

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035988**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791252

(22) Дата подачи заявки
2015.12.03

(54) **ПРОТИВОРАКОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ**

(31) **14196591.3**

(56) WO-A1-2015118015
WO-A1-2015023710
WO-A1-2013152342

(32) **2014.12.05**

(33) **EP**

(43) **2017.10.31**

(86) **PCT/US2015/063667**

(87) **WO 2016/090101 2016.06.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Веррек Гирт (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим составам ARN-509, выполненным с возможностью введения млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, конкретнее раком предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В одном аспекте эти составы включают твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата можно получить, в частности получают, посредством экструзии расплава смеси, включающей ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата, и необязательно последующего размалывания указанной экструдированной из расплава смеси. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата можно получить, в частности получают, посредством распылительной сушки смеси, включающей ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата, в приемлемом растворителе.

B1

035988

035988

B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам ARN-509, выполненным с возможностью введения млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, конкретнее раком предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В одном аспекте эти составы включают твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата можно получить, в частности получают, посредством экструзии расплава смеси, включающей ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата, и необязательно последующего размалывания указанной экструдированной из расплава смеси. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата можно получить, в частности получают, посредством распылительной сушки смеси, включающей ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата, в приемлемом растворителе.

Твердую дисперсию ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата можно дополнительно смешивать с фармацевтически приемлемым носителем в фармацевтический состав, при этом такой состав обеспечивает улучшенную стабильность или улучшенный срок хранения. Состав настоящего изобретения обеспечивает быстрое высвобождение лекарственного средства. С помощью состава настоящего изобретения можно снижать медикаментозную нагрузку на пациента, в частности пациента, имеющего рак, и таким образом можно улучшать соблюдение режима лечения и эффективность лечения.

Фигуры

Фиг. 1. Рентгеновская дифрактограмма для формы В ARN-509.

Фиг. 2. ИК-спектр для формы В ARN-509.

Фиг. 3. Кривая DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии) для формы В ARN-509.

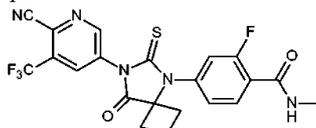
Подробное описание

ARN-509 представляет собой сильнодействующий и специфичный антагонист андрогенового рецептора (AR). Механизм действия ARN-509 заключается в антагонизме сигнализации андрогенового рецептора посредством ингибирования ядерной транслокации AR и связывания ДНК с андрогеновыми ответными элементами.

Взаимодействия андрогенов с андрогеновыми рецепторами предполагаются при ряде заболеваний или состояний, таких как андрогензависимые формы рака, вирилизация у женщин и, помимо прочего, угревая сыпь. Композиции, которые снижают эффект андрогенов на андрогеновые рецепторы и/или снижают концентрации андрогеновых рецепторов, применяют в лечении заболеваний или состояний, в которых играют роль андрогеновые рецепторы.

Связанные с AR заболевания или состояния включают, без ограничений, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, гирсутизм, угревую сыпь, аденомы и неоплазии предстательной железы, доброкачественные или злокачественные опухолевые клетки, содержащие андрогеновый рецептор, сверхволосатость, себорею, эндометриоз, синдром поликистоза яичников, андрогенную алопецию, гипогонадизм, остеопороз, подавление сперматогенеза, либидо, истощение, анорексию, андрогенную поддерживающую терапию при возрастном снижении уровней тестостерона, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак эндометрия, рак матки, приливы, болезнь Кеннеди, мышечную атрофию и слабость, кожную атрофию, rareфикацию кости, анемию, атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, утрату энергии, утрату хорошего самочувствия, диабет 2-го типа и накопление брюшного жира. С учетом центральной роли AR в развитии и прогрессировании рака предстательной железы ARN-509 можно применять для лечения рака, в частности рака простаты, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Химическая структура ARN-509 представляет собой



ARN-509, или 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, в настоящее время находится на стадии клинической разработки в качестве неводного липидного раствора, которым заполняют гелевые капсулы, каждая из которых содержит 30 мг ARN-509. Ежедневная доза, которая исследуется в настоящее время, составляет 240 мг/сутки при пероральном введении (или 8 гелевых капсул). Было установлено, что при применении гелевые капсулы,

содержащие ARN-509, имеют срок хранения только 6 месяцев и для них требуется хранение с применением холодильной цепи.

