заместитель, который может быть связан простой эфирной или сложноэфирной связью. Примеры связанных простой эфирной связью ионизирующихся заместителей включают карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, алкоксибензойные кислоты типа этоксибензойной или пропоксибензойной кислоты, различные изомеры алкоксифталевой кислоты типа этоксифталевой и этоксиизофталевой кислоты, различные изомеры алкоксиникотиновой кислоты типа этоксиникотиновой кислоты и различные изомеры пиколиновой кислоты типа этоксипиколиновой кислоты и др.; тиокарбоновые кислоты, такие как тиоуксусная кислота; замещенные фенокси-группы, такие как гидроксифенокси и др.; амины, такие как аминоэтокси, диэтиламиноэтокси, триметиламиноэтокси и др.; фосфаты, такие как этоксифосфат; и сульфаты, такие как этоксисульфат. Типичные связанные сложноэфирной связью ионизирующиеся заместители включают карбоновые кислоты, такие как сукцинат, цитрат, фталат, терефталат, изофталат, тримеллитат и различные изомеры пиридиндикарбоновой кислоты и др.; тиокарбоновые кислоты, такие как тиосукцинат; замещенные фенокси-группы, такие как аминсалициловая кислота; амины, как-то природные или синтетические аминокислоты, такие как аланин или фенилаланин; фосфаты, такие как ацетилфосфат; и сульфаты, такие как ацетилсульфат. Для того чтобы замещенные ароматическими группами полимеры также обладали необходимой растворимостью в воде, желательнее, чтобы к полимеру прикреплялось достаточное число гидрофильных групп типа гидроксипропила или функциональных карбоксильных групп, чтобы придать полимеру водорастворимость, по крайней мере, при тех значениях pH, при которых ионизируются любые ионизирующиеся группы. В некоторых случаях ароматическая группа сама может ионизироваться, как-то у фталатных или тримеллитатных заместителей.

Примеры целлюлозных полимеров, которые, по крайней мере, частично ионизируются при физиологически значимых pH: ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксизтилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксизтилметилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксизтилметилцеллюлозы, карбоксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат

этилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-сукцинат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, бутират-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, ацетат-тримеллитат метилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат этилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-тримеллитат целлюлозы, бутират-тримеллитат целлюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-пиридиндикарбоксилат целлюлозы, ацетат салицилового эфира целлюлозы, ацетат салицилового эфира гидроксипропилцеллюлозы, ацетат этилбензойного эфира целлюлозы, ацетат гидроксипропилэтилбензойного эфира целлюлозы, ацетат этилфталевого эфира целлюлозы, ацетат этилникотинового эфира целлюлозы, ацетат этилпиколинового эфира целлюлозы.

Особенно желательным подмножеством ионизирующихся целлюлозных полимеров являются те, которые обладают и функциональным ароматическим заместителем типа карбоновой кислоты, и заместителем-алкилатом, поэтому они амфифильны. Примеры таких полимеров включают ацетат-фталат целлюлозы (САР), ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат этилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАР), ацетат-фталат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, бутират-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, ацетат-тримеллитат метилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат этилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-тримеллитат целлюлозы, бутират-тримеллитат целлюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-пиридиндикарбоксилат целлюлозы, ацетат салицилового эфира целлюлозы, ацетат салицилового эфира гидроксипропилцеллюлозы, ацетат этилбензойного эфира целлюлозы, ацетат гидроксипропилэтилбензойного эфира целлюлозы, ацетат этилфталевого эфира целлюлозы, ацетат этилникотинового эфира целлюлозы и ацетат этилпиколинового эфира целлюлозы.

В некоторых воплощениях ионизирующиеся целлюлозные полимеры обладают неароматическим заместителем-карбоксилатом. Примеры таких полимеров включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы и ацетат-сукцинат гидроксиэтилцеллюлозы.

Хотя, как указано выше, для получения дисперсий энзалутамида можно использовать широкий спектр полимеров, однако авторы изобретения обнаружили, что самые лучшие характеристики проявляют сравнительно гидрофобные полимеры, о чем свидетельствуют высокие значения MDC и AUC<sub>90</sub> при растворении *in vitro*. В частности, особенно хорошие характеристики проявляют такие целлюлозные полимеры, которые нерастворимы в воде в неионизированном состоянии, но растворяются в воде в ионизированном состоянии. Предпочтительный подкласс таких полимеров составляют так называемые "кишечные" полимеры, к которым относятся, к примеру, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) и некоторые марки ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАР) и ацетата-тримеллитата целлюлозы (САТ). Дисперсии, полученные из таких полимеров, как правило, проявляют очень большое повышение максимальной концентрации препарата при испытании на растворимость по сравнению с контрольным кристаллическим препаратом.

В некоторых воплощениях повышающими концентрацию полимерами для применения в дисперсиях с энзалутамидом служат ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), ацетат поливинилпирролидона (PVP-VA), сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата (в соотношении примерно 1:1), доступные в виде Eudragit L-100®, и привитые сополимеры полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, а одна из коммерчески доступных марок привитых сополимеров известна как Soluplus®.

В некоторых воплощениях дисперсии энзалутамид/полимер, независимо от способа получения, могут содержать один или несколько образующих микрофазу липофильных материалов, включающих детергенты и образующие мезофазу липофильные материалы, либо их смеси. Примеры образующих микрофазу липофильных материалов: сульфонированные углеводороды и их соли, такие как диоктилсульфосукцинат натрия и лаурилсульфат натрия; сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, такие как полисорбат-80 и полисорбат-20; алкиловые эфиры полиоксиэтилена; полиоксиэтилен с касторовым маслом; полиоксиэтилен (-40 или -60) с гидрогенизированным касторовым маслом; сукцинат токоферил-полиэтиленгликоля 1000; каприлат/капрат глицерил-полиэтиленгликоля-8; глицериллаурат полиоксиэтилена-32; сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот; блочные сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; полигликолизированные глицериды; длинноцепочечные жирные кислоты, такие как пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и рицинолеиновая кислота, среднецепочечные и длинноцепочечные насыщенные и ненасыщенные моно-, ди- и триглицериды и их смеси; фракционированное кокосовое масло; моно- и диглицериды каприновой и каприловой кислоты; соли желчных кислот типа

таурохолата натрия; и такие фосфолипиды, как яичный лецитин, соевый лецитин, 1,2-диацил-sn-глицерофосфорилхолины, как-то 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицерофосфорилхолин, дипальмитоил-sn-глицерофосфорилхолин, дистеароил-sn-глицерофосфорилхолин и 1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицерофосфорилхолин.

В некоторых воплощениях дисперсия энзалутаид/полимер содержит менее 30 мас.% образующих микрофазу липофильных материалов. В некоторых воплощениях дисперсия энзалутаид/полимер содержит менее 20 мас.% образующих микрофазу липофильных материалов. В некоторых воплощениях дисперсия энзалутаид/полимер содержит менее 10 мас.% образующих микрофазу липофильных материалов. В некоторых воплощениях дисперсия энзалутаид/полимер содержит менее 5 мас.% образующих микрофазу липофильных материалов.

Для наилучших показателей, особенно при длительном хранении перед использованием, предпочтительно энзалутаид должен оставаться, насколько это возможно, в аморфном состоянии. Авторы изобретения обнаружили, что это лучше всего достигается тогда, когда температура стеклования  $T_g$  у твердой аморфной дисперсии существенно превышает температуру хранения композиции. В частности, предпочтительно, чтобы значение  $T_g$  у дисперсии в аморфном состоянии составляло не менее 40°C. В некоторых воплощениях  $T_g$  у дисперсии в аморфном состоянии составляет не менее 60°C. Для достижения высокого значения  $T_g$  у дисперсии энзалутаид/полимер нужно, чтобы полимер имел высокое значение  $T_g$ . Примеры повышающих концентрацию полимеров с высоким значением  $T_g$ : НРМСАС, НРМСР, САР, САТ.

Полимер не имеет особых ограничений, если только энзалутаид может содержаться в виде твердой дисперсии. В некоторых воплощениях полимер не имеет особых ограничений, если только энзалутаид может находиться в аморфном состоянии. Примеры полимера - поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленоксид (PEO), поли(винилпирролидон-со-винилацетат), полиметакрилаты, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, касторовые масла полиоксиэтилена, поликапролактам, полимолочная кислота, полигликолевая кислота, поли(молочная-гликолевая) кислота, липиды, целлюлоза, пуллулан, декстран, мальтодекстрин, гиалуроновая кислота, полисиаловая кислота, хондроитинсульфат, гепарин, фукоидан, пентозанполисульфат, спинулан, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), ацетат-фталат целлюлозы (САР), ацетат-тримеллитат целлюлозы (САТ), этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, полимерные производные декстрана и их фармацевтически приемлемые формы и производные. В некоторых воплощениях полимером служит ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС). В некоторых воплощениях полимером служит ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) и/или гидроксипропилметил целлюлоза (НРМС). Эти полимеры можно добавлять по отдельности или в виде смесей. В некоторых воплощениях ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) представлен ацетат-сукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы марки М (НРМСАС-М). Примеры ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы марки М включают НРМСАС-MG (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

#### Получение композиций

Дисперсии энзалутаида и повышающей концентрации полимера могут быть получены любым известным способом, при котором по крайней мере большая часть (не менее 60%) энзалутаида находится в аморфном состоянии. Типичные механические способы включают измельчение и экструзию горячего расплава; процессы плавления включают высокотемпературное плавление, модифицированное растворителем плавление и методы плавления-застывания; а жидкофазные способы включают осаждение из раствора, покрытие распылением и высушивание распылением. Хотя дисперсии могут быть получены любым из этих способов, однако обычно дисперсии обладают максимальной биодоступностью и стабильностью при диспергировании энзалутаида в полимере так, чтобы он был практически аморфным и практически равномерно распределялся по всему полимеру.

Особенно эффективными методами получения твердых дисперсий аморфного энзалутаида и повышающих концентрацию полимеров являются обработка в растворителе и горячая экструзия расплава.

В общем, при повышении степени однородности дисперсии также возрастает водная концентрация и относительная биодоступность энзалутаида. Учитывая низкую водорастворимость и биодоступность кристаллического энзалутаида, очень предпочтительно, чтобы дисперсии были как можно более однородными. Так, наиболее предпочтительными являются дисперсии, обладающие одной температурой стеклования, что указывает на высокую степень однородности.

В некоторых воплощениях практически аморфные и практически однородные дисперсии получают любым из описанных выше способов. В некоторых воплощениях дисперсии получают "обработкой в растворителе", при которой энзалутаид и полимер растворяются в общем растворителе. При этом "общий" означает, что растворитель, которым может быть смесь соединений, одновременно растворяет и препарат, и полимер. После того как энзалутаид и полимер растворяются, растворитель быстро удаляют выпариванием или смешиванием с нерастворителем. Типичными процессами являются высушивание распылением, нанесение распылением (барабанное напыление, напыление в псевдооживленном слое и

др.) и осаждение при быстром смешивании раствора полимера и препарата с  $\text{CO}_2$  водой или каким-либо другим осадителем. В некоторых воплощениях удаление растворителя приводит к получению твердой дисперсии, которая практически однородна. Как описано выше, в таких практически однородных дисперсиях энзалутамид диспергирован как можно более однородно по всему полимеру и может рассматриваться как твердый раствор энзалутамида в полимере. Когда полученная дисперсия составляет твердый раствор энзалутамида в полимере, то дисперсия может быть термодинамически устойчивой, это означает, что концентрация энзалутамида в полимере находится на или ниже ее равновесного значения. С другой стороны, композиция может представлять собой перенасыщенный твердый раствор, при этом концентрация энзалутамида в дисперсии с полимером будет выше ее равновесного значения.

Растворитель может быть удален в процессе высушивания распылением. Термин "сушка распылением" применяется условно и в широком смысле относится к процессам, при которых жидкие смеси разбиваются на мелкие капельки (распыление), а растворитель быстро удаляется из смеси в емкость (распылительную сушилку), в которой имеется сильная движущая сила для испарения растворителя из капелек. Сильная движущая сила для испарения растворителя обычно обеспечивается поддержанием парциального давления растворителя в распылительной сушилке значительно ниже давления паров растворителя при температуре высушивания капель. Это достигается за счет (1) поддержания давления в распылительной сушилке на уровне частичного вакуума (например, от 0,01 до 0,50 атм); либо (2) смешивания жидких капель с теплым сушильным газом; либо (3) того и другого. Кроме того, по меньшей мере часть тепла, необходимого для испарения растворителя, может обеспечиваться путем нагревания раствора для распыления.

Растворителями, пригодными для высушивания распылением, могут быть любые органические соединения, в которых энзалутамид и полимер взаимно растворимы. В некоторых воплощениях растворитель к тому же летучий с температурой кипения  $150^\circ\text{C}$  или меньше. Кроме того, растворитель должен обладать относительно низкой токсичностью и удаляться из дисперсии до такого уровня, который приемлем в соответствии с директивами Международного комитета по гармонизации (ICH). Удаление растворителя до этого уровня может потребовать такой операции, как полочная сушка после процесса сушки распылением или покрытия распылением. Растворители включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и бутанол; кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон и метилизобутилкетон; сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат; и различные другие растворители, такие как ацетонитрил, хлористый метилен (дихлорметан), толуол и 1,1,1-трихлорэтан. Также можно использовать и менее летучие растворители, такие как диметилацетамид или диметилсульфоксид. Также можно использовать и смеси растворителей типа 50% метанола и 50% ацетона, а также смеси с водой, если только полимер и энзалутамид достаточно растворимы в них, чтобы стал возможным процесс высушивания распылением. Как правило, вследствие гидрофобной природы энзалутамида используются неводные растворители. Неводные растворители содержат менее 10 мас.% воды; а в некоторых воплощениях менее 1 мас.% воды.

В некоторых воплощениях растворители используются для высушивания распылением растворов энзалутамид/полимер - ацетон, этанол, метанол, их смеси и смеси с водой.

Как правило, температура и скорость подачи сушильного газа выбираются так, чтобы капельки раствор полимер/препарат были достаточно сухими к тому времени, когда они достигнут стенок устройства, чтобы они были практически твердыми и образовывали мелкий порошок и не прилипали к стенкам устройства. Фактическая продолжительность времени для достижения этого уровня сухости зависит от размера капель. Размеры капель обычно составляют от 1 до 500 мкм в диаметре, более типично от 5 до 100 мкм. Большое отношение поверхности к объему капель и большая движущая сила для испарения растворителя приводят к фактическому времени сушки в несколько секунд или меньше, более типично менее 0,1 с. Такое быстрое высушивание зачастую имеет решающее значение для частиц, составляющих единообразную, однородную дисперсию вместо разделения на обогащенную препаратом и обогащенную полимером фазу. Как сказано выше, чтобы получить большое улучшение концентрации и биодоступности, зачастую нужно получить как можно более однородную дисперсию. Время затвердевания должно составлять менее 100 с. В некоторых воплощениях время затвердевания составляет меньше нескольких секунд. В некоторых воплощениях время затвердевания составляет менее 1 с. В общем, для такого быстрого затвердевания раствора энзалутамид/полимер размер капель, образующихся в процессе сушки распылением, должен составлять менее 100 мкм в диаметре. Полученные при этом твердые частицы обычно менее 100 мкм в диаметре.

После затвердевания твердый порошок обычно остается в камере распылительной сушилки на 5-60 с, при этом растворитель дополнительно испаряется из твердого порошка. Конечное содержание растворителя в твердой дисперсии на выходе из сушилки должно быть низким, так как это уменьшает подвижность молекул энзалутамида в дисперсии, тем самым улучшая ее стабильность. В общем, содержание растворителя в дисперсии на выходе из камеры распылительной сушилки должно быть менее 10 мас.%. В некоторых воплощениях содержание растворителя в дисперсии на выходе из камеры распылительной сушилки составляет менее 2 мас.%. В некоторых случаях может быть предпочтительней распыление растворителя или раствора полимера или другого наполнителя в камеру распылительной сушилки с

образованием гранул, если только это не повлияет отрицательно на дисперсию.

Процессы высушивания распылением и оборудование для сушки распылением описаны в Perry's Chemical Engineers' Handbook, Sixth Edition (R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney, eds.) McGraw-Hill Book Co., 1984, pages 2054-2057. Более подробно процессы оборудования для сушки распылением рассматриваются в обзоре Marshall "Atomization and Spray-Drying", 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

В приведенных ниже примерах использовалось следующее оборудование для сушки распылением.

Распылительная мини-сушка. Эта настольная распылительная сушка представляет собой распылитель на верхней крышке стоящей вертикально трубы из нержавеющей стали диаметром 10 см. У распылителя имеется двойная насадка (форсунка) типа 2-fluid (крышка для жидкости 1650 и крышка для воздуха 64 фирмы Spraying Systems Co.). Распыляющий газ (азот) подается в форсунку при 100°C со скоростью потока в 15 г/мин, а распыляемый раствор подается в форсунку при комнатной температуре со скоростью потока в 1,0 г/мин с помощью шприц-насоса (Harvard Apparatus, инфузионный шприц-насос). К нижнему концу трубы прижата фильтровальная бумажка, прикрепленная к опорной пластине, для сбора твердого материала из распылительной сушки и выпуска азота и испаряющегося растворителя.

Лабораторная распылительная сушка Bend (BLD).

Распылительная сушка BLD сделана на заказ на фирме Bend Research, Inc. Распыляемый раствор подается в распылитель, расположенный в камере распылительной сушки. Камера состоит из трех секций: верхней секции, боковой прямой секции и секции конуса. В верхней части содержится перфорированная пластинка, создающая организованный прямооточный поток сушильного газа и распыляемого раствора внутри сушильной камеры. Сушильный газ поступает в верхнюю секцию через впускное отверстие для сушильного газа и проходит через перфорированную пластинку. Затем сушильный газ поступает в прямую боковую секцию камеры распылительной сушки. Распылитель слегка выступает из перфорированной пластины. Распыляемый раствор распыляется в прямой боковой секции камеры распылительной сушки. Скорость подачи сушильного газа и распыляемого раствора выбирают так, чтобы распыляемый раствор при распылении образовывал твердые частицы, которые собираются в секции конуса камеры распылительной сушки. Высушенные в распылительной сушке частицы, испаряющийся растворитель и сушильный газ удаляются из камеры распылительной сушки через выпускное отверстие и поступают в циклонный сепаратор, где собираются высушенные распылением частицы. Затем испаряющийся растворитель и сушильный газ поступают на фильтр для удаления любых оставшихся частиц перед сбросом.

Распылительная сушка PSD-1.

Это устройство для сушки распылением типа XP Portable Spray-Dryer с технологической емкостью для подачи жидкости Model No. PSD-1 (Niro A/S, Soeborg, Дания). PSD-1 оснащен нагнетательным соплом. Нагретый сушильный газ (азот, как правило, при 100°C) подается в сушильную камеру через впускной канал и рассеиватель газа DPH (Niro), окружающий сопло. Образующаяся дисперсия SDD выходит из камеры с сушильным газом и испаряющимся растворителем через транспортные каналы и поступает в циклон. В верхней части циклона имеется выпускной клапан, который выпускает азот и испаряющийся растворитель. Дисперсия SDD собирается в контейнер типа банки.

В некоторых воплощениях получение аморфных дисперсий энзалутамид/полимер осуществляется методом экструзии горячего расплава. Порошковые смеси энзалутамида и повышающего концентрацию полимера нагревают и пропускают через экструдер типа экструдера MP&R на 7,5 мм, который способен достичь 210°C и снабжен цилиндрическим штампом на 1/8 дюйма. После выхода экструдированной массы энзалутамида/полимера из экструдера ее измельчают. В некоторых воплощениях для повышения значений  $C_{max}$  и AUC<sub>90</sub> in vitro при испытании на растворимость энзалутамида средний размер частиц у дисперсий энзалутамид/полимер составляет менее 150 мкм. В некоторых воплощениях средний размер частиц составляет менее 50 мкм. В некоторых воплощениях повышающими концентрацию полимерами для применения в экструдированных из горячего расплава твердых аморфных дисперсиях энзалутамид/полимер служат ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) и винилацетат поливинилпирролидона (PVP-VA).

Количество повышающего концентрацию полимера по отношению к количеству энзалутамида в дисперсиях может варьироваться в широких пределах. Состав дисперсий энзалутамид/полимер выражается, к примеру, в виде 25%A:HPMCAS-M, где 25% означает "25% активного вещества", а дисперсия содержит 25 мас.%, энзалутамида и 75 мас.%, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы марки М. В описанных здесь дисперсиях энзалутамида содержание энзалутамида обычно составляет более 20% А; в некоторых воплощениях от 25 до 75% А; а в некоторых воплощениях от 50 до 70% А. Для конкретного повышающего концентрацию полимера соотношение энзалутамид/полимер, дающее оптимальные результаты, лучше всего определяется в испытаниях на растворимость in vitro и/или испытаниях на биодоступность in vivo.

Соотношение полимера к энзалутамиду не имеет особых ограничений, если только энзалутамид может образовать твердую дисперсию. В некоторых воплощениях соотношение полимера к энзалутамиду не имеет особых ограничений, если только энзалутамид может находиться в аморфном состоянии. Доля полимера конкретно составляет от 0,5 до 7 мас.ч., в некоторых воплощениях от 0,5 до 3 мас.ч., в

некоторых воплощениях от 1 до 3 мас.ч., в некоторых воплощениях от 2 до 3 мас.ч., в некоторых воплощениях от 3 до 5 мас.ч., в некоторых воплощениях 5 мас.ч. и в некоторых воплощениях по отношению к 1 мас.ч. энзалутамида.

Кроме того, количество повышающего концентрацию полимера, которое может использоваться в дозовой форме, зачастую ограничивается требованиями к общей массе дозовой формы. Например, когда желательно пероральное введение человеку, то при низких соотношениях энзалутамида к полимеру общая масса препарата и полимера может оказаться недопустимо большой для введения требуемой дозы в виде одной таблетки или капсулы. Поэтому зачастую необходимо использовать такие соотношения энзалутамида к полимеру, которые меньше оптимальных в определенных дозовых формах, чтобы обеспечить достаточную дозу энзалутамида в дозовой форме, которая будет достаточно небольшой для легкости проглатывания человеком.

Твердые аморфные дисперсии, содержащие мелкие частицы, как-то со средним диаметром частиц менее 50 мкм, могут иметь плохие характеристики текучести. Плохая текучесть твердой аморфной дисперсии может вызывать трудности при обработке и прессовании твердой аморфной дисперсии. Например, плохая сыпучесть твердой аморфной дисперсии может привести к непостоянству потока через обрабатывающее оборудование и/или непостоянному или неполному заполнению штампов для таблеток или капсул, что может привести к введению неодинаковых доз.

Наряду с размером частиц, характеристики потока твердой аморфной дисперсии также могут зависеть от общего удельного объема твердой аморфной дисперсии. Общий удельный объем порошка обратно пропорционален объемной плотности порошка и может быть измерен как объем, занимаемый единицей массы порошка, к примеру, в кубических сантиметрах на грамм, когда порошок засыпан в емкость типа градуированного цилиндра. Как правило, чем ниже общий удельный объем порошка, тем лучше сыпучесть частиц. Следовательно, улучшение сыпучести твердой аморфной дисперсии может быть более желательно для твердых аморфных дисперсий с большим удельным объемом. Например, в некоторых типичных способах твердая аморфная дисперсия может иметь общий удельный объем, больший или равный 3 см<sup>3</sup>/г, больший или равный 5 см<sup>3</sup>/г, больший или равный 8 см<sup>3</sup>/г, от 3 до 5 см<sup>3</sup>/г и/или от 3 до 8 см<sup>3</sup>/г.

Высокодинамичное перемешивание твердой аморфной дисперсии и скользящего вещества может повысить однородность смешиваемых частиц типа образования упорядоченной смеси и/или интерактивной смеси. В настоящем изобретении термин "скользящее вещество" означает такое вещество, которое при добавлении к порошку улучшает сыпучесть порошка, к примеру, за счет снижения трения между частицами. Примеры скользящих веществ включают, без ограничения, коллоидные кремнеземы, коллоидный диоксид кремния, пирокремнезем, Cab-O-Sil® M-5P, Aerosil®, тальк, крахмал и силикаты магния-алюминия.

Смесь из твердой аморфной дисперсии и скользящего вещества, полученная при высокодинамичном перемешивании, может обладать улучшенной сыпучестью при измерении с помощью индекса Карра по сравнению с сыпучестью одной лишь твердой аморфной дисперсии. В общем, чем ниже индекс Карра, тем лучше сыпучесть вещества. В настоящем изобретении термин "индекс Карра" означает безразмерный параметр "С", который применяется для характеристики сыпучести вещества типа порошка, причем  $C = 1 - (V/T)$ , где V означает объемную плотность вещества, а T - плотность вещества после утряски. Индекс Карра может быть выражен в процентах, например, если  $C = 0,5$ , то индекс Карра можно выразить как 50%. Объемная плотность равна массе на единицу объема (г/см<sup>3</sup>) образца до утряски, а плотность после утряски равна массе образца, деленной на объем образца после его утрясывания в течение 2000 циклов на приборе для измерения плотности Vankel Tap.

Порошок с меньшим индексом Карра может легче прессоваться в таблетки. В некоторых типичных способах смесь с индексом Карра более 40%, к примеру, может быть трудно запрессовать в таблетки. Например, таблетки, полученные из смеси с высоким индексом Карра, с большей вероятностью будут трескаться, ломаться либо иным образом рассыпаться или терять форму таблетки после прессования. При добавлении скользящего вещества к твердой аморфной дисперсии при высокодинамичном перемешивании можно получить смесь с низким индексом Карра, как-то ниже 40 и/или 35%, что подходит для прямого прессования. Это позволяет выполнять прямое прессование твердой аморфной дисперсии без необходимости включения промежуточного процесса грануляции для снижения индекса Карра у смеси до приемлемого уровня.

Типичный способ получения фармацевтической дозовой формы включает: обеспечение твердой аморфной дисперсии, содержащей частицы, причем частицы содержат энзалутамид и полимер, а твердая аморфная дисперсия имеет средний диаметр частиц менее 50 мкм; получение упорядоченной смеси при высокодинамичном перемешивании смеси, содержащей твердую аморфную дисперсию и порошкообразное скользящее вещество, причем скользящее вещество имеет средний диаметр частиц, меньший или равный одной пятой от среднего диаметра частиц твердой аморфной дисперсии после высокодинамичного перемешивания; и получение фармацевтической дозовой формы посредством прямого прессования упорядоченной смеси с образованием таблеток и/или инкапсулирования упорядоченной смеси с образованием капсул.

Другой типичный способ получения фармацевтической дозовой формы включает обеспечение твердой аморфной дисперсии, содержащей частицы, причем частицы содержат энзалутамид и полимер, а твердая аморфная дисперсия имеет средний диаметр частиц менее 50 мкм; получение упорядоченной смеси, содержащей твердую аморфную дисперсию и скользящее вещество при высокодинамичном перемешивании, причем упорядоченная смесь имеет индекс Карра менее 40%; и получение фармацевтической дозовой формы посредством прямого прессования упорядоченной смеси с образованием таблеток или инкапсулирования упорядоченной смеси с образованием капсул.

Другой типичный способ получения фармацевтической дозовой формы включает: обеспечение твердой аморфной дисперсии, содержащей частицы, причем частицы содержат энзалутамид и полимер, а твердая аморфная дисперсия имеет средний диаметр частиц менее 50 мкм; получение смеси, содержащей твердую аморфную дисперсию и порошкообразное скользящее вещество при высокодинамичном перемешивании, причем высокодинамичное перемешивание имеет число Фруда больше 0,2; и получение фармацевтической дозовой формы посредством прямого прессования упорядоченной смеси с образованием таблеток и/или инкапсулирования упорядоченной смеси с образованием капсул.

В настоящем изобретении термин "число Фруда" означает безразмерный параметр "Fr", который применяется для характеристики процесса смешивания, причем  $Fr = V^2/gD_c$ , где V - характеристическая скорость частиц в смесительной камере,  $D_c$  - характеристический диаметр камеры, а g - ускорение силы тяжести Земли. Для вращающейся мешалки типа крыльчатки характеристическая скорость может быть определена как  $V = \pi D_a N$ , где  $D_a$  - диаметр мешалки, а N - скорость вращения мешалки в оборотах за единицу времени.

В настоящем изобретении термин "высокодинамичное перемешивание" означает такой процесс перемешивания порошка, который характеризуется числом Фруда в пределах заданного диапазона, как-то более 0,01, более 0,1, более 0,2, более 0,5, более 1, более 10 и/или, к примеру, более 20. Если число Фруда не указано, то термин "высокодинамичное перемешивание" означает процесс смешивания порошка, характеризующийся числом Фруда не менее 1. Термин "высокодинамичное перемешивание" не включает высокодинамичное гранулирование с использованием жидкости либо растворение или диспергирование твердого вещества в жидкости.

В настоящем изобретении термин "низкодинамичное перемешивание" означает обычный процесс смешивания, не являющийся высокодинамичным перемешиванием.

В настоящем изобретении термин "упорядоченная смесь" означает такую смесь порошков, у которой степень единообразия больше, чем при случайном перемешивании.

В настоящем изобретении термин "интерактивная смесь" означает смесь из первого порошка, имеющего первый средний размер частиц, и второго порошка, имеющего второй средний размер частиц, который больше первого среднего размера частиц, причем все, практически все или по меньшей мере 90% частиц первого порошка взаимодействуют и прилипают по меньшей мере к одной из множества частиц второго порошка. В некоторых воплощениях упорядоченная смесь также является интерактивной смесью.

В настоящем изобретении термин "средний размер частиц" означает  $D_{50}$ . Термин  $D_{50}$  означает, что 50 об.% частиц имеют диаметр, который меньше этого, и 50 об.% частиц имеют диаметр, который больше этого. Средний размер частиц может быть измерен стандартными методами измерения размеров частиц с помощью лазерной дифракции, известными в данной области. Одним из примеров прибора для определения размера частиц у сухих порошков является MasterSizer 2000 фирмы Malvern Instruments Ltd. (Worcestershire, UK). В некоторых воплощениях средний диаметр частиц скользящего вещества после высокодинамичного перемешивания меньше, чем у частиц дисперсии. Это можно определить при анализе смеси методом сканирующей электронной микроскопии. Сравнение частиц дисперсии до высокодинамичного перемешивания со скользящим веществом и после высокодинамичного перемешивания должно показать мелкие частицы скользящего вещества на поверхности частиц дисперсии.

#### Вспомогательные вещества и дозовые формы/

Хотя ключевыми ингредиентами в данных композициях просто являются подлежащий введению энзалутамид и повышающий концентрацию полимер, однако может быть полезным и включение других наполнителей в композицию. Эти наполнители можно использовать вместе с композицией энзалутамида и полимера с тем, чтобы сформировать композицию в виде таблеток, капсул, суспензий, порошков для суспензий, кремов, трансдермальных пластырей, депо-препаратов и др. Композиции энзалутамида и полимера можно добавлять к другим ингредиентам дозовой формы практически любым способом, который существенно не изменяет сам энзалутамид. Наполнители можно физически смешивать с дисперсией и/или включать в дисперсию.

Для получения фармацевтической композиции твердую дисперсию (аморфного энзалутамида), содержащую энзалутамид и полимер, дополнительно смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Вспомогательные вещества не имеют особых ограничений, если только они фармацевтически приемлемы. Примеры вспомогательных веществ включают наполнители, связующие вещества, разрыхлители, подкислители, шипучие средства, искусственные подсластители, ароматизаторы, смазывающие ве-

щества, красители, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты, скользящие вещества и др.

Наполнители можно выбирать, к примеру, из маннитола, лактозы, крахмала, кукурузного крахмала, кислого фосфата кальция гидрата, карбоната магния, карбоната кальция, очищенной сахарозы, глюкозы и др.

Связующие вещества можно выбирать, к примеру, из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, метилцеллюлозы, гуммиарабика и др.

Разрыхлители можно выбирать, к примеру, из кукурузного крахмала, крахмала, кристаллической целлюлозы, кальциевой кармеллозы, натриевой кармеллозы, натриевой кроскармеллозы, легкой безводной кремниевой кислоты, силиката кальция, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, частично желатинизированного крахмала, натриевого карбоксиметилкрахмала, порошкового агара, кропсвидона, синтетического алюмосиликата, сложных эфиров сахарозы и жирных кислот, гидрата лактозы, D-маннита, безводной лимонной кислоты и др.

Подкислители можно выбирать, к примеру, из лимонной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты и др.

Шипучие вещества можно выбирать, к примеру, из бикарбоната натрия и др.

Искусственные подсластители можно выбирать, к примеру, из сахарина натрия, дикалиевого глицирризината, аспартама, стевии, тауматина и др.

Ароматизаторы можно выбирать, к примеру, из лимона, лайма, апельсина, ментола и др.

Смазывающие вещества можно выбирать, к примеру, из стеарата магния, стеарата кальция, сложных эфиров сахарозы и жирных кислот, стеарилфумарата натрия, полиэтиленгликоля, талька, стеариновой кислоты и др.

Красители можно выбирать, к примеру, из желтого оксида железа, красного оксида железа, пищевого желтого № 4, пищевого желтого № 5, пищевого красного № 3, пищевого красного № 102, пищевого синего № 3 и др.

Буферы можно выбирать, к примеру, из лимонной кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, аскорбиновой кислоты или их солей; глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, аспарагиновой кислоты, аланина, аргинина или их солей; оксида магния, оксида цинка, гидроксида магния, фосфорной кислоты, борной кислоты или их солей и др.

Антиоксиданты можно выбирать, к примеру, из аскорбиновой кислоты, дибутилгидрокситолуола, пропилгаллата и др.

Скользящие вещества можно выбирать, к примеру, из легкой безводной кремниевой кислоты, оксида титана, стеариновой кислоты, коллоидного кремнезема, коллоидного диоксида кремния 20, пирокремнезема, Cab-O-Sil® M-5P, Aerosil®, талька, крахмала и силикатов алюминия-магния и др.

Эти вспомогательные вещества можно добавлять сами по себе в соответствующем количестве либо в виде комбинации из двух или нескольких из них в соответствующих количествах.