Аспект изобретения представляет собой фармацевтические составы, в частности твердые фармацевтические составы, более конкретно твердые фармацевтические составы ARN-509 для перорального введения, причем такие составы имеют улучшенную стабильность, более длительный срок хранения, обеспечивают быстрое высвобождение лекарственного средства или обеспечивают сниженную медикаментозную нагрузку на пациента, в частности пациента, имеющего рак. Фармацевтические составы настоящего изобретения обеспечивают средство для увеличения степени соблюдения режима лечения и эффективности лечения.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, включающую ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата.

Сополимеры, полученные из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот (поли(мет)акрилаты), известны в промышленности как Eudragit®. Eudragit® представляет собой торговое название широкого диапазона сополимеров на основе поли(мет)акрилата. Доступны различные марки. В аспекте изобретения Eudragit® в дисперсиях с ARN-509 представляет собой Eudragit® L 100-55, который содержит анионный сополимер на основе метакриловой кислоты и этилакрилата (№ CAS 25212-88-8; химическое название/название по номенклатуре ИЮПАК: поли(метакриловая кислота-со-этилакрилат) 1:1) (Evonik Industries). В аспекте изобретения Eudragit® в дисперсиях с ARN-509 представляет собой Eudragit® E 100, который представляет собой катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата (№ CAS 24938-16-7; химическое название/название по номенклатуре ИЮПАК: поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилато-со-метилметакрилат) 1:2:1) (Evonik Industries).

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, включающую ARN-509 и Eudragit® L 100-55.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, включающую ARN-509 и Eudragit® E 100.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, состоящую из ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, состоящую из ARN-509 и Eudragit® L 100-55.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, состоящую из ARN-509 и Eudragit® E 100.

Предпочтительная марка сополимера поли(мет)акрилата в твердых дисперсиях изобретения представляет собой Eudragit® L 100-55.

В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата в твердой дисперсии, описанной в настоящем документе, находится в диапазоне от 1:1 до 1:10, предпочтительно от 1:1 до 1:5, более предпочтительно от 1:1 до 1:3 или от 1:2 до 1:3. В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата составляет 1:2. В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата составляет 1:3. В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:Eudragit® L 100-55 составляет 1:2. В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:Eudragit® L 100-55 составляет 1:3. В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:Eudragit® E 100 составляет 1:2. В аспекте изобретения весовое отношение ARN-509:Eudragit® E 100 составляет 1:3.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, описанной в настоящем документе.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, включающей ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата, в частности, в которой весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата составляет 1:2 или 1:3.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, включающей ARN-509 и Eudragit® L 100-55, в частности, в которой весовое отношение ARN-509:Eudragit® L 100-55 составляет 1:2 или 1:3.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, включающей ARN-509 и Eudragit® E 100, в частности, в которой весовое отношение ARN-509:Eudragit® E 100 составляет 1:2 или 1:3.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, состоящей из ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата, в частности, в которой весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата составляет 1:2 или 1:3.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, состоящей из ARN-509 и Eudragit® L 100-55, в частности, в которой весовое отношение ARN-509:Eudragit® L 100-55 составляет 1:2 или 1:3.

Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, состоящей из ARN-509 и Eudragit® E 100, в частности, в которой весовое отношение ARN-509:Eudragit® E 100 состав-

те частицы можно получать, в частности получают, посредством экструзии расплава, как описано в настоящем документе.

Аспект изобретения представляет собой фармацевтический состав, включающий фармацевтически приемлемый носитель и частицы, включающие твердую дисперсию, причем указанная твердая дисперсия включает ARN-509 и Eudragit® E 100. Аспект изобретения представляет собой фармацевтический состав, включающий фармацевтически приемлемый носитель и частицы, включающие твердую дисперсию, причем указанная твердая дисперсия состоит из ARN-509 и Eudragit® E 100. В аспекте весовое отношение ARN-509:Eudragit® E 100 составляет 1:2 или 1:3. В аспекте частицы можно получать, в частности получают, посредством распылительной сушки, как описано в настоящем документе. В аспекте частицы можно получать, в частности получают, посредством экструзии расплава, как описано в настоящем документе.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, описанную в настоящем документе, в которой какое-либо поверхностно-активное вещество отсутствует.

Аспект изобретения представляет собой частицу, описанную в настоящем документе, в которой какое-либо поверхностно-активное вещество отсутствует.