Один очень полезный класс вспомогательных веществ, добавляемых в лекарственные формы после образования дисперсии энзалутамид/полимер, составляют детергенты и поверхностно-активные вещества. Подходящими детергентами и поверхностно-активными веществами являются сульфонирированные углеводороды и их соли, такие как диоктилсульфосукцинат натрия и лаурилсульфат натрия; сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, такие как полисорбат-80 и полисорбат-20; алкиловые эфиры полиоксиэтилена; полиоксиэтилен с касторовым маслом; полиоксиэтилен (-40 или -60) с гидрогенизированным касторовым маслом; сукцинат токоферил-полиэтиленгликоля 1000; каприлат/капрат глицерил-полиэтиленгликоля-8; глицериллаурат полиоксиэтилена-32; сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот; блочные сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; полигликолизированные глицериды; длинноцепочечные жирные кислоты, как-то пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и рицинолеиновая кислота, среднецепочечные и длинноцепочечные насыщенные и ненасыщенные моно-, ди- и триглицериды и их смеси; фракционированное кокосовое масло; моно- и диглицериды каприновой и каприловой кислоты; соли желчных кислот типа таурохолата натрия и такие фосфолипиды, как яичный лецитин, соевый лецитин, 1,2-диацил-sn-глицерофосфорилхолины, как-то 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицерофосфорилхолин, дипальмитоил-sn-глицерофосфорилхолин, дистеароил-sn-глицерофосфорилхолин и 1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицерофосфорилхолин. Такие материалы могут с выгодой применяться для повышения скорости растворения путем облегчения смачивания, тем самым увеличивая максимальную концентрацию растворенного вещества, а также для ингибирования кристаллизации или осаждения препарата путем взаимодействия с растворенным препаратом по таким механизмам, как комплексообразование, образование комплексов включения, образование мицелл или адсорбирование на поверхности твердого препарата, кристаллического или аморфного.

Такие поверхностно-активные вещества могут составлять до 5% композиции.

Также может быть полезным добавление модификаторов pH, таких как кислоты, основания или буферы, замедляющих растворение композиции (например, таких кислот, как лимонная кислота или янтарная кислота, когда повышающий концентрацию полимер является анионным) или же повышающих скорость растворения композиции (например, таких оснований, как ацетат натрия или амины, когда полимер является анионным).

Также можно добавлять обычные матричные материалы, комплексообразователи, солубилизирующие вещества, наполнители, дезинтегрирующие вещества (разрыхлители) или связующие как в составе самой композиции, так и при грануляции мокрым или механическим или другим способом. Эти материалы могут составлять до 90 мас.% композиции.

Примеры матричных материалов, наполнителей или разбавителей включают лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, дифосфат кальция и крахмал.

Примеры разрыхлителей включают натриевый гликолат крахмала, альгинат натрия, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, метил целлюлозу и натриевую кроскармеллозу.

Примеры связующих веществ включают метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и такие камеди, как гуаровая камедь и трагакант.

Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния и стеарат кальция.

Можно использовать и другие обычные наполнители, в том числе эксципиенты, хорошо известные в данной области. Как правило, такие наполнители, как пигменты, смазки, ароматизаторы и т.д., могут использоваться для обычных целей и в типичных количествах, не оказывающих вредного влияния на свойства композиции. Такие наполнители могут применяться для того, чтобы сформировать композиции в виде таблеток, капсул, суспензий, порошков для суспензий, кремов, трансдермальных пластырей и др.

Композиции могут вводиться самыми разными способами, в том числе, но без ограничения, перорально, интраназально, ректально и через легкие. В некоторых воплощениях композиции вводятся перорально.

Фармацевтические композиции, содержащие твердую дисперсию, могут быть составлены в виде различных дозовых форм, включая таблетки, порошки, мелкие гранулы, гранулы, сухие сиропы, капсулы и т.п., а также сами твердые дисперсии. В некоторых воплощениях твердая фармацевтическая композиция имеет вид таблеток.

Приведенные здесь композиции также могут использоваться в самых разных дозовых формах для введения энзалутамида. Типичные дозовые формы - порошки или гранулы, которые можно принимать внутрь в сухом либо восстановленном виде при добавлении воды или другой жидкости с образованием пасты, кашицы, суспензии или раствора; таблетки; капсулы; мультичастицы; и пилюли. Вместе с приведенными здесь композициями можно смешивать, размельчать или гранулировать различные добавки с образованием материала, подходящего для вышеуказанных дозовых форм.

Композиции могут быть составлены в различном виде так, чтобы они вводились в виде суспензии частиц в жидком носителе. Такие суспензии могут быть сформированы в виде жидкости или пасты во время изготовления, либо они могут быть сформированы в виде сухого порошка, в который позже, но перед пероральным введением добавляется жидкость, как правило, вода. Такие порошки, которые восстанавливают в виде суспензии, часто именуется пакетики-саше или порошки для восстановления пероральных форм (ОРС). Такие дозовые формы можно составлять и восстанавливать любым известным способом. Простейший подход заключается в составлении дозовой формы в виде сухого порошка, который восстанавливается путем добавления воды и перемешивания.

В некоторых воплощениях дисперсии энзалутамида составляются для долгосрочного хранения в сухом состоянии, так как это способствует химической и физической стабильности энзалутамида. Для получения дозовых форм смешивают с композицией различные наполнители и вспомогательные вещества. Например, может потребоваться добавление некоторых или всех из следующего: консерванты, такие как сульфиты (антиоксидант), бензалкония хлорид, метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт или бензоат натрия; суспендирующие средства или загустители, такие как ксантановая камедь, крахмал, гуаровая камедь, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, натриевая карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиакриловая кислота, силикагель, силикат алюминия, силикат магния или диоксид титана; противослеживающие вещества или наполнители, такие как оксид кремния или лактоза; ароматизаторы, как-то натуральные или искусственные ароматизаторы; подсластители типа Сахаров, такие как сахароза, лактоза или сорбит, а также искусственные подсластители, такие как аспартам или сахарин; смачивающие или поверхностно-активные вещества типа различных марок полисорбата, докузата натрия или лаурилсульфата натрия; солубилизаторы, такие как этанол, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; красители, такие как FD&C красный № 3 или FD&C синий № 1; и модификаторы pH или буферы, такие как карбоновые кислоты (в том числе лимонная кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота и янтарная кислота), различные соли карбоновых кислот, такие аминокислоты, как глицин или аланин, различные соли фосфатов, сульфатов и карбонатов, такие как тринатрия фосфат, бикарбонат натрия или бисульфат калия, и такие основания, как аминоклюкоза или триэтанолламин.

В некоторых воплощениях может добавляться дополнительный повышающий концентрацию полимер. Дополнительный повышающий концентрацию полимер может действовать в качестве загустителя или суспендирующего средства в лекарственных формах, которые восстанавливают с жидкостью перед введением дозы и которые могут обеспечить дополнительное подавление выпадения осадка у всех дозовых форм после попадания в водную среду применения.

В некоторых случаях целые дозовые формы или частицы, гранулы или шарики, составляющие дозовую форму, могут обладать лучшими рабочими характеристиками, если они покрыты энтеросолюбильным полимером для предотвращения или замедления растворения до тех пор, пока дозовая форма не покинет желудок. Примеры материалов для энтеросолюбильного покрытия включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, полиметакрилаты с карбоксильными функциональными группами и полиакрилаты с карбоксильными функциональными группами.

Композиции могут вводиться в виде дозовой формы с контролируемым высвобождением. У одной из таких дозовых форм композиция энзалутамида и полимера заключена в устройство с подверженным эрозии полимерным матриксом. Под подверженным эрозии матриксом имеется в виду разрушаемый водой или набухающий в воде или водорастворимый в том смысле, что он разрушается или набухает или растворяется в чистой воде или требует присутствия кислоты или основания для ионизации полимерной матрицы в достаточной степени для разрушения или растворения. При контакте с водной средой применения подверженный эрозии полимерный матрикс впитывает воду и образует пропитанный водой гель или "матрикс", который захватывает дисперсию энзалутамида и полимера. Пропитанный водой матрикс постепенно разрушается, набухает, распадается или растворяется в среде применения, тем самым контролируя высвобождение дисперсии в среду применения.

В некоторых воплощениях композиции вводятся через или включены в устройство с неподверженным эрозии матриксом.

В некоторых воплощениях композиции вводятся в виде дозовой формы с покрытием для осмотически контролируемого высвобождения. Такая дозовая форма содержит два компонента: (а) ядро, содержащее осмотическое средство и дисперсию энзалутамида и повышающего концентрацию полимера; и (b) не растворяющееся и не подверженное эрозии покрытие, окружающее ядро, причем покрытие контролирует приток воды в ядро из водной среды применения с тем, чтобы вызвать высвобождение препарата путем экструзии части или всего ядра в среду применения. Осмотическое средство, содержащееся в ядре этого устройства, может представлять собой набухающий в воде гидрофильный полимер, осмоген или осмотический реагент. В некоторых воплощениях покрытие является полимерным и проницаемым для воды и имеет по меньшей мере одно выпускное отверстие.

В некоторых воплощениях композиции вводятся в виде формы с покрытием для контролируемого гидрогелем высвобождения, содержащей по меньшей мере два компонента: (а) ядро, содержащее дисперсию и гидрогель, и (b) покрытие, через которое проходит дисперсия при попадании дозовой формы в среду применения.

В некоторых воплощениях вводится смесь препаратов в виде дозовой формы с покрытием для контролируемого гидрогелем высвобождения, содержащей по меньшей мере три компонента: (а) композицию, содержащую дисперсию, (b) набухающую в воде композицию, причем набухающая в воде композиция находится в отдельной области ядра, образованной содержащей препарат композицией и набухающей в воде композицией, и (c) покрытие вокруг ядра, которое проницаемо для воды, нерастворимо в воде и имеет по меньшей мере одно выпускное отверстие. При применении ядро впитывает воду через покрытие, набухающая в воде композиция разбухает и давление в ядре повышается, а содержащая дисперсию композиция разжижается. Поскольку покрытие остается неповрежденным, то содержащая дисперсию композиция выдавливается из выпускного отверстия в среду применения.

В некоторых воплощениях композиции могут вводиться в виде мультичастиц. Мультичастицы в целом относятся к таким дозовым формам, которые содержат множество частиц, размеры которых могут варьироваться от 10 мкм до 2 мм, обычно от 100 мкм до 1 мм в диаметре. Такие мультичастицы могут быть упакованы, к примеру, в капсулы типа желатиновых капсул или капсул из водорастворимого полимера типа НРМСАС, НРМС или крахмала или же они могут вводиться в виде суспензии или кашицы в жидкости.

Такие мультичастицы могут быть получены любым известным способом, как-то способом сухой или мокрой грануляции, экструзии/сфероидизации, прессования или нанесения покрытия распылением на заготовки ядер. Например, в процессах мокрой и сухой грануляции получают композицию энзалутамида и повышающего концентрацию полимера, как описано выше. Затем эту композицию подвергают грануляции с образованием мультичастиц требуемого размера. С композицией можно смешивать и другие наполнители типа связующих веществ (например, микрокристаллическую целлюлозу), способствующих обработке и формированию мультичастиц. При мокрой грануляции в грануляционную жидкость можно включать связующие вещества типа микрокристаллической целлюлозы, чтобы облегчить формирование подходящих мультичастиц.

В любом случае полученные частицы сами по себе могут составлять дозовую форму типа мультичастиц или же они могут быть покрыты различными пленкообразующими материалами типа энтеросолюбильных полимеров или набухающих в воде или растворимых в воде полимеров либо их можно смешать с другими наполнителями или носителями, способствующими введению пациентам.

Твердая дисперсия может быть получена путем растворения и/или суспендирования энзалутамида и полимера в фармацевтически приемлемом растворителе, а затем удаления растворителя. В растворитель,

в котором растворен и/или суспендирован энзалутамид, можно добавлять фармацевтически приемлемые добавки.

Фармацевтически приемлемый растворитель не имеет особых ограничений, если только энзалутамид может находиться в аморфном состоянии в присутствии полимера. Примеры фармацевтически приемлемых растворителей включают кетоны типа ацетона, спирты типа метанола, этанола, пропанола либо их смеси, а также смешанные растворители из воды с одним или несколькими из этих растворителей. Такие фармацевтически приемлемые растворители можно использовать по отдельности или в соответствующей комбинации из двух или нескольких из них.

Количество фармацевтически приемлемого растворителя не имеет особых ограничений, если только он может растворять и/или суспендировать энзалутамид. В других воплощениях по отношению к общей массе энзалутамида и полимера может содержаться от 1 до 100 раз больше фармацевтически приемлемого растворителя или от 5 до 20 раз больше фармацевтически приемлемого растворителя.

Способ удаления фармацевтически приемлемого растворителя не имеет особых ограничений, если только растворитель может быть удален из той жидкости, в которой растворен и/или суспендирован энзалутамид и полимер. Примеры способов включают высушивание распылением, высушивание при пониженном давлении, высушивание струей воздуха и др., а в других воплощениях может применяться сушка распылением.

Способ изготовления фармацевтической композиции или ее лекарственной формы не имеет особых ограничений, если только им можно получить нужную лекарственную форму с помощью соответствующей комбинации вышеуказанных методов или методов, известных *per se*. В частности, к примеру, твердую дисперсию смешивают с одной либо двумя или несколькими добавками и применяют известные сами по себе способы получения таблеток, порошков, мелких гранул, гранул, сухих сиропов или капсул.

Фармацевтические композиции можно получить, к примеру, любым известным способом, включающим стадии перемешивания, грануляции, контролирования заданного размера, таблетирования, нанесения пленочного покрытия и др.

Например, твердые фармацевтические композиции в виде порошков, мелких гранул, гранул или сухих сиропов можно получить способом, включающим стадии (1) смешивания твердой дисперсии с одной либо двумя или несколькими добавками с помощью блендера и (2) гранулирования полученной смеси методом сухой грануляции с помощью сухого гранулятора. В том случае, когда по мере необходимости используются различные вышеуказанные фармацевтические добавки, эти фармацевтические добавки могут добавляться на любой стадии, например на стадии (1), между стадиями (1) и (2) либо на стадии (2).

Способ контролирования заданного размера может регулировать размер частиц гранул. Например, можно установить размер от 50 до 500 мкм, в другом воплощении - от 100 до 300 мкм, в следующем воплощении - от 100 до 250 мкм с помощью калибровочной машины.

Каждые гранулы можно довести до любого подходящего размера, подвергая их операции измельчения перед стадией смешения. На стадии измельчения можно использовать любое устройство или средство, если только оно вообще позволяет проводить фармацевтическое измельчение препарата и/или фармацевтических добавок. На стадии смешивания отдельных компонентов, которая следует за измельчением, можно использовать любое устройство или средство, если только оно вообще позволяет проводить фармацевтическое смешивание отдельных компонентов до однообразного состояния.

Затем гранулированный продукт подвергается таблетированию для получения таблеток. Для этого можно использовать любой способ таблетирования, если только он вообще позволяет получать фармацевтически штампованные изделия. Примеры включают методы, в которых гранулированный продукт таблетировать в смеси с одной либо двумя или несколькими добавками. Для этого можно использовать таблетировочные машины любого типа, если только они вообще позволяют получать фармацевтически штампованные изделия. Примеры включают роторные таблетировочные машины, одноходовые таблетировочные машины и др. Твердость таблеток устанавливают, к примеру, на уровне от 50 до 300 Н или же от 80 до 250 Н, принимая во внимание обработку при производстве, распределении и т.п. лекарственных средств.

После таблетирования на поверхность таблеток можно нанести пленочное покрытие. Для этого можно использовать любой метод, если только он вообще позволяет наносить фармацевтические оболочки на таблетки. Примеры включают барабанные способы нанесения покрытия и др. Для этого можно использовать пленочные покрытия любого типа, если только они вообще применяются в качестве фармацевтических добавок для нанесения фармацевтических покрытий на таблетки. Средства для пленочного покрытия могут добавляться по отдельности или в сочетании, как потребуется, в подходящих количествах.

В общем, скорость нанесения покрытия не имеет никаких ограничений, лишь бы только можно было нанести покрытие на поверхность таблеток.

Для получения приведенных здесь фармацевтических композиций либо их лекарственных форм можно использовать любой метод, если только он позволяет получать лекарственные формы, дающие нужные эффекты по описанному выше методу или при соответствующей комбинации методов, известных *per se*.

Получение таблеток.

В некоторых воплощениях для производства дозовых форм в виде таблеток с дисперсией энзалутамид/полимер используется дисперсия энзалутамид/полимер, содержащая 55-65 мас.% энзалутамида. В некоторых воплощениях используется дисперсия 60%A:HPMCAS-M. Полезные таблетки содержат примерно 70% от общего веса в виде дисперсии 60%A:HPMCAS-M, а остальное - неактивные эксципиенты, в том числе разрыхлители. В некоторых воплощениях таблетки в качестве разрыхлителя содержат натриевый гликолат крахмала (например, Explotab®). В некоторых воплощениях таблетки в качестве разрыхлителя содержат натриевую кроскармеллозу (например, Ac-Di-Sol®). В некоторых воплощениях такие таблетки содержат от 6 до 10 мас.% разрыхлителя. В некоторых воплощениях таблетки содержат 266,67 мг дисперсии 60%A:HPMCAS-M и 30,5 мг натриевой кроскармеллозы в таблетках по 381 мг; это соответствует содержанию дисперсии в 70 мас.% и содержанию разрыхлителя в 8 мас.%.

В некоторых воплощениях таблетки содержат примерно 55-65% от общего веса в виде дисперсии 60%A:HPMCAS-M, а остальное - неактивные эксципиенты, в том числе разрыхлители. В некоторых воплощениях в качестве разрыхлителя служит натриевый гликолат крахмала (например, Explotab®). В некоторых воплощениях таблетки в качестве разрыхлителя содержат натриевую кроскармеллозу (например, Ac-Di-Sol®). В некоторых воплощениях такие таблетки содержат от 6 до 10 мас.% разрыхлителя. Например, в некоторых воплощениях таблетки этого типа могут содержать 266,67 мг дисперсии 60%A:HPMCAS-M и 34 мг натриевой кроскармеллозы в таблетках по 425 мг. Это соответствует содержанию дисперсии в 62,7 мас.% и содержанию разрыхлителя в 8 мас.%.

В некоторых воплощениях таблетки содержат примерно 45-55% от общего веса в виде дисперсии 60%A:HPMCAS-M, а остальное - неактивные эксципиенты, в том числе разрыхлители. В некоторых воплощениях используется натриевый гликолат крахмала (например, Explotab®) или натриевая кроскармеллоза (например, Ac-Di-Sol®). В некоторых воплощениях таблетки содержат от 6 до 10 мас.% разрыхлителя. Например, в некоторых воплощениях таблетки этого типа могут содержать 266,67 мг дисперсии 60%A:HPMCAS-M и 40 мг натриевой кроскармеллозы в таблетках по 500 мг. Это соответствует содержанию дисперсии в 53,3 мас.% и содержанию разрыхлителя в 8 мас.%. Можно получить и большие таблетки, если они содержат дисперсии 60%A:HPMCAS-M и по меньшей мере 6 мас.% разрыхлителя; а в некоторых воплощениях - 8 мас.% разрыхлителя.

Таблетки, содержащие дисперсии энзалутамид/полимер, могут быть получены методом мокрой грануляции, сухой грануляции или прямого прессования. В некоторых воплощениях применяются сухая грануляция или прямое прессование.

В некоторых воплощениях таблетки содержат дисперсию 60%A:HPMCAS-M, натриевую кроскармеллозу в качестве разрыхлителя и микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel® PH102). В некоторых воплощениях таблетки содержат дисперсию 60%A:HPMCAS-M 60, натриевую кроскармеллозу в качестве разрыхлителя, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel® PH102) и лактозу 318 Fast-Flo. В некоторых воплощениях таблетки содержат дисперсию 60%A:HPMCAS-M, натриевую кроскармеллозу в качестве разрыхлителя, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel® PH102), лактозу 318 Fast-Flo и кремнезем (например, Cab-0-Sil®). Пример рецептуры таблеток по 500 мг при изготовлении методом прямого прессования включает:

- 53,3 мас.% дисперсии 60%A:HPMCAS-M;
- 8,0 мас.% натриевой кроскармеллозы;
- 19,0 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
- 19,0 мас.% лактозы Fast-Flo;
- 0,5 мас.% кремнезема;
- 0,25 мас.%, стеарата магния.

Должно быть понятно, что приведенные для примера таблетки могут быть и больше или меньше, без существенного влияния на качество, производя небольшие изменения в количестве каждого наполнителя, при условии, что таблетки содержат достаточно дисперсии 60%A:HPMCAS-M для получения дозы в 160 мг энзалутамида. В некоторых воплощениях больших или меньших таблеток относительные соотношения пяти перечисленных наполнителей остаются примерно постоянными.

Приведенные здесь композиции могут применяться для лечения любых заболеваний, которые подлежат лечению введением энзалутамида. Соответственно, композиции могут применяться для лечения таких гиперпролиферативных заболеваний, как рак простаты (например, устойчивый к гормонам рак простаты, чувствительный к гормонам рака простаты), рак молочной железы и рак яичников у млекопитающих (включая человека), путем введения нуждающимся в таком лечении млекопитающим терапевтически эффективного количества приведенной здесь композиции.

Испытание на растворимость *in vitro* для оценки повышения концентрации препарата в водном растворе может проводиться путем (1) внесения с перемешиванием достаточного количества контрольной композиции, т.е. одного лишь кристаллического энзалутамида, в среду испытания *in vitro*, обычно в раствор MFD или PBS, для определения максимальной концентрации энзалутамида, достигаемой в условиях испытания; (2) внесения с перемешиванием достаточного количества исследуемой композиции (напри-

мер, энзалутамида и полимера) в эквивалентную среду испытания таким образом, что если весь энзалутамид растворится, то теоретическая концентрация энзалутамида будет превышать отмеченную максимальную концентрацию энзалутамида примерно в 20 раз; и (3) сравнения измеренного значения MDC и/или AUC<sub>90</sub> на графике водной концентрации от времени у исследуемой композиции в среде испытания с максимальной концентрацией и/или AUC<sub>90</sub> на графике водной концентрации от времени у контрольной композиции. При проведении такого испытания на растворимость используется такое количество исследуемой композиции или контрольной композиции, при котором, если весь энзалутамид растворится, тест-концентрация энзалутамида будет по меньшей мере в 20 раз больше, чем контрольная концентрация энзалутамида.

Концентрация растворенного энзалутамида обычно измеряется в зависимости от времени путем отбора проб из среды испытания и построения графика концентрации энзалутамида в среде испытания от времени с тем, чтобы установить значение MDC. За MDC принимается максимальное значение растворенного энзалутамида при измерении за весь период испытания. Значение AUC<sub>90</sub> на графике концентрации энзалутамида от времени рассчитывается путем интегрирования кривой концентрации от времени за любой 90-минутный период времени между временем введения композиции в водную среду применения (время равно 0) и через 270 мин после введения в среду применения (время равно 270 мин). Как правило, если композиция достигает MDC быстро, менее чем за 30 мин, то для расчета AUC<sub>90</sub> используется промежуток от времени, равного нулю, до времени, равного 90 мин. Однако, если значение AUC<sub>90</sub> у композиции за любой 90-минутный период времени, описанный выше, соответствует критериям описанных здесь композиций, эта композиция входит в число композиций настоящего изобретения. Период времени в 270 мин выбран из-за его физиологической релевантности. Всасывание лекарственных средств у млекопитающих обычно происходит в тонком кишечнике, а время прохождения через тонкую кишку у человека составляет примерно 4,5 ч или 270 мин.

Чтобы устранить большие частицы энзалутамида, которые могли бы дать ошибочные результаты, исследуемой раствор фильтруют либо центрифугируют. Как правило, за "растворенный энзалутамид" принимается такой материал, который проходит через шприц-фильтр на 0,45 мкм, или же такой материал, который остается в супернатанте после центрифугирования. Фильтрация может проводиться с помощью 13 мм-го шприц-фильтра на 0,45 мкм из поливинилидендифторида типа фильтра фирмы Scientific Resources торговой марки Titan™. Центрифугирование обычно проводится в полипропиленовых микроцентрифужных пробирках с центрифугированием при 13000×g в течение 60 с. Можно использовать и другие аналогичные методы фильтрации или центрифугирования и получать хорошие результаты. Например, при использовании микрофильтров других типов можно получать значения немного выше или ниже ( $\pm 10$ -40%), чем полученные с вышеуказанными фильтрами, но они все же позволяют идентифицировать дисперсии. Следует иметь в виду, что данное определение "растворенного энзалутамида" охватывает не только мономерные сольватированные молекулы энзалутамида, но и широкий спектр других разновидностей типа ансамблей полимер/энзалутамид, имеющих субмикронные размеры, как-то агрегаты энзалутамида, агрегаты смесей полимера и энзалутамида, мицеллы, полимерные мицеллы, коллоидные частицы, комплексы полимер/энзалутамид и другие содержащие энзалутамид разновидности, которые присутствуют в фильтрате или супернатанте при указанном испытании на растворимость.

Испытание на мембранную проницаемость, описанное в приведенных ниже примерах, проводится следующим образом. Между резервуарами для подачи и для пермеата помещается проницаемая для препарата мембрана. В среду испытания вносится достаточное количество исследуемой композиции и помещается в резервуар для подачи, а в резервуар для пермеата помещается несмешивающийся с водой органический раствор типа смеси деканол/декан 60/40. Из резервуара для пермеата отбираются пробы для анализа на концентрацию препарата в зависимости от времени. По этим данным определяется максимальный поток препарата через мембрану, а также общий выход препарата, который определяется в процентах как количество препарата, прошедшего через мембрану за 240 мин. Более подробно это испытание на мембранную проницаемость изложено в US 7611630 B2.

Ничто в данном описании не должно рассматриваться как ограничение объема настоящего изобретения. Все приведенные примеры являются репрезентативными и не ограничивающими. Вышеописанные воплощения можно модифицировать или варьировать так, как это известно специалистам в данной области в свете вышеизложенных положений. Поэтому следует иметь в виду, что в рамках формулы изобретения и ее эквивалентов изложенные здесь воплощения могут быть реализованы иначе, чем это описано конкретно.

### Примеры

В приведенных ниже примерах "Контроль 1" означает кристаллический энзалутамид, полученный как описано в US 7709517 B2, в котором это соединение называется RD162; а "Контроль 2" означает раствор энзалутамида 4,23 мг/мл в лабразоле (Labrasol® = каприлокапроил-полиоксиглицериды).

Пример 1. Получение аморфного энзалутамида.

Аморфный энзалутамид получали при высушивании распылением 3%-ного раствора энзалутамида, растворенного в ацетоне, в лабораторной распылительной сушке. Лабораторная сушка состоит из распы-

лительной сушилки диаметром 27,6 см с соотношением диаметра к высоте больше 3. Лабораторная сушилка оснащена нагнетательной насадкой Schlick 2.0. Нагретый сушильный газ (азот) подается в сушильную камеру через перфорированную пластину, чтобы обеспечить равномерный поток сушильного газа через сушильную камеру. Для получения аморфного энзалутамида распыляемый раствор подается в сопло при скорости подачи 20 г/мин и давлении 110 фунтов/кв.дюйм (psi). В сушильной камере распыленные капельки смешиваются с сушильным газом - азотом, поступающим в систему со скоростью потока 470 г/мин при температуре 100°C. Высушенные распылением частицы, испаряющийся растворитель и сушильный газ удаляются из камеры распылительной сушилки при температуре 45°C через выпускное отверстие и поступают в высокоэффективный циклонный сепаратор, где собираются высушенные распылением частицы. Затем испаряющийся растворитель и сушильный газ поступают на фильтр для удаления любых оставшихся частиц перед сбросом.

Пример 2. Получение дисперсий энзалутамида с повышающими концентрацию полимерами.

Твердую аморфную дисперсию из 25 мас.% энзалутамида и 75 мас.% НРМСАС получали методом высушивания распылением следующим образом. Распыляемый раствор получали растворением 1 мас.% энзалутамида и 3 мас.% НРМСАС-М в ацетоне. Этот раствор подвергали высушиванию распылением в лабораторной распылительной сушилке, описанной в примере 1. Этот раствор подавали в распылитель с нагнетательной насадкой Schlick 2.0 под давлением в 114 psi. Распыляемый раствор подавали в распылительную сушилку при скорости потока 20 г/мин. Сушильный газ азот подавали в сопло при 102°C со скоростью потока 470 г/мин. Температура на выходе из распылительной сушилки была 46°C. Полученные при сушке распылением частицы извлекали с помощью циклонного сепаратора. Параметры распылительной сушилки приведены в табл. 2.1.

Получали и другие дисперсии с использованием различных полимеров и составов, приведенных в табл. 2.1.

Таблица 2.1  
Условия получения высушенных распылением дисперсий (SDD)  
энзалутамида с полимерами

Состав SDD и (№ дисперсии)	Распыл. сушка	Частиц в распыл. растворе (%)	Объём партии (г А)	Сушильный газ		Скор-ть подачи суш. газа (г/мин)	Скор-ть подачи распыл. раствора (г/мин)	Насадка	Давле ние в сопле (psi)
				T <sub>in</sub> (°C)	T <sub>out</sub> (°C)				
SDD 25%А с НРМСАС-М (D1)	лаборат орная	4,0	6,4	102	46	470	20	Schlick 2.0	114
SDD 25%А с PVP-VA64 (D2)	лаборат орная	4,0	1,5	112	46	470	20	Schlick 2.0	111
SDD 60%А с НРМСАС-М (D3)	лаборат орная	8,0	9,0	109	47	470	25	Schlick 2.0	109
SDD 25%А с НРМСАС-М (D4)	мини	2,0	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid*	
SDD 40%А с НРМСАС-М (D5)	мини	1,5	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 60%А с НРМСАС-М (D6)	мини	1,0	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 80%А с НРМСАС-М (D7)	мини	1,0	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 25%А с НРМСАС-Н (D8)	мини	2,0	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 40%А с НРМСАС-Н (D9)	мини	1,5	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 40%А с PVP-VA64 (D10)	мини	1,0	50 мг	100	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 25%А с НРМСАС-MG (D11)	лаборат орная	8,0	10	107	44	510	22	Schlick 2.0	106

SDD 60%A с HPMCAS-MG (D12)	лаборат орная	8,0	20	109	55	490	22	Schlick 2.0	104
SDD 60%A с HPMCAS-MG (D13)	PSD-1	18,0	900	99	30	1750	230	Spray Systems SK79-16	330- 370
SDD 60%A с HPMC-E3Prem (D14)	мини	1,5	100 мг	105	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 60%A с HPMCP-55 (D15)	мини	1,5	100 мг	105	23	20	0,65	2-fluid	
SDD 60%A с Eudragit-L100 (D16)	мини	1,5	100 мг	105	23	20	0,65	2-fluid	

\* Насадка 2-fluid - это Spraying Systems® с крышкой для жидкости 1650 и крышкой для воздуха 64 фирмы Spraying Systems Co., Wheaton, IL.

Распылительная "мини"-сушка состоит из распылителя на верхней крышке стоящей вертикально трубы из нержавеющей стали диаметром 11 см.

Распылительная сушка PSD-1 - это устройство XP Portable Spray-Dryer фирмы Niro с технологической емкостью для подачи жидкости.

Пример 3. Дифрактограммы PXRД высушенного распылением аморфного препарата, дисперсий энзалутаид/полимер и сыпучего кристаллического препарата.

Дисперсии анализировали методом порошковой рентгеновской дифракции (PXRД) на приборе для измерения PXRД AXS D8 Advance (Bruker, Inc., Madison, Wisconsin) по следующей процедуре. Образцы (примерно от 30 до 100 мг) вносили в чашки для проб из Lucite, снабженные на дне пластинками Si (511), чтобы они не давали фоновых сигналов. Образцы центрифугировали в плоскости  $\phi$  при 30 об/мин, чтобы свести к минимуму эффекты ориентации кристаллов. Рентгеновский источник ( $K\text{Cu}\alpha$ ,  $\lambda=1,54 \text{ \AA}$ ) работал при напряжении 45 кВ и токе в 3 мА. Для каждого образца собирали данные за период 120 мин в режиме непрерывного сканирования детектором при скорости сканирования 8 секунд/шаг и размере шага в  $0,04^\circ$ /шаг. Дифрактограммы снимали в интервале  $2\theta$  от  $4$  до  $40^\circ$ .

Из дифрактограмм на фиг. 1 видно, что высушенный распылением энзалутаид, высушенные распылением дисперсии (SDD) 25%A:PVP-VA64, 25%A:HPMCAS-M и 60%A:HPMCAS-MG, все, были полностью аморфными и характеризуются отсутствием острых пиков при рентгеновской кристаллографии.

Пример 4. Растворимость *in vitro* составов энзалутаида и контролей.

Исследования по растворимости *in vitro* проводились для подмножества составов, получение которых описано в примере 2. В этих исследованиях по растворимости использовалось описанное выше микроцентрифужное испытание на растворимость. Испытанию подвергались препараты аморфного энзалутаида, различные высушенные распылением дисперсии (SDD) энзалутаид/полимер и контролей 1 и 2. Была выбрана доза энзалутаида в 200 мкг/мл с тем, чтобы она была в 10-20 раз выше растворимости кристаллического энзалутаида для того, чтобы оценить способность составов к достижению перенасыщенности энзалутаидом и поддержанию перенасыщенности по сравнению с кристаллическим препаратом. Средой для растворения служила искусственная жидкость двенадцатиперстной кишки натошак (MFDS), состоящая из водного раствора, содержащего 20 мМ  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 47 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 87 мМ  $\text{NaCl}$ , 0,2 мМ  $\text{KCl}$ , при pH 6,5 и 290 мОсм/кг, и дополнительно содержащая 7,3 мМ натриевой соли таурохолевой кислоты и 1,4 мМ 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолина.

Таблица 4.1

Данные микроцентрифужных испытаний на растворимость для высушенных распылением дисперсий (SDD) энзалутаида, аморфного энзалутаида и контролей

Состав (№ дисперсии)	Концентрация энзалутаида (мкг/мл)						
	0 мин	4 мин	10 мин	20 мин	40 мин	90 мин	1200 мин
SDD 25%A:HPMCAS-M (D4)	0,0	150	150	150	160	160	100
SDD 40%A:HPMCAS-M (D5)	0,0	110	86	93	110	120	100
SDD 60%A:HPMCAS-M (D6)	0,0	75	78	93	100	110	100
SDD 80%A:HPMCAS-M (D7)	0,0	87	100	130	130	130	40
SDD 25%A:HPMCAS-H (D8)	0,0	110	110	110	110	110	110
SDD 40%A:HPMCAS-H (D9)	0,0	100	110	110	110	110	110
SDD 25%A:PVP-VA64 (D2)	0,19	110	110	110	110	110	—
SDD 40%A:PVP-VA64 (D10)	0,0	100	100	110	110	110	40
Аморфный (сушка распылением) энзалутаид – BREC-0035-09B(V)	0,0	61	100	100	110	120	30
Кристаллический энзалутаид (контроль 1)	0,0	1	3	5	6	7	9
Энзалутаид А – 4,23 мг/мл в лабразоле (контроль 2)	0,0	170	180	170	170	170	190

Таблица 4.2

Данные микроцентрифужных испытаний на растворимость ( $C_{\max}$  и  $AUC_{90}$ ) для высушенных распылением дисперсий (SDD) энзалутамида, аморфного энзалутамида и контролей

Образец (№ дисперсии)	$C_{\max 90}^a$ (мкг/мл)	$AUC_{90}^b$ (мкг×мин/мл)
SDD 25%A:HPMCAS-M (D4)	160	13 600
SDD 40%A:HPMCAS-M (D5)	120	9 200
SDD 60%A:HPMCAS-M (D6)	110	8 500
SDD 80%A:HPMCAS-M (D7)	130	11 200
SDD 25%A:HPMCAS-H (D8)	110	9 800
SDD 40%A:HPMCAS-H (D9)	110	9 700
SDD 25%A:PVP-VA64 (D2)	110	9 700
SDD 40%A:PVP-VA64 (D10)	110	9 800
Аморфный (сушка распылением) энзалутамид – BREC-0035-09B(V)	120	9 500
Кристаллический энзалутамид (контроль 1)	7	500
Энзалутамид А – 4,23 мг/мл в лабразоле (контроль 2)	180	15 200

<sup>a</sup>  $C_{\max 90}$  = максимальная концентрация препарата за 90 мин.