Аспект изобретения представляет собой фармацевтический состав, описанный в настоящем документе, в котором какое-либо поверхностно-активное вещество отсутствует.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, описанную в настоящем документе, в которой ARN-509 представляет собой единственный активный фармацевтический ингредиент.

Аспект изобретения представляет собой частицу, описанную в настоящем документе, в которой ARN-509 представляет собой единственный активный фармацевтический ингредиент.

Аспект изобретения представляет собой фармацевтический состав, описанный в настоящем документе, в котором ARN-509 представляет собой единственный активный фармацевтический ингредиент.

В твердых дисперсиях, или частицах, или фармацевтических составах, описанных в настоящем документе, ARN-509 присутствует в основной форме или в виде фармацевтически приемлемой аддитивной соли, например в качестве фармацевтически приемлемой кислой аддитивной соли. Предпочтительно ARN-509 присутствует в основной форме.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые аддитивные соли содержат терапевтически активные нетоксичные формы солей. Формы кислых аддитивных солей можно получать посредством обработки основной формы ARN-509 подходящей кислотой, такой как неорганические кислоты, включая, без ограничений, галогеноводородные кислоты, например хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту и подобные кислоты; серную кислоту; азотную кислоту; фосфорную кислоту; метафосфорную кислоту и подобные кислоты; или органические кислоты, включая, без ограничений, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, триметилуксусную кислоту, пропановую кислоту, гидроксуксусную кислоту, 2-гидроксипропановую кислоту, 2-оксипропановую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, винную кислоту, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 1,2-этандисульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, гидроксикоричную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, 4-метилбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, циклогексансульфамовую кислоту, 2-гидроксibenзойную кислоту, 4-амино-2-гидроксibenзойную кислоту, 4-метилбцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, лаурилсерную кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, гидроксинафтойную кислоту, стеариновую кислоту, муконовую кислоту, масляную кислоту, фенилуксусную кислоту, фенилмасляную кислоту, вальпроевую кислоту и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы соли можно конвертировать посредством обработки приемлемым основанием в форму свободного основания.

Также включены гидраты, аддитивные формы растворителей и их смеси, которые может образовывать ARN-509 или его соли. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п., например этанолят.

В общем случае дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 до 5000 мг в сутки. В одном аспекте дозы, используемые для лечения взрослого человека, составляют от около 1 до около 1000 мг в сутки. В другом аспекте дозы, используемые для лечения взрослого человека, составляют от около 100 до около 500 мг в сутки. В другом аспекте доза, используемая для лечения взрослого человека, составляет 240 мг в сутки. Как известно специалистам в данной области, точная доза и частота введения ARN-509 может зависеть от конкретного подлежащего лечению состояния, степени тяжести подлежащего лечению состояния, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также от других лекарственных средств, которые субъект может принимать. Кроме того, очевидно, что указанные суточные количества можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, проходящего лечение, и/или от оценки врача, назначающего ARN-509.

Таким образом, дозы, приведенные в настоящем документе, являются исключительно рекомендательными и никаким образом не ограничивают объем или применение изобретения. В аспекте изобретения ежедневную дозу удобно представлять в виде однократной дозы или разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) или через приемлемые интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. В аспекте изобретения суточную дозу вводят в виде 4 разделенных доз. В аспекте изобретения суточную дозу вводят в виде 4 разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени). В аспекте изобретения суточную дозу вводят в виде 3 разделенных доз. В аспекте изобретения суточную дозу вводят в виде 3 разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени). В аспекте изобретения суточную дозу вводят в виде 2 разделенных доз. В аспекте изобретения суточную дозу вводят в виде 2 разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени).

В аспекте изобретения фармацевтический состав содержит 240 мг ARN-509.

В аспекте изобретения фармацевтический состав содержит 120 мг ARN-509.

В аспекте изобретения фармацевтический состав содержит 60 мг ARN-509.

В аспекте изобретения фармацевтический состав содержит 240 мг ARN-509. Фармацевтический состав вводят один раз в сутки.

В аспекте изобретения фармацевтический состав содержит 120 мг ARN-509. Два из указанных составов вводят ежесуточно, предпочтительно одновременно (или в течение короткого периода времени).

В аспекте изобретения фармацевтический состав содержит 60 мг ARN-509. Четыре из указанных составов вводят ежесуточно, предпочтительно одновременно (или в течение короткого периода времени).