<sup>b</sup>  $AUC_{90}$  = площадь под кривой за 90 мин.

Данные в табл. 4.1 и 4.2 свидетельствуют, что аморфный энзалутамид, раствор энзалутамида в лабразоле и различные высушенные распылением дисперсии (SDD) энзалутамида с полимерами HPMCAS и PVP-VA64, все, проявляют большую перенасыщенность энзалутамидом при растворении по сравнению с кристаллическим энзалутамидом, наряду со способностью поддерживать эту перенасыщенность.

Все значения  $AUC_{90}$  для SDDs в табл. 4.2 больше чем в 5 раз превышают  $AUC_{90}$  для кристаллического энзалутамида (контроль 1). Все значения  $C_{\max 90}$  для SDDs в табл. 4.2 больше чем в 5 раз превышают  $C_{\max 90}$  для кристаллического энзалутамида (контроль 1).

Пример 5. Температура стеклования ( $T_g$ ) в зависимости от относительной влажности.

При температуре ниже  $T_g$  аморфный материал переходит в "стеклообразное" состояние, при котором молекулярная подвижность сильно ограничена. При температуре выше  $T_g$  аморфный материал переходит в такое состояние, при котором молекулярная подвижность значительно повышается по сравнению со "стеклообразным" состоянием. Температуру стеклования  $T_g$  определяли для аморфного энзалутамида и для высушенных распылением дисперсий (SDD) энзалутамида с HPMCAS-M или PVP-VA64 при относительной влажности (RH) <5 и 75%. Значения  $T_g$  определяли методом модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) по следующей методике. Образцы (около 5 мг) уравнивали при требуемом значении RH в течение ночи в камере для климатических испытаний при обычной температуре. Затем образцы вносили в кюветы и запечатывали внутри климатической камеры. Образцы анализировали на приборе для mDSC Q1000 (TA Instalments, New Castle, Delaware). Как правило, образцы сканировали в интервале температур от -40 до 180°C при скорости сканирования 2,5°C/мин и скорости модуляции  $\pm 1,5^\circ\text{C}/\text{мин}$ . Интервал выборки данных составлял 0,20 с на 1 точку. Значения  $T_g$  рассчитывали на основании половины высоты.

Данные по  $T_g$  представлены в табл. 5.1. Обычно значения  $T_g$  уменьшаются с повышением RH, потому что аморфный материал пластифицируется при впитывании водяного пара по мере повышения %RH. В общем,  $T_g$  уменьшается почти линейно по мере повышения %RH.

Таблица 5.1

Значения  $T_g$  в зависимости от относительной влажности (RH) для различных SDD энзалутамида

Состав SDD (№ дисперсии)	$T_g$ (°C)	
	<5% RH	75% RH
Аморфный (сушка распылением) MDV-3100	88,5	64,0
80%A:HPMCAS-M (D7)	90,4	59,3
60%A:HPMCAS-M (D6)	87,1	52,0
25%A:HPMCAS-M (D4)	93,1	50,7
40%A:HPMCAS-M (D5)	91,3	51,9
25%A:HPMCAS-H (D8)	94,0	51,2
40%A:HPMCAS-H (D9)	91,1	51,2
40%A:PVP-VA64 (D10)	103,3	34,9
25%A:PVP-VA64 (D2)	105,5	30,8

Для того чтобы гарантировать, что дисперсия сохранит аморфное состояние (и тем самым способность к перенасыщению раствора), нужно выбрать такой состав дисперсии, при котором  $T_g$  будет выше

температуры хранения продукта. Если продукт будет храниться при температуре выше своего значения  $T_g$ , то аморфный препарат в дисперсии будет относительно подвижным и сможет диффундировать в обогащенные препаратом зоны и подвергаться кристаллизации. Это нежелательно. Типичными условиями хранения при проверке согласно требованиям US Food and Drug Administration являются: 40°C/25% RH, 50°C/20% RH, 30°C/60% RH и 40°C/75% RH. При 75% RH высушенный распылением энзалутамид 100%A (чистый аморфный энзалутамид) и дисперсии энзалутамид/HPMCAS имеют значения  $T_g$ , превышающие каждое из условий проверки FDA (30, 40, 50°C). Это весьма желательно, так как этим материалам не понадобится защитная упаковка для защиты их в условиях высокой влажности.

Дисперсии энзалутамида 25 и 40%A с повышающим концентрацию полимером PVP-VA64 проявляют значения  $T_g$  в 30,8 и 34,9°C соответственно. Если дисперсии энзалутамида/PVP-VA попадут в условия хранения выше их значений  $T_g$  (как-то 40°C), то они могут подвергаться нежелательным изменениям. Таким образом, дисперсии энзалутамида/PVP-VA следует хранить в защитной упаковке (типа блистеров из фольги), предотвращающей попадание паров воды в дисперсию.

Дисперсии аморфного энзалутамида и MCV3100/HPMCAS обладают высокими значениями  $T_g$ .

Пример 6. Морфология частиц аморфного энзалутамида и SDD-дисперсий энзалутамида с HPMCAS и PVP-VA.

Делали снимки при сканирующей электронной микроскопии (SEM) образцов до и после 1-дневного воздействия при 50°C/75% RH. Эти снимки представлены на фиг. 2. После воздействия на эти образцы таких напряженных условий хранения не было отмечено никаких кристаллов, что свидетельствует о способности этих образцов сохранять аморфную природу энзалутамида. У трех из четырех образцов (высушенный распылением 100%A, 80%A:HPMCAS-MG, 40%A:PVP-VA) проверка на 1-дневное хранение приводила к слиянию частиц с образованием более крупных частиц, причем этот эффект был экстремальным для 40%A:PVP-VA. Таким образом, эти три варианта требуют контролируемых условий хранения для поддержания эффективности. SDD-дисперсия 60%A:HPMCAS-MG не подвергалась слиянию до более крупных частиц при проверке на 1-дневное хранение и не требует контролируемых условий хранения для поддержания эффективности.

В некоторых воплощениях SDD-дисперсии энзалутамида/HPMCAS имеют в своем составе менее 80% препарата.

Пример 7. Способность SDD-дисперсий энзалутамида сохранять состояние перенасыщенности после суспендирования в водной среде.

Лекарственные препараты и лекарственные формы иногда назначаются в виде водных суспензий, особенно для педиатрических пациентов. Способность различных SDD-дисперсий энзалутамида сохранять способность к поддержанию перенасыщенности препаратом *in vitro* оценивали при помощи микроцентрифужного испытания на растворимость по измерениям растворения препарата после суспендирования в 0,5% метилцеллюлозе в воде в течение 2 ч. Метилцеллюлоза является стандартным загущающим суспендирующим средством, которое применяется для поддержания частиц препарата в виде суспензии в пероральных дозовых формах. В приведенной ниже таблице представлены показатели растворимости *in vitro* до и после суспендирования в 0,5% метилцеллюлозе.

Таблица 7.1

Растворимость SDD-дисперсий *in vitro* до и после суспендирования на 2 ч в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы

Образец (№ дисперсии)	$C_{\max 90}$ (мкг/мл)	AUC <sub>90</sub> (мкг×мин/мл)	AUC <sub>90</sub> в % от значения в 0 ч
25%A:PVP-VA64 (D2), 0 ч	130	9 600	–
25%A:PVP-VA64 (D2), 2 ч	130	7 100	74
25%A:HPMCAS-MG (D17), 0 ч	140	12 200	–
25%A:HPMCAS-MG (D17), 2 ч	140	12 400	102
60%A:HPMCAS-MG (D3), 0 ч	120	9 500	–
60%A:HPMCAS-MG (D3), 2 ч	120	9 600	101
Аморфный энзалутамид, 0 ч	110	8 900	–
Аморфный энзалутамид, 2 ч	100	8 800	99

Аморфный энзалутамид и SDD-дисперсии с HPMCAS-MG сохраняли способность к поддержанию перенасыщенности после суспендирования на 2 ч в водной метилцеллюлозе. Инкубация SDD-дисперсии 25%A:PVP-VA64 в течение 2 ч в водной метилцеллюлозе приводила к потере способности к перенасыщению на 26%, судя по значениям AUC<sub>90</sub>.

Пример 8. Испытание на мембранную проницаемость (MP).

В испытании на мембранную проницаемость (MP), которое подробно описано выше, измеряется такое свойство слаборастворимых лекарственных форм препарата, которое не измеряется при микроцентрифужном испытании на растворимость, применявшемся в примерах 4 и 7. Это испытание воспроизводит один из аспектов ситуации *in vivo* в желудочно-кишечном (GI) тракте. В ситуации *in vivo* обычно принимается, что свободный препарат в растворе (т.е. индивидуальные молекулы препарата, растворенного в желудочно-кишечной среде и не связанного с компонентами композиции) представляет собой

именно то соединение, которое всасывается через стенки желудочно-кишечного тракта в кровотоки. По мере всасывания свободного препарата лекарственная форма должна быть способна поставлять больше свободного препарата для всасывания. В испытании на мембранную проницаемость измеряется то количество препарата, которое пересекает полимерную мембрану (как модель стенки GI) с течением времени и тем самым отражает способность композиции пополнять свободный препарат в растворе для дальнейшей пассивной транспортировки через полимерную мембрану. В табл. 8.1 максимальный поток означает максимальную отмеченную скорость проникновения через полимерную мембрану, исходя из наклона кривой всасывания за любой период времени на протяжении 240 мин эксперимента, нормированной по площади мембраны. Общий выход препарата означает, сколько % от исходной дозы препарата пересекло мембрану по окончании испытания через 240 мин.

Таблица 8.1

Испытание на мембранную проницаемость для различных SDD-дисперсий энзалутамида и контролей

Образец (№ дисперсии)	Общий выход препарата (%)	Максимальный поток (мкг/см <sup>2</sup> ×мин)
SDD 25%A:HPMCAS-M (D4)	87	3,3
SDD 40%A:HPMCAS-M (D5)	83	2,8
SDD 60%A:HPMCAS-M (D6)	87	2,8
SDD 80%A:HPMCAS-M (D7)	69	2,0
SDD 25%A:HPMCAS-H (D8)	91	3,3
SDD 40%A:HPMCAS-H (D9)	86	2,6
SDD 25%A:PVP-VA64 (D2)	94	4,8
SDD 40%A:PVP-VA64 (D10)	85	2,8
Аморфный энзалутамид (сушка распылением)	56	1,3
Кристаллический энзалутамид (контроль 1)	28	0,4

Эти данные (табл. 8.1) свидетельствуют о том, что аморфный энзалутамид и SDD-дисперсии с PVP-VA64 и HPMCAS могут пополнять свободный препарат по мере транспортировки свободного препарата через полимерную мембрану с большей скоростью (потока) и в большей степени, чем кристаллический энзалутамид (контроль 1). В этом отношении SDD-дисперсии проявляют себя лучше, чем аморфный энзалутамид. Меньшая способность аморфного энзалутамида, вероятно, обусловлена более медленным растворением, чем у SDDs, за счет большей гидрофобности. Приведенные в табл. 8.1 данные также показывают, что SDD-дисперсии с HPMCAS при 25%A, 40%A и 60%A превосходят SDD-дисперсии с HPMCAS при 80%A. Соответственно, в некоторых воплощениях SDD-дисперсии энзалутамид/HPMCAS имеют в своем составе менее 80%A. Приведенные в табл. 8.1 данные также показывают, что SDD-дисперсии энзалутамида с HPMCAS марки М и Н тоже хорошо себя проявляют.

Пример 9. SDD-дисперсии энзалутамида с полимерами HPMC, HPMCP и Eudragit-L100®.

Готовили SDD-дисперсии энзалутамида при 60% А с каждым из трех полимеров: гидроксипропилметилцеллюлозой (марки Е3 Prem) (HPMC Е3 Prem); фталатом гидроксиметилцеллюлозы (марки с номинальным содержанием фталата 31%) (HPMCP-55); анионным сополимером метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1 (Eudragit L100®). SDD-дисперсии при 60% А с этими тремя полимерами получали в распылительной "мини"-сушке в условиях, приведенных в табл. 2. Ни одна из этих трех SDDs 60%A не проявляла острых пиков на дифрактограммах PXRD, так что они были аморфными.

Все три SDDs 60%A тестировали в микроцентрифужном испытании на растворимость *in vitro*, наряду с дисперсией 60%A/HPMCAS-M и контролем 1 (кристаллический энзалутамид). В табл. 9.1 представлены данные по растворению, а в табл. 9.2 приведены значения  $C_{max}$  и  $AUC_{90}$ , полученные из этих данных по растворению. Все четыре SDDs проявляли перенасыщенность энзалутамидом ( $C_{max}$ ) и устойчивое перенасыщение ( $AUC_{90}$ ) по сравнению с кристаллическим препаратом (табл. 9.1 и 9.2).

Из табл. 9.1 видно, что SDD-дисперсии энзалутамида с HPMCP-55 и с Eudragit L100® проявляли снижение концентрации энзалутамида в растворе после точки в 40 мин, тогда как SDD-дисперсии с HPMCAS и HPMC Е3 Prem - нет. Это отражается и в данных по  $AUC_{90}$  *in vitro*, приведенных в табл. 9.2.

Таблица 9.1

Растворение (микроцентрифужное испытание на растворимость) *in vitro* различных SDD-дисперсий энзалутамида и кристаллического энзалутамида

Время (мин)	В среднем мкг/мл				
	60%А:НPMСАС- М (дисп. D12)	60%А:НPMС (дисп. D14)	60%А:НPMСР (дисп. D15)	60%А:Eudragit (дисп. D16)	Кристаллич. энзалутамид
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32
4	77,69	108,33	90,21	57,80	5,23
10	84,96	108,65	88,19	68,93	8,04
20	93,53	109,16	100,48	81,42	7,69
40	102,73	109,70	109,37	91,94	8,65
90	108,32	104,10	36,07	34,19	9,14
1200	58,82	36,29	21,75	23,66	12,12

Таблица 9.2

Значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{90}$  для различных SDD-дисперсий энзалутамида и кристаллического энзалутамида (микроцентрифужное испытание на растворимость)

Образец (№ дисперсии)	$C_{\max 90}^a$ (мкг/мл)	$AUC_{90}^b$ (мкг×мин/мл)
SDD 60%А:НPMСАС-М (D12)	110	8 800
SDD 60%А:НPMС E3 Prem (D14)	110	9 500
SDD 60%А:НPMСР-55 (D15)	110	7 400
SDD 60%А:Eudragit-L100 (D16)	90	6 100
Кристаллический энзалутамид (контроль 1)	10	740

<sup>a</sup>  $C_{\max 90}$  = максимальная концентрация препарата за 90 мин.

<sup>b</sup>  $AUC_{90}$  = площадь под кривой за 90 мин.

Проводили испытание на мембранную проницаемость для SDD-дисперсий энзалутамида при 60%А с НPMСАС-М, НPMС E3 Prem, НPMСР-55 и Eudragit-L100, как описано в примере 8. Приведенные в табл. 9.3 данные свидетельствуют, что каждая из четырех SDD-дисперсий проявляет больший трансмембранный поток, чем кристаллический энзалутамид, и обладает способностью к восполнению всасывающегося свободного препарата. Приведенные в табл. 9.3 данные также показывают, что SDD-дисперсии с НPMСАС-М и НPMС E3 Prem проявляют больший трансмембранный поток и тем самым обладают большей способностью к восполнению всасывающегося свободного препарата, чем SDD-дисперсии с НPMСР-55 и Eudragit-L100.

Таблица 9.3

Результаты испытания на мембранную проницаемость для SDD-дисперсий и кристаллического энзалутамида

Образец (№ дисперсии)	Максимальный поток (мкг/см <sup>2</sup> ×мин)	Общий выход препарата (%)
SDD 60%А:НPMСАС-М (D12)	3,7	81
SDD 60%А:НPMС E3 Prem (D14)	2,1	75
SDD 60%А:НPMСР-55 (D15)	1,6	62
SDD 60%А:Eudragit-L100 (D16)	1,7	55
Кристаллический энзалутамид (контроль 1)	0,4	35

Пример 10. Партия SDD 60%А:НPMСАС-М (дисперсия D18) в 1 кг.

Получали большую партию SDD 60%А:НPMСАС-М в распылительной сушке PSD-1. Условия сушки распылением представлены в табл. 10.1 (и в табл. 2.1). Также в табл. 10.1 представлены свойства порошка высушенного распылением материала после сушки на полке.

Таблица 10.1

Условия сушки распылением и свойства порошка у партии  
в 1 кг SDD энзалутамида 60%A:HPMCAS-M (дисперсия D18).

## УСЛОВИЯ СУШКИ РАСПЫЛЕНИЕМ

Твердые вещества в распыляемом растворе	18,0%
Размер партии	900 г энзалутамида
Рабочее время	36 мин
T <sub>in</sub> сушильного газа	100 ± 10°C
T <sub>out</sub> сушильного газа	30 ± 5°C
Скорость подачи сушильного газа	1750 ± 300 г/мин
Скорость подачи распыляемого раствора	230 ± 30 г/мин
Давление в сопле Spray Systems SK79-16	370 ± 100 psi
<b>РАЗМЕР ЧАСТИЦ SDD</b>	
Объемная плотность порошка	0,33 г/см <sup>3</sup>
Плотность утряски порошка	0,42 г/см <sup>3</sup>
Средний диаметр частиц	30 мкм
DV <sub>10</sub>	9 мкм
DV <sub>50</sub>	25 мкм
DV <sub>90</sub>	59 мкм
Размах [(DV <sub>90</sub> -DV <sub>10</sub> )/DV <sub>50</sub> ]	2,0 (безразмерные единицы)

Пример 11. Получение дисперсий энзалутамида типа препарат/полимер методом горячей экструзии расплава (HME).

HME-дисперсии получали из смеси сухих порошков энзалутамида и HPMCAS-M или PVP-VA при трех различных нагрузках препарата: 25%A, 40%A и 60%A. С помощью объемного дозатора порошка смесь с контролируемой скоростью подавалась в двухшнековый экструдер на 7,5 мм MP&R™ Model ME7.5 (MP&R, Hackensack, NJ).

Экструдер способен достигать 210°C и оснащен 1/8-дюймовой цилиндрической матрицей. Экструдаты измельчали вручную с помощью ступки и пестика для последующего тестирования. Для различных серий экструзии в табл. 11.1 представлена температура экструзии, кристалличность дисперсии (желательно аморфная) и температура стеклования (T<sub>g</sub>) при измерении методом DSC.

Таблица 11.1

Температура экструзии и свойства экструдата после измельчения пестиком в ступке

Состав (№ дисперсии)	Контрольная темп. <sup>a</sup> (°C)	Кристалличность по данным PXRD & DSC	T <sub>g</sub> (°C)
25%A:PVP-VA64 (D19)	150	аморфная	104
25%A:PVP-VA64 (D20)	195	аморфная	104
40%A:PVP-VA64 (D21)	195	аморфная	103
60%A:PVP-VA64 (D22)	170	кристаллическая	103
60%A:PVP-VA64 (D23)	190	аморфная	99
25%A:HPMCAS-M (D24)	170	частично кристаллическая*	93
25%A:HPMCAS-M (D25)	190	частично кристаллическая	95
25%A:HPMCAS-M (D26)	195	частично кристаллическая	95
40%A:HPMCAS-M (D28)	195	частично кристаллическая	90
40%A:HPMCAS-M (D29) (с подогревом на плитке) <sup>b</sup>	220	аморфная	88
60%A:HPMCAS-M (D30)	170	кристаллическая	--

\* Частично кристаллическая означает, что хотя и отмечалось одно значение T<sub>g</sub>, но также отмечался и пик расплава кристаллического препарата. Данные PXRD свидетельствуют о наличии кристаллов. Контроли для определения того, какое количество препарата было аморфным или кристаллическим, не ставились.

<sup>a</sup> Это контрольная температура для терминальной части корпуса экструдера и матрицы. Фактическая температура продукта в экструдере выше за счет дополнительной теплоты трения. Фактическую температуру продукта трудно измерить, но это делали с помощью датчика температуры во время получения дисперсии D26. В этом случае контрольная температура экструдера составляла 195°C, а температура продукта при измерении составляла примерно 215°C.

<sup>b</sup> Этот образец получали с подогревом на плитке при более высокой температуре, чем это было возможно при использовании экструдера MP&R.

Приведенные в табл. 11.1 результаты свидетельствуют, что методом HME можно получить дисперсии аморфного энзалутамида с PVP-VA64 при 25%A и 40%A. Также можно получить дисперсии 60%A:PVP-VA64, если поддерживать температуру при 190°C. Дисперсии энзалутамида с HPMCAS-M были кристаллическими или частично кристаллическими, когда их получали при тех температурах, которые возможны на данном экструдере. Получение с подогревом на плитке при 220°C привело к получению аморфной дисперсии 40%A:HPMCAS-M. Получение HME-дисперсий MDC3100 с HPMCAS при

температуре выше 200°C не оптимально, так как в этом диапазоне температур НРМСАС разлагается.

Растворимость дисперсий энзалутамид/полимер, полученных методом НМЕ, оценивали при микроцентрифужном испытании на растворимость после просеивания дисперсий для получения различных диапазонов размеров частиц. Результаты по растворимости представлены в табл. 11.2.

Таблица 11.2

Результаты микроцентрифужного испытания на растворимость для дисперсий энзалутаида, полученных горячей экструзией расплава. Общее количество вводимого образца составляло 200 мкг в 1 мл среды растворения. Средой для растворения служила искусственная жидкость двенадцатиперстной кишки натошак (MFDS) (0,5 мас.%. NaTC/POPC в PBS, pH 6,5, 290 мОсм). Для сравнения представлены результаты для SDD-дисперсий аналогичного состава

Образец (№ дисперсии)	$C_{\max 90}^a$ (мкг/мл)	$AUC_{90}^b$ (мкг×мин/мл)
SDD 25%A:НРМСАС-M (D11)	130	11 000
НМЕ-дисперсия 25%A:НРМСАС-M (150-355 мкм) (D26)	110	6 000
НМЕ-дисперсия 25%A:НРМСАС-M (50-150 мкм) (D26)	140	10 700
НМЕ-дисперсия 25%A:НРМСАС-M (< 50 мкм) (D26)	140	11 600
SDD 40%A:НРМСАС-MG (D31)	110	9 100
НМЕ-дисперсия 40%A:НРМСАС-MG (150-355 мкм) (D28)	40	2 300
НМЕ-дисперсия 40%A:НРМСАС-MG (50-150 мкм) (D28)	80	6 200
НМЕ-дисперсия 40%A:НРМСАС-MG (< 50 мкм) (D28)	110	8 800
SDD 25%A:PVP-VA (D2)	130	9 700
НМЕ-дисперсия 25%A:PVP-VA (150-355 мкм) (D20)	90	6 400
НМЕ-дисперсия 25%A:PVP-VA (50-150 мкм) (D20)	110	7 900
НМЕ-дисперсия 25%A:PVP-VA (< 50 мкм) (D20)	130	9 000
SDD 40%A:PVP-VA (D10)	110	7 500
НМЕ-дисперсия 40%A:PVP-VA (150-355 мкм) (D21)	60	4 700
НМЕ-дисперсия 40%A:PVP-VA (50-150 мкм) (D21)	100	8 200
НМЕ-дисперсия 40%A:PVP-VA (< 50 мкм) (D21)	130	8 500

<sup>a</sup>  $C_{\max 90}$  = максимальная концентрация препарата за 90 мин.

<sup>b</sup>  $AUC_{90}$  = площадь под кривой концентрация/время за 90 мин.

Приведенные в табл. 11.2 данные свидетельствуют, что существует эффект размера частиц для перенасыщения у полученных методом НМЕ дисперсий энзалутаида. НМЕ-дисперсии с НРМСАС или PVP-VA, с размером частиц <50 мкм, столь же эффективны, как и SDD-дисперсии идентичного состава. В некоторых случаях НМЕ-дисперсии с размером частиц 50-150 мкм также близки по эффективности SDD-дисперсиям идентичного состава. НМЕ-дисперсии с размером частиц 150-355 мкм, как правило, менее эффективны, чем SDD-дисперсии? в достижении и поддержании перенасыщенности энзалутаидом.

Пример 12. Относительная биодоступность аморфного препарата и высушенных распылением дисперсий энзалутаида у крыс/

Пяти группам крыс CD® с канюлей в яремной вене (n=6 на группу) вводили пять различных составов энзалутаида гаважем в дозе 20 мг/кг, в объеме 2 мл/кг. Брали пробы крови через 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 и 72 ч после введения дозы. Из 50 мкл плазмы крыс экстрагировали анализируемые вещества - энзалутамид, МДРС0002 и МДРС0001, а также внутренние стандарты (IS) - N-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-энзалутамид, МДРС0002-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub> и МДРС0001-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub> методом жидкостной экстракции. Во все лунки, кроме холостых проб, добавляли рабочий раствор (25,0 мкл) внутреннего стандарта. Во все холостые пробы добавляли ацетонитрил в объеме 25,0 мкл. После добавления 200 мкл 5%-ного раствора бикарбоната натрия в водном буфере планшет обрабатывали на вибромешалке примерно 10 с. С помощью 96-луночного пипеттора Tomtec Quadra во все лунки добавляли 1,050 мл метил-трет-бутилового эфира (MTBE), перемешивали и по 1,00 мл органического слоя переносили в чистый 96-луночный планшет. Образцы упаривали в атмо-

сфере подогретого азота и реконструировали с 250 мкл 0,1% муравьиной кислоты в смеси метанол/вода (40:60, об./об.). Планшет закрывали крышкой и осторожно обрабатывали на вибромешалке примерно 10 с. Экстракты подвергали обратнофазовой хроматографии на колонке ACE 5 C18 HPLC, 5 мкм, 2,1×30 мм. Соединения детектировали и количественно определяли методом tandemной масс-спектрометрии в режиме положительных ионов на приборе MDS Sciex API 3000, снабженном датчиком Turbo Ionspray®. Составляли калибровочные кривые посредством линейной регрессии данных (взвешенные значения  $1/x^2$ ) из калибровочных стандартов.

Составляли графики концентрации энзалутамида в плазме от времени и определяли значения следующих параметров:  $C_{\max}$  - максимальная отмеченная концентрация энзалутамида для каждой крысы;  $T_{\max}$  - время, за которое впервые достигается  $C_{\max}$ ;  $AUC_{0-72}$  - площадь под кривой концентрации энзалутамида в плазме в зависимости от времени вплоть до 72 ч после введения дозы. Фармакокинетические данные для исследуемых составов представлены в табл. 12.1.

Таблица 12.1

Усредненные фармакокинетические параметры ( $\pm$  стандартное отклонение) у крыс для составов энзалутамида. Кристаллический препарат, аморфный препарат и SDD-дисперсии вводили в виде суспензии в 0,5% растворе метилцеллюлозы

Форма энзалутамида	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$T_{\max}$ (ч)	$AUC_{0-72}$ (мкг×ч/мл)
Кристаллический препарат (контроль 1)	3,53 ± 0,66	6,05 ± 0,92	72,7 ± 18,4
Раствор в лабразоле (4,23 мг/мл) (контроль 2)	10,1 ± 1,38	5,86 ± 0,99	201 ± 42,9
Высушенный распылением аморфный препарат	7,14 ± 0,97	2,55 ± 0,57	121 ± 16,4
25%A:HPMCAS-M	10,8 ± 1,63	2,96 ± 0,65	171 ± 40,2
60%A:HPMCAS-M	10,3 ± 1,66	3,30 ± 0,77	196 ± 39,6

Эти данные свидетельствуют, что введение суспензии аморфного энзалутамида приводит к более высоким значениям  $C_{\max}$  и  $AUC$ , чем после введения суспензии кристаллического препарата (контроль 1). Еще большее улучшение наблюдается после введения раствора в лабразоле, SDD-дисперсии 25%A HPMCAS-M или SDD 60%A:HPMCAS-M.

Данные по  $AUC_{0-72}$  свидетельствуют, что дисперсии 25%A:HPMCAS-M и 60%A:HPMCAS-M проявляют большую биодоступность, чем высушенный распылением аморфный препарат. Дисперсия 60%A:HPMCAS-M по  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-72}$  эквивалентна раствору в лабразоле.

Пример 13. Относительная биодоступность аморфного препарата и полученных горячей экструзией расплава (HME) дисперсий энзалутамида у крыс.

Шести группам крыс CD® с канюлей в яремной вене (n=6 на группу) вводили шесть различных составов энзалутамида гаважем в дозе 20 мг/кг, в объеме 2 мл/кг, за исключением одной группы, которой вводили внутривенно через хвостовую вену. Брали пробы крови через 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 и 72 ч после введения дозы.

Из 50 мкл плазмы крыс экстрагировали анализируемые вещества - энзалутамид, MDPC0002 и MDPC0001, а также внутренние стандарты (IS) -  $N^{13}CD_3$ -энзалутамид, MDPC0002- $^{13}CD_3$  и MDPC0001- $^{13}CD_3$  методом жидкостной экстракции. Во все лунки, кроме холостых проб, добавляли рабочий раствор (25,0 мкл) внутреннего стандарта. Во все холостые пробы добавляли ацетонитрил в объеме 25,0 мкл. После добавления 200 мкл 5%-ного раствора бикарбоната натрия в водном буфере планшет обрабатывали на вибромешалке примерно 10 с. С помощью 96-луночного пипеттора Tomtec Quadra во все лунки добавляли 1,050 мл метил-трет-бутилового эфира (MTBE), перемешивали и по 1,00 мл органического слоя переносили в чистый 96-луночный планшет. Образцы упаривали в атмосфере подогретого азота и реконструировали с 250 мкл 0,1% муравьиной кислоты в смеси метанол/вода (40:60, об./об.). Планшет закрывали крышкой и осторожно обрабатывали на вибромешалке примерно 10 с. Экстракты подвергали обратнофазовой хроматографии на колонке ACE 5 C18 HPLC 5 мкм, 2,1×30 мм. Соединения детектировали и количественно определяли методом tandemной масс-спектрометрии в режиме положительных ионов на приборе MDS Sciex API 3000, снабженном датчиком Turbo Ionspray®. Составляли калибровочные кривые посредством линейной регрессии данных (взвешенные значения  $1/x^2$ ) из калибровочных стандартов.

Составляли графики концентрации энзалутамида в плазме от времени и определяли значения следующих параметров:  $C_{\max}$  - максимальная отмеченная концентрация энзалутамида для каждой крысы;  $T_{\max}$  - время, за которое впервые достигается  $C_{\max}$ ;  $AUC_{0-72}$  - площадь под кривой концентрации энзалутамида в плазме в зависимости от времени вплоть до 72 ч после введения дозы. Фармакокинетические данные для исследуемых составов представлены в табл. 13.1.

Таблица 13.1

Средние значения  $AUC_{0-inf}$  и % биодоступности у крыс для составов энзалутамида. Кристаллический препарат, аморфный препарат и НМЕ-дисперсии вводили в виде суспензии в 0,5% растворе метилцеллюлозы. Для внутривенного введения энзалутамид растворяли в смеси 50% полиэтиленгликоля-400/20% этанола (100°)/30% стерильной воды для инъекций (USP) и вводили через хвостовую вену

Форма энзалутамида	Среднее $AUC_{0-inf}$ (мкг×ч/мл)	Биодоступность (%)*
Внутривенно (в/в)	231	-
Кристаллический препарат (контроль 1)	62,6	27,1
Раствор в лабразоле (4,23 мг/мл) (контроль 2)	225	97,4
Высушенный аморфный препарат распылением	132	57,1
НМЕ-дисперсия 25%А:РVP-VA64	167	72,3
НМЕ-дисперсия 60%А:РVP-VA64	142	61,5
НМЕ-дисперсия 25%А:НPMСAS	187	81,0

\* Биодоступность = среднее  $AUC_{0-inf}$ /среднее  $AUC_{0-inf}$  в/в. Например,  $62,6/231 = 27,1\%$ .

Эти данные свидетельствуют, что введение суспензии аморфного энзалутамида приводит к более высокому значению AUC, чем после введения суспензии кристаллического препарата (контроль 1). Еще большее улучшение наблюдается после введения НМЕ-дисперсий энзалутамида с полимерами РVP-VA64 и НPMСAS. НМЕ-дисперсия с НPMСAS проявляет большую биодоступность, чем дисперсии с РVP-VA64.

Пример 14. Таблетки, содержащие высушенные распылением дисперсии энзалутамида/полимер.

Получали таблетки энзалутамида методом прямого прессования из приведенных в табл. 14.1 составов.

Таблица 14.1

## Состав таблеток

Компонент	Количество (мг на 1 таблетку)
SDD энзалутамида 60%А/НPMСAS-М	266,7
Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	2,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	94,8
Моногидрат лактозы, высушенный распылением (Fast Flo 316)	94,7
Натриевая кроскармеллоза (Ac-Di-Sol)	40,0
Стеарат магния	1,3
ИТОГО	500,0

Для получения таблеток применяли следующую процедуру. Сначала в соответствующую емкость вносили твердую аморфную дисперсию. Порцию твердой аморфной дисперсии (примерно в 3-10 раз больше веса коллоидного диоксида кремния) вносили в мешочек LDPE, содержащий коллоидный диоксид кремния. SDD вручную смешивали с диоксидом кремния в течение примерно 2 мин. Смесь пропускали через сито № 30 и добавляли в емкость. Смесь перемешивали 15 мин при 12 об/мин с помощью миксера Turbula. В емкость добавляли микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и натриевую кроскармеллозу и перемешивали смесь в течение 15 мин. Затем смесь подвергали высокодинамичному перемешиванию пропуская ее через Comil 197, оснащенный 0,032-дюймовым ситом и крыльчаткой 1601 (скорость вращения лопастей 1000 об/мин). Поскольку Comil имеет диаметр камеры 2,2 дюйма, то число Фруда при таком высокодинамическом перемешивании составляет около 125. Измельченный материал вносили в емкость. Порцию (примерно в 3-10 раз больше веса стеарата магния) вносили в мешочек LDPE, содержащий стеарат магния. Материал вручную смешивали со стеаратом магния примерно от 30 с до 2 мин, пропускали через сито № 20 и добавляли в емкость. Смесь перемешивали 5 мин при 12 об/мин с помощью миксера Turbula. Таблетки прессовали на роторном однослойном прессе со стандартной круглой выпуклой оснасткой на 13/32". Таблетки весили по 500 мг при твердости от 12 до 16 кПа.