Состав настоящего изобретения можно также применять в комбинации с другим противораковым агентом, в частности с другим агентом для лечения рака предстательной железы, конкретнее с ингибитором биосинтеза андрогена, который ингибирует 17α -гидроксилазу/C17,20-лиазу (CYP17), в частности ацетатом абиратерона. Состав настоящего изобретения можно дополнительно комбинировать с преднизолоном.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к комбинации фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового агента, в частности другого агента для лечения рака предстательной железы, конкретнее ингибитора биосинтеза андрогена, который ингибирует 17α -гидроксилазу/C17,20-лиазу (CYP17), в частности ацетата абиратерона.

Указанная комбинация может дополнительно содержать преднизон.

Термин "твердая дисперсия" означает систему в твердом состоянии (в отличие от жидкого или газообразного состояния), включающую по меньшей мере два компонента, в которой один компонент диспергирован более или менее равномерно в другом компоненте или компонентах. Если указанная дисперсия компонентов такова, что вся данная система химически и физически однородна или гомогенна или состоит из одной фазы в соответствии с определением термодинамики, такую твердую дисперсию в настоящем документе называют "твердый раствор". Твердые растворы являются предпочтительными физическими системами, поскольку компоненты в них преимущественно биологически легко доступны организмам, которым их вводят. Это преимущество можно, вероятно, объяснять легкостью, с которой указанные твердые растворы могут формировать жидкие растворы при контакте с текучей средой, такой как желудочный сок. Легкость растворения можно объяснять, по меньшей мере, частично тем фактом, что энергия, требуемая для растворения компонентов, находящихся в твердом растворе, менее энергии, требуемой для растворения компонентов, находящихся в кристаллической или микрокристаллической твердой фазе.

Термин "твердая дисперсия" также включает дисперсии, которые являются менее гомогенными, чем твердые растворы. Такие дисперсии не являются химически и физически однородными или содержат более одной фазы. Например, термин "твердая дисперсия" также относится к системе в твердом состоянии, включающей по меньшей мере два компонента (a) и (b) и имеющей домены или небольшие области, в которых аморфный, микрокристаллический или кристаллический (a), или аморфный, микрокристаллический или кристаллический (b), или оба диспергированы более или менее равномерно в другой фазе, включающей (b), или (a), или твердый раствор, включающий (a) и (b). Указанные домены представляют собой области, явно маркированные каким-либо физическим признаком, небольшие по размеру по сравнению с системой в целом и равномерно и неупорядоченно распределенные по всей системе.

Предпочтительными являются твердые дисперсии или частицы, описанные в настоящем документе, в которых ARN-509 находится в некристаллической фазе, поскольку им присуща более высокая скорость растворения, чем тем, в которых ARN-509 находится в микрокристаллической или кристаллической форме.

Альтернативно, твердые дисперсии могут иметь форму дисперсии, в которой аморфный или микрокристаллический ARN-509 или аморфный или микрокристаллический сополимер поли(мет)акрилата диспергирован более или менее равномерно в твердом растворе, включающем ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата.

В аспекте изобретения ARN-509 присутствует в твердых дисперсиях, описанных в настоящем документе, в аморфной форме.

В аспекте изобретения твердая дисперсия, описанная в настоящем документе, представляет собой твердый раствор.

Существуют различные методики получения твердых дисперсий изобретения, включая экструзию расплава (например, экструзию горячего расплава), распылительную сушку и выпаривание раствора, в частности экструзия горячего расплава и распылительная сушка, причем распылительная сушка является предпочтительной.

Частицы в соответствии с изобретением можно получать посредством, во-первых, получения твердой дисперсии компонентов, а впоследствии, необязательно, измельчения или размалывания указанной дисперсии.

Способ экструзии расплава включает следующие стадии:

- a) перемешивание ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата,
- b) необязательно, смешивание аддитивов с таким образом полученной смесью;
- c) нагревание таким образом полученной смеси до получения гомогенного расплава;
- d) пропускание таким образом полученного расплава через одно или более отверстий и
- e) охлаждение расплава до его отверждения.

Термины "расплав" и "плавление" не только означают смену твердого состояния на жидкое состояние, но могут также относиться к переходу в стеклообразное состояние или резиноподобное состояние, и в котором возможно более или менее однородное внедрение одного компонента смеси в другой. В частных случаях один компонент расплавляется, а другой(-ие) компонент(-ы) растворяется (-ются) в расплаве, формируя таким образом раствор, который при охлаждении может формировать твердый раствор, имеющий преимущественные свойства растворения.