Тестирование индекса Карра.

Текучесть смеси для таблеток из примера 14 и одной лишь дисперсии оценивали с помощью индекса Карра, который рассчитывается по объемной плотности и плотности утряски. Сначала измеряли объемную плотность с помощью мерного цилиндра. Пустой цилиндр взвешивали, вносили материал, измеряли окончательный вес и объем и вычисляли объемную плотность, как показано ниже:

$$\text{объемная плотность} = \text{масса образца (г)} \div \text{объем образца (см}^3\text{)}.$$

Для измерения плотности после утряски образец в вышеупомянутом цилиндре помещали в прибор

для измерения плотности утряски VanKel, установленный на 2000 циклов. Отмечали конечный объем и рассчитывали плотность после утряски, как показано ниже:

плотность утряски = масса образца (г) ÷ объем образца (см<sup>3</sup>) после 2000 циклов утрясывания.

Индекс Карра определяли по следующему уравнению:

$$C = 100 \times \left( 1 - \frac{\rho_B}{\rho_T} \right),$$

где  $\rho_B$  - объемная плотность;

$\rho_T$  - плотность после утряски.

Результаты представлены в табл. А.

Таблица А

Индекс Карра

Состав	Индекс Карра
SDD энзалутамида 60%A:HPMCAS-M	33,3%
Смесь для таблеток из Примера 14 (получена с коллоидным диоксидом кремния при высокочастотном перемешивании)	24,2%

Меньший индекс Карра у состава из примера 14 свидетельствует об улучшении реологических свойств дисперсии, что позволяет получать таблетки методом прямого прессования.

Пример 15. Исследование фармакокинетики у человека.

Проводили рандомизованное, перекрестное в два периода пробное исследование биоэквивалентности и эффекта приема пищи на людях. В этом исследовании сравнивали две лекарственные формы. Контрольная форма - заполненные жидкостью мягкие желатиновые капсулы, содержащие 40 мг энзалутамида, растворенного в лабразоле; требуется четыре такие капсулы для введения дозы в 160 мг. Опытная форма - таблетки, содержащие 160 мг энзалутамида в виде высушенной распылением дисперсии 60%A:HPMCAS-M. Заполненные жидкостью капсулы ранее применялись в клинических исследованиях при устойчивом к кастрации раке простаты. Схема по четыре капсулы неудобна из-за количества капсул, которые необходимо принимать, особенно в свете того факта, что больные раком должны принимать несколько препаратов. Цели исследования по фармакокинетике у человека были следующими:

- 1) оценка биоэквивалентности двух пероральных форм энзалутамида после однократной дозы 160 мг у здоровых испытуемых-мужчин натощак;
- 2) оценка биоэквивалентности двух пероральных форм энзалутамида после однократной дозы 160 мг у здоровых испытуемых-мужчин после еды;
- 3) оценка влияния пищи на скорость и степень всасывания двух пероральных форм после однократной дозы 160 мг у здоровых испытуемых-мужчин;
- 4) оценка безопасности и переносимости двух пероральных форм энзалутамида после однократной дозы 160 мг у здоровых испытуемых-мужчин натощак или после еды.

60 здоровых взрослых испытуемых-мужчин разбивали на четыре когорты следующим образом:

Отмывка как минимум 42 дня			
Период 1		Период 2	
<b>Когорта А</b> Однократная доза 160 мг, таблетки, (n = 15)		<b>Когорта В</b> Однократная доза 160 мг, таблетки, (n = 15)	
ИЛИ		ИЛИ	
<b>Когорта В</b> Однократная доза 4×40 мг, заполненные жидкостью капсулы, (n = 15)		<b>Когорта А</b> Однократная доза 4×40 мг, заполненные жидкостью капсулы, (n = 15)	
ИЛИ		ИЛИ	
<b>Когорта С</b> Однократная доза 160 мг, таблетки, (n = 15)		<b>Когорта D</b> Однократная доза 160 мг, таблетки, (n = 15)	
ИЛИ		ИЛИ	
<b>Когорта D</b> Однократная доза 4×40 мг, мягкие желатиновые капсулы, (n = 15)		<b>Когорта С</b> Однократная доза 4×40 мг, мягкие желатиновые капсулы, (n = 15)	
ИЛИ		ИЛИ	

Условия натощак включали воздержание от пищи в течение ночи (как минимум на 10 ч) перед введением дозы, а условия после еды включали стандартную высококалорийную пищу с высоким содержанием жира, которую принимали за 30 мин до введения дозы. Высококалорийная пища с высоким содержанием жира описана в "US FDA Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (December 2002)". И натощак, и после приема пищи исследуемый препарат вводился персоналом клинического исследования примерно в 8:00 ч с водой комнатной температуры до общего объема около 240 мл. Испытуемые должны были проглатывать исследуемый препарат целиком и не разжевывать его перед проглатыванием. Испытуемые должны были воздерживаться от питья других напитков, чем вода, в течение первых 4 ч после введения дозы. Вода разрешалась, за исключением 1 ч до и после введения дозы. Через ~4 ч после введения дозы подавали ланч, а через 9-10 ч после введения дозы - обед.

В каждом периоде брали пробы крови для фармакокинетических определений следующим образом:

1-й день: до введения дозы (0 ч) и через 15, 30, 45 мин и 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 12 ч после введения дозы;

2-й день: 0 и 12 ч;

3-, 5-, 7-, 14-, 21-, 28-, 35- и 42-й день: 0 ч.

Из проб цельной крови выделяли плазму и подвергали анализу на концентрацию энзалутамида и его метаболитов MDPC0001 и MDPC0002 чувствительным, специфичным и проверенным методом на основе жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS). Из 50 мкл плазмы экстрагировали анализируемые вещества - энзалутамид, MDPC0002 и MDPC0001, а также внутренние стандарты (IS) - N-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-энзалутамид, MDPC0002-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub> и MDPC0001-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub> методом жидкостной экстракции. Во все лунки, кроме холостых проб, добавляли рабочий раствор (25,0 мкл) внутреннего стандарта. Во все холостые пробы добавляли ацетонитрил в объеме 25,0 мкл. После добавления 200 мкл 5%-ного раствора бикарбоната натрия в водном буфере планшет обрабатывали на вибротриггерной планшете примерно 10 с. С помощью 96-луночного пипеттора Tomtec Quadra во все лунки добавляли 1,050 мл метил-трет-бутилового эфира (MTBE), перемешивали и по 1,00 мл органического слоя переносили в чистый 96-луночный планшет. Образцы упаривали в атмосфере подогретого азота и реконструировали с 250 мкл 0,1% муравьиной кислоты в смеси метанол/вода (40:60, об./об.). Планшет закрывали крышкой и осторожно обрабатывали на вибротриггерной планшете примерно 10 секунд. Экстракты подвергали обратнофазовой хроматографии на колонке ACE 5 C18 HPLC 5 мкм, 2,1×30 мм. Соединения детектировали и количественно определяли методом тандемной масс-спектрометрии в режиме положительных ионов на приборе MDS Sciex API 3000, снабженном датчиком Turbo Ionspray®. Составляли калибровочные кривые посредством линейной регрессии данных (взвешенные значения 1/x<sup>2</sup>) из калибровочных стандартов.

Сводка фармакокинетических параметров представлена в табл. 15.1.

Таблица 15.1

Анализ биоэквивалентности композиций: средние геометрические (CV%) значения фармакокинетических параметров энзалутамида в плазме по постановке опыта и пищевым условиям

А. Сравнение композиций в виде таблеток и капсул при приеме натощак.

Фармакокинетические параметры (единицы) <sup>а</sup>	Таблетки, натощак (опыт)	Мягкие капсулы, натощак (контроль)	Соотношение <sup>б</sup> (%)	90%-й доверит. интервал (%)	
				нижний	верхний
n	28	29	–	–	–
AUC <sub>дни1-7</sub> (мкг×ч/мл)	177 (24)	185 (25)	95	92	97
AUC <sub>0-t</sub> (мкг×ч/мл)	255 (29)	269 (30)	95	92	97
AUC <sub>0-inf</sub> (мкг×ч/мл)	263 (28)	278 (29)	94	92	97
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2,98 (24)	5,16 (20)	57	54	62
t <sub>max</sub> <sup>с</sup> (ч)	4,00 (2,00-6,00)	1,00 (0,75-3,00)	–	–	–
t <sub>1/2</sub> (дни)	3,45 (36)	3,67 (32)	–	–	–

В. Сравнение композиций в виде таблеток и капсул при приеме после еды.

Фармакокинетические параметры (единицы)	Таблетки, после еды (опыт)	Мягкие капсулы, после еды (контроль)	Соотношение <sup>д</sup> (%)	90%-й доверит. интервал (%)	
				нижний	верхний
n	15	15	–	–	–
AUC <sub>дни1-7</sub> (мкг×ч/мл)	191 (20)	187 (19)	102	91	114
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2,96 (25)	3,86 (35)	77	65	91
t <sub>max</sub> <sup>с</sup> (ч)	1,00 (4,00-24,00)	2,00 (0,50-6,00)	–	–	–

n = общее число испытуемых, участвующих в сводной статистике для ФК-параметров.

<sup>а</sup> Площадь под кривой концентрация в плазме - время от точки 0 до 7 суток (AUC<sub>дни1-7</sub>), AUC от точки 0 до последней измеримой концентрации (AUC<sub>0-t</sub>), AUC от точки 0 до бесконечности (AUC<sub>0-inf</sub>), максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>) и время достижения максимальной концентрации в плазме (t<sub>max</sub>).

<sup>б</sup> Отношение средних значений по методу наименьших квадратов (опыт/контроль) на основе статистических тестов при перекрестном исследовании по биоэквивалентности.

<sup>с</sup> Медиана (диапазон).

<sup>д</sup> Отношение средних значений по методу наименьших квадратов (опыт/контроль) на основе статистических тестов при параллельном исследовании по биоэквивалентности.

Анализ показал, что степень пероральной биодоступности у опытной и контрольной лекарственной формы эквивалентна, а значения AUC для двух форм практически одинаковы, независимо от пищевых условий (натощак или после еды).

Пример 16.

После растворения в ацетоне 1 мас.ч. энзалутамида (MDV3100) и 3 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; его же использовали и в дальнейшем) получали твердую дисперсию (аморфного энзалутамида) с помощью распылительной сушилки (QSD-0.8-CC, GEA).

После смешивания твердой дисперсии с кислым гидратом фосфата кальция, натриевой кроскармеллозой и стеаратом магния с помощью ступки и пестика смесь формовали в таблетки с помощью таблетировочной машины с масляным прессом, получая таблетки, содержащие твердую дисперсию, при давлении таблетирования в 12 кН. Рецептúra представлена в табл. 16.

Таблица 16

Компонент	Пример 16	Пример 17	Пример 18	Пример 21	Пример 22	Пример 23
Энзалутамид	80,0	80,0	80,0	160	80,0	80,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат	240,0	240,0	160,0	106,7	400,0	80,0
Гипромеллоза	–	–	–	–	–	160,0
Кислый фосфат кальция, гидрат	160,6	160,6	240,6	–	54,0	256,0
Коллоидный диоксид кремния	–	–	–	2,5	–	–
Легкая безводная кремниевая кислота	–	–	–	–	–	16,0
Микрокристаллическая целлюлоза	–	–	–	94,8	–	–
Лактоза, моногидрат	–	–	–	94,7	–	–
Кросповидон	–	–	–	–	–	40,0
Натриевая кроскармеллоза	54,0	54,0	54,0	40,0	60,0	160,0
Стеарат магния	5,4	5,4	5,4	1,30	6,0	8,0
Пленкопокрывающее вещество	–	16,2	–	17,5	18,0	24,0
<b>Итого (мг)</b>	<b>540,0</b>	<b>556,2</b>	<b>540,0</b>	<b>517,5</b>	<b>618,0</b>	<b>824,0</b>
Размер таблеток	14,8 мм ×7,8 мм	14,8 мм ×7,8 мм	14,8 мм ×7,8 мм	круглые, ~10,5 мм	14,8 мм ×7,8 мм	18,3 мм ×7,8 мм

Пример 17.

После растворения в ацетоне 1 мас.ч. энзалутамида (MDV3100) и 3 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы получали твердую дисперсию с помощью распылительной суши (QSD-0.8-CC, GEA).

После смешивания твердой дисперсии с кислым гидратом фосфата кальция, натриевой кроскармеллозой и стеаратом магния смесь формовали в гранулы на установке для сухой грануляции (вальцовый пресс-компактор TF-Mini, Freund). После смешивания полученных гранул с натриевой кроскармеллозой и стеаратом магния смесь формовали в таблетки на роторной таблетировочной машине, получая таблетки, содержащие твердую дисперсию. После таблетирования таблетки покрывали пленочным покрытием с помощью пленконаносящей машины (HCT-30 Hi-coater 30, Freund). Рецептúra представлена в табл. 16.

Пример 18.

После растворения в ацетоне 1 мас.ч. энзалутамида и 2 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы получали твердую дисперсию с помощью распылительной суши (QSD-0.8-CC, GEA). Далее получали таблетки таким же способом, как в примере 16. Рецептúra представлена в табл. 16.

Пример 19.

Получали твердую дисперсию, содержащую 1 мас.ч. энзалутамида и 1,5 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, таким же способом, как в примере 18.

Пример 20.

Получали твердую дисперсию, содержащую 1 мас.ч. энзалутамида и 1 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, таким же способом, как в примере 18.

Пример 21.

Получали твердую дисперсию, содержащую 1 мас.ч. энзалутамида и 0,67 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, таким же способом, как в примере 18.

Твердую дисперсию смешивали с коллоидным диоксидом кремния. В эту смесь добавляли микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и натриевую кроскармеллозу и продолжали перемешивать. Затем смесь измельчали. После смешивания стеарата магния с измельченной смесью прессовали ядра таблеток на таблеточном прессе. Таблетки покрывали пленочным покрытием с помощью пленконаносящей машины.

Пример 22.

После растворения в ацетоне 1 мас.ч. энзалутамида и 5 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) получали твердую дисперсию с помощью распылительной суши (QSD-0.8-CC, GEA).

После смешивания твердой дисперсии с кислым гидратом фосфата кальция и натриевой кроскармеллозой смесь формовали в гранулы на установке для сухой грануляции (вальцовый пресс-компактор TF-Mini, Freund). После смешивания полученных гранул с натриевой кроскармеллозой и стеаратом магния смесь формовали в таблетки на роторной таблетировочной машине, получая таблетки, содержащие твердую дисперсию. После таблетирования таблетки покрывали пленочным покрытием с помощью пленконаносящей машины (HCT-30 Hi-coater 30, Freund). Рецептúra представлена в табл. 16.

## Пример 23.

После растворения в смеси воды с уксусом 1 мас.ч. энзалутамида, 2 мас.ч. гипромеллозы и 1 мас.ч. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) получили твердую дисперсию с помощью распылительной сушки (QSD-0.8-CC, GEA).

После смешивания твердой дисперсии с легкой безводной кремниевой кислотой, кислым гидратом фосфата кальция и натриевой кроскармеллозой смесь формовали в гранулы на установке для сухой грануляции (вальцовый пресс-компактор TF-Mini, Freund). После смешивания полученных гранул с натриевой кроскармеллозой, кросповидоном и стеаратом магния смесь формовали в таблетки на роторной таблетировочной машине, получая таблетки, содержащие твердую дисперсию. После таблетирования таблетки покрывали пленочным покрытием с помощью пленканосящей машины (HCT-30 Hi-coater 30, Freund). Рецептúra представлена в табл. 16.

## Пример 24. Проверка на растворимость.

Энзалутамид и полимер растворяли в 2 мл 50% ацетона и 50% буфера USP 6.8. Полимером служила гидроксипропилметилцеллюлоза 2910 (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), гидроксипропилметилцеллюлоза 2910 (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), поливинилпирролидон (Kollidon, BASF), кополивидон (Kollidon VA-64, BASF), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), и каждый из них растворяли в 500 мл второй жидкости для испытания на распадаемость, используемой в испытании на растворимость, описанном в Japanese Pharmacopoeia, 15<sup>th</sup> edition. Для сравнения готовили диспергированный в 2 мл 50% ацетона и 50% буфера USP 6.8 энзалутамид без таких полимеров.

В каждый сосуд вносили 2 мл раствора энзалутамида и через 5 мин измеряли растворимость энзалутамида. Испытание проводилось с использованием 900 мл фосфатного буфера USP (pH 6,8) в качестве раствора для испытания.

Растворимость каждого из них представлена в табл. 17.

Таблица 17

Полимер	Растворимость (мкг/мл)
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910 (TC-5E)	42,7
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910 (TC-5R)	39,2
Поливинилпирролидон	40,1
Кополивидон	47,4
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат	31,1
Без полимера	29,0

## Пример 25. Испытание на растворимость.

Оценивали способность к высвобождению препарата у каждой из твердых дисперсий, полученных в примерах 17-22, или каждой из таблеток, полученных в примерах 16, 18 и 21, при испытании на растворимость с заменой жидкости, в котором лопастью метод (50 об/мин) начинали с 300 мл 0,03н. соляной кислоты (pH 1,2), а условия для жидкости при испытании на растворимость изменяли на pH 6,8 и 900 мл через 30 мин после начала USP 34-NF 29. Оценивали способность к высвобождению препарата. Профили растворения энзалутамида из твердых дисперсий и таблеток представлены на фиг. 3 и 4 соответственно.

## Пример 26. Оценка стабильности растворения.

Таблетки, полученные в примере 17, подвергали испытанию на растворимость, чтобы изучить их растворение сразу же после составления (в начале хранения) и после хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца. Испытание на растворимость проводили лопастью методом, описанным в United States Pharmacopoeia. Выполняли испытание на растворимость с заменой жидкости, в котором лопастью метод (50 об/мин) начинали с 300 мл 0,03н. соляной кислоты (pH 1,2), а условия для жидкости при испытании на растворимость изменяли на pH 6,8 и 900 мл через 30 мин после начала USP 34-NF 29. Оценивали способность к высвобождению препарата. Профили растворения представлены на фиг. 5.

## Пример 27. Испытание на всасывание у собак.

Собакам перорально вводили таблетки, полученные в примерах 16, 18, 21-23, а для контроля - мягкие капсулы. Состав мягких капсул приведен в табл. 18. Оценивали уровень энзалутамида в крови в процентах по сравнению с мягкими капсулами, AUC (%) и C<sub>max</sub> (%).

Таблица 18

Компонент	Мг на 1 капсулу
Энзалутамид	40,000
Каприлокапроилполиоксиглицериды	904,96
ВНА	0,946
ВНТ	0,095
Итого (мг)	946,0

Исследуемые формы вводили с 50 мл воды собакам, голодавшим в течение ночи. Исследуемые формы применялись по одной таблетке в случае таблеток, содержащих 160 мг энзалутамида (пример 21), по две таблетки в случае таблеток, содержащих 80 мг энзалутамида (примеры 16, 18, 22 и 23), или для контроля по четыре капсулы, содержащие 40 мг энзалутамида.

После перорального введения исследуемых форм брали пробы крови по времени. Измеряли концентрацию препарата в плазме (нг/мл) и рассчитывали максимальную концентрацию препарата ( $C_{\max}$ ) и AUC за 168 ч ( $AUC_{0-168}$  в нг × ч/мл). Условия кислотности в желудке у собак в этом испытании принимались за условия у здоровых лиц.

Значения AUC (%) и  $C_{\max}$  (%) у каждой из лекарственных форм представлены в табл. 19.

Таблица 19

	Результаты по ФК на собаках	
	$C_{\max}$ (%)	AUC (%)
Пример 16	102	99
Пример 18	92	84
Пример 21	72	70
Пример 22	102	104
Пример 23	112	110
Мягкие капсулы	100	100

Пример 28. Рентгеновский анализ.

Оценивали кристалличность твердых дисперсий, полученных в примерах 16, 18, 22 и 23, и кристаллического энзалутамида рентгеновским методом, а также исходных таблеток, полученных в примере 17, и таблеток после хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца в примере 26.

Как видно из фиг. 6, твердые дисперсии, полученные в примерах 16, 18, 22 и 23, были аморфными. Как видно из фиг. 7, таблетки, полученные при хранении полученной в примере 17 твердой дисперсии при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца в примере 26, также были аморфными.

Настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей энзалутамид, а также к способу лечения пациента с гиперпролиферативным заболеванием, включающему введение пациенту твердой фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из доброкачественной гиперплазии простаты, рака простаты, рака молочной железы и рака яичников; более предпочтительно гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак простаты, который выбран из устойчивого к гормонам рака простаты и чувствительного к гормонам рака простаты.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, включающая твердую дисперсию, содержащую энзалутамид и полимер, в которой энзалутамид находится в аморфном состоянии и в которой полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозу или ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозу.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, в которой полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозу.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, в которой количество полимера составляет от 0,5 до 7 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида.

4. Твердая фармацевтическая композиция по п.3, в которой количество полимера составляет от 0,5 до 3 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п.4, в которой количество полимера составляет от 3 до 5 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида.

6. Твердая фармацевтическая композиция по п.5, в которой количество полимера составляет 3 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида.

7. Твердая фармацевтическая композиция по п.5, в которой количество полимера составляет 5 мас.ч. на 1 мас.ч. энзалутамида.

8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, полученная способом, включающим:

(1) растворение и/или суспендирование соединения энзалутамида и полимера в фармацевтически приемлемом растворителе;

(2) удаление растворителя посредством сушки распылением с получением твердой дисперсии.

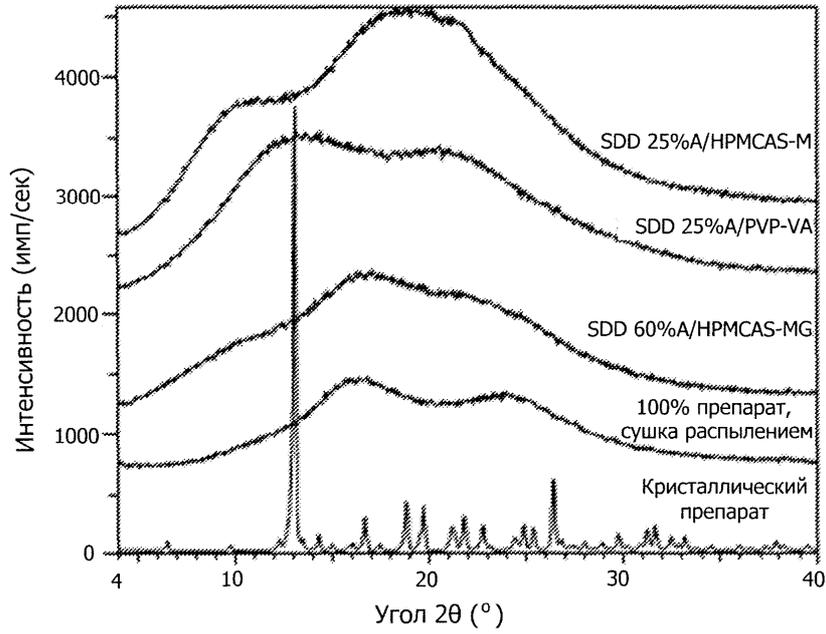
9. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, представленная в форме таблетки.

10. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.3-8, в которой полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозу.

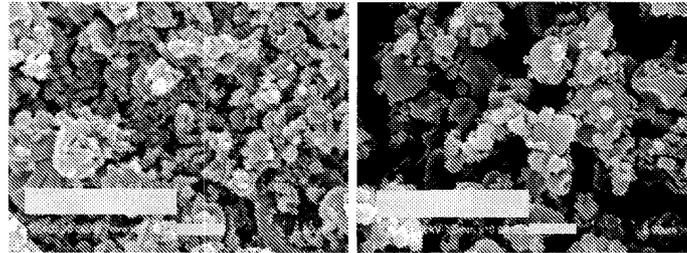
11. Способ лечения пациента с гиперпролиферативным заболеванием, включающий введение пациенту твердой фармацевтической композиции по любому из пп.1-10.

12. Способ по п.11, в котором гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из доброкачественной гиперплазии простаты, рака простаты, рака молочной железы и рака яичников.

13. Способ по п.12, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак простаты, который выбран из устойчивого к гормонам рака простаты и чувствительного к гормонам рака простаты.



Фиг. 1

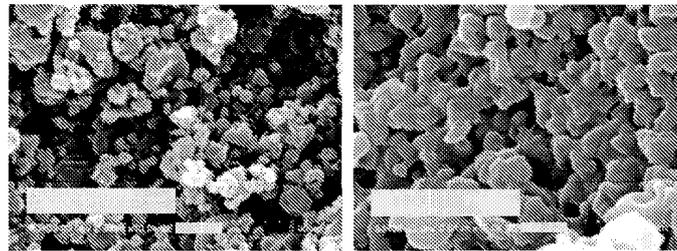


Исходно

1 день при 50°C/75% RH

60% A:HPMCAS-MG  
Дисперсия D6

Фиг. 2А

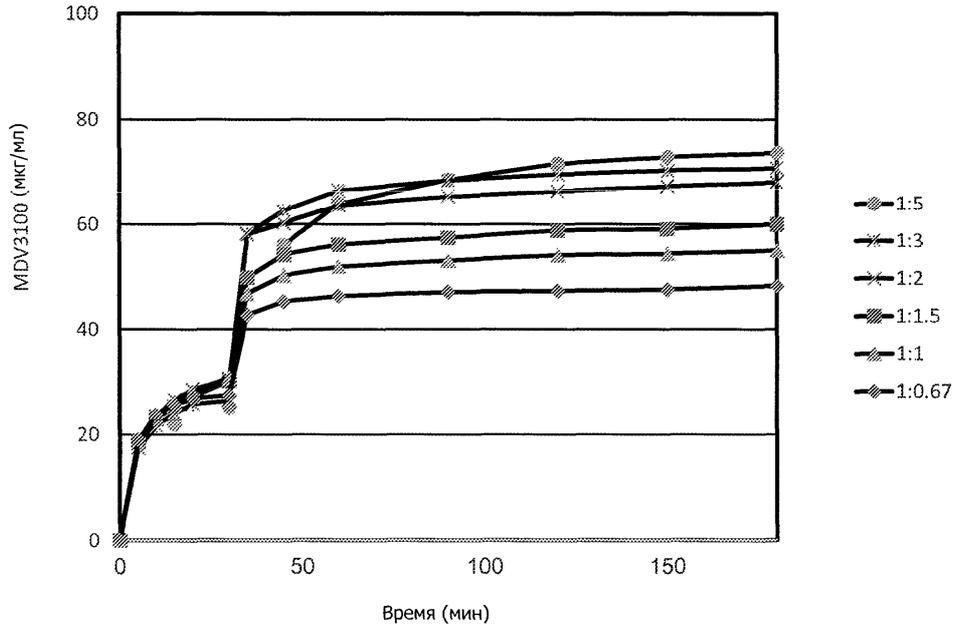


Исходно

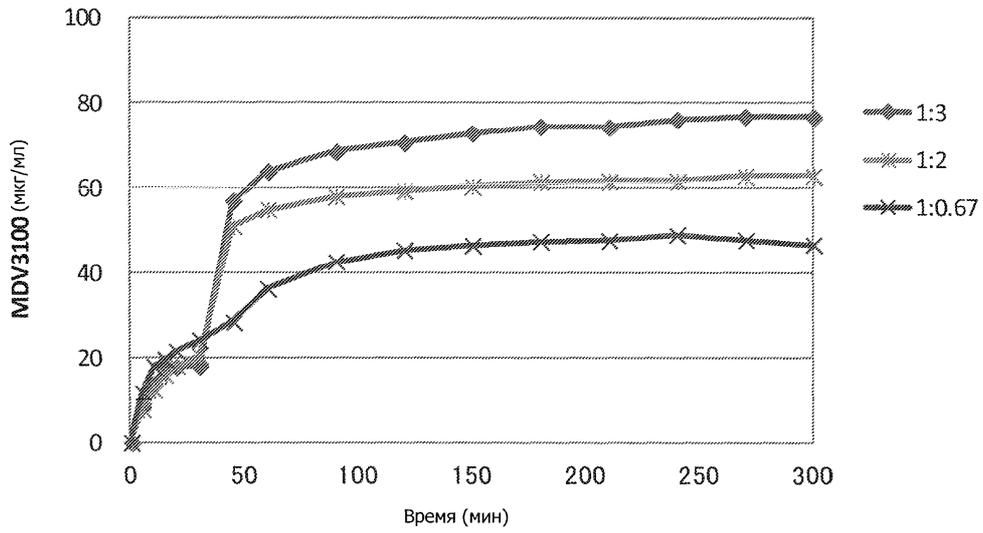
1 день при 50°C/75% RH

80% A:HPMCAS-MG  
Дисперсия D7

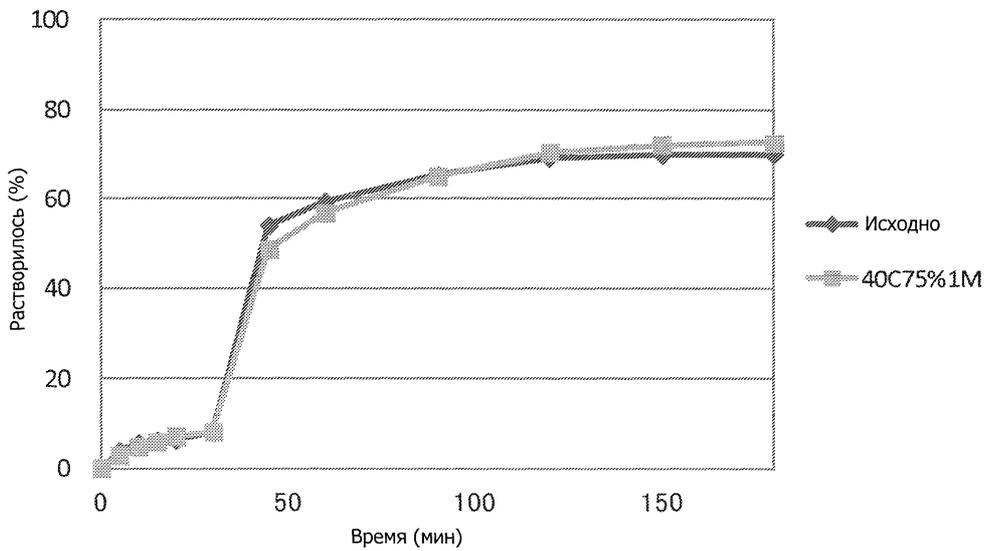
Фиг. 2В



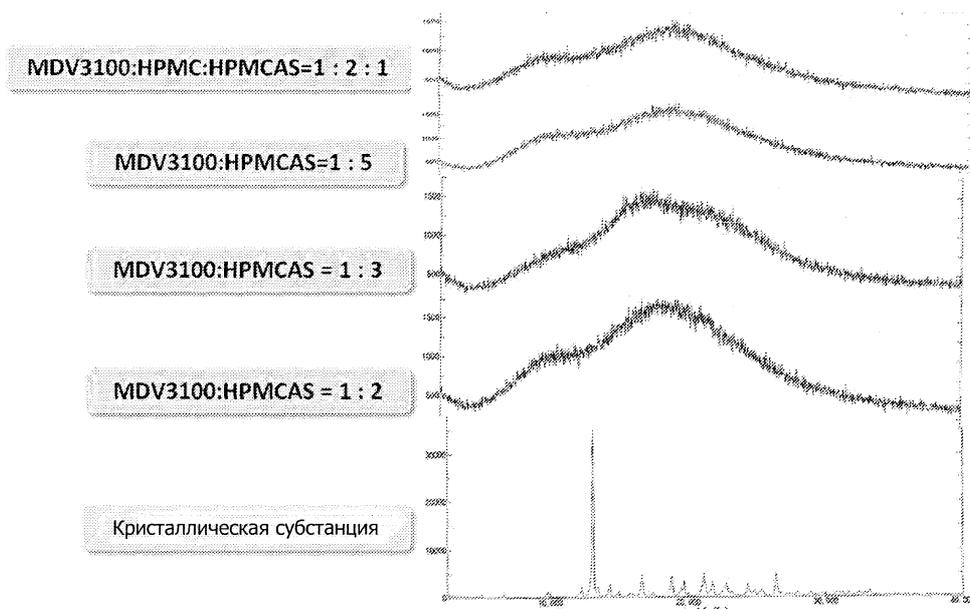
Фиг. 3



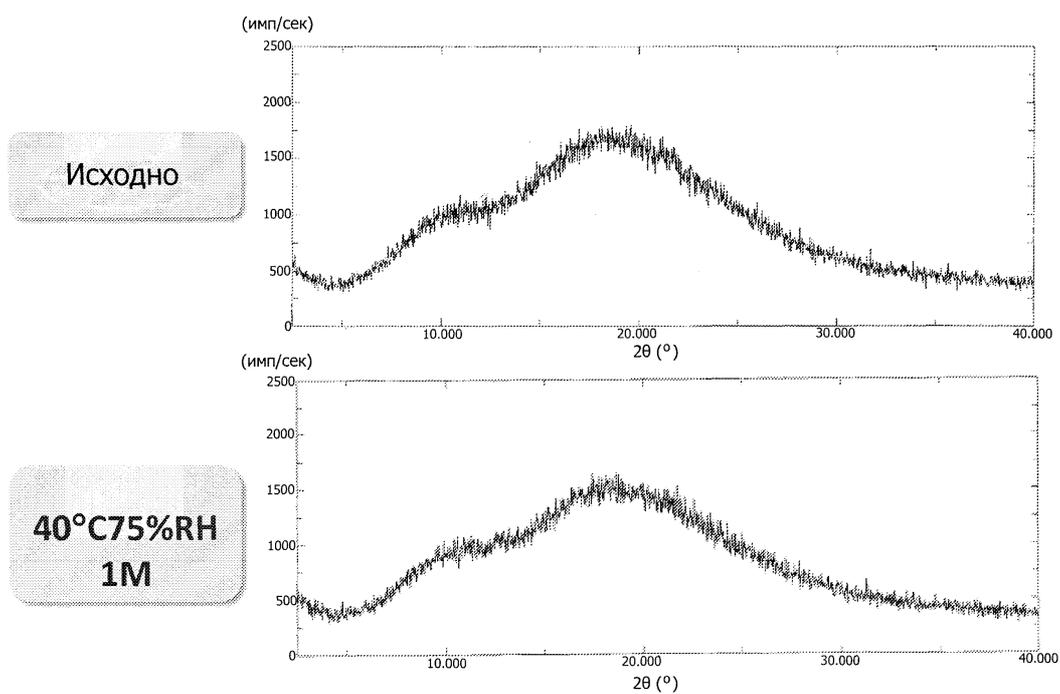
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