Одним важным параметром экструзии расплава является температура, при которой работает расплавный экструдер. Для способа экструзии расплава настоящего изобретения рабочая температура предпочтительно находится в диапазоне между около 160 и около 190°C, более предпочтительно находится в диапазоне между около 160 и 175°C. Нижний температурный предел определяется точкой, в которой ARN-509 все еще плавится во время экструзии с заданным набором условий экструзии. Если ARN-509 расплавлен не полностью, экструдат может не обеспечивать желаемой биодоступности. Если вязкость смеси слишком высока, процесс экструзии расплава будет затруднен. При более высоких температурах компоненты могут разлагаться до неприемлемого уровня. Специалист в данной области сможет распознавать наиболее подходящий температурный диапазон для применения.

Показатель производительности также важен, поскольку компоненты могут начинать разлагаться, если они слишком долго остаются в контакте с нагревающим элементом.

Следует понимать, что специалист в данной области может оптимизировать параметры способа экструзии расплава в пределах вышеуказанных диапазонов. Рабочие температуры также будут определяться типом экструдера или типом конфигурации в пределах используемого экструдера. Большую часть энергии, требуемой для плавления, смешивания и растворения компонентов в экструдере, можно обеспечивать посредством нагревательных элементов. Однако трение материала в пределах экструдера может также обеспечивать значительное количество энергии для смеси и способствовать формированию гомогенного расплава компонентов.

Специалист в данной области сможет распознавать наиболее приемлемый экструдер, такой как, например, экструдер с одиночным шнеком, экструдер с двойным шнеком или экструдер с несколькими шнеками, для получения объекта настоящего изобретения.

Распылительная сушка смеси компонентов в приемлемом растворителе также позволяет получать твердую дисперсию указанных компонентов или частиц, включающих или состоящих из твердой дисперсии указанных компонентов, и может быть подходящей альтернативой способу экструзии расплава, в частности в тех случаях, когда сополимер поли(мет)акрилата недостаточно стабилен, чтобы выдерживать условия экструзии, и когда остаточный растворитель можно эффективно удалять из твердой дисперсии. Еще одна возможность получения заключается в получении смеси компонентов в приемлемом растворителе, выливании указанной смеси на большую поверхность так, чтобы формировать тонкую пленку, и выпаривании из нее растворителя.

Растворители, приемлемые для распылительной сушки, могут представлять собой любой органический растворитель, в котором можно перемешивать ARN-509 и сополимер поли(мет)акрилата, в частности Eudragit® L 100-55 или Eudragit® E 100. В аспекте изобретения точка кипения растворителя ниже T_g (температуры стеклования) твердой дисперсии. Кроме того, растворитель должен иметь относительно низкую токсичность и удаляться из дисперсии до уровня, который приемлем в соответствии с руководствами Международного комитета по гармонизации (ICH). Для удаления растворителя до этого уровня может потребоваться стадия после сушки, как, например, высушивание в лотке после процесса распылительной сушки. Растворители включают спирты, такие как метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол и бутанол, в частности метанол; кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон и метилизобутилкетон; сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат; и различные прочие растворители, такие как ацетонит-

рил, дихлорметан, толуол и 1,1,1-трихлорэтан. Также можно применять растворители с меньшей летучестью, такие как диметилацетамид или диметилсульфоксид. В аспекте изобретения растворитель, приемлемый для распылительной сушки, представляет собой смесь растворителей. В аспекте изобретения растворитель для распылительной сушки представляет собой смесь спирта и ацетона, в частности смесь метанола и ацетона, конкретнее смесь метанола и ацетона 1:9 (мас.:мас.). В аспекте изобретения растворитель для распылительной сушки представляет собой смесь спирта и дихлорметана, в частности смесь метанола и дихлорметана, конкретнее смесь метанола и дихлорметана 5:5 (мас.:мас.) или 6:4 (мас.:мас.), предпочтительно 5:5 (мас.:мас.).

Частицы, описанные в настоящем документе, имеют d^{50} около 1500, около 1000, около 500, около 400, около 250, около 200, около 150, около 125, около 100, около 70, около 65, около 60, около 55, около 50, около 45, около 40, около 35, около 30, около 25 или около 20 мкм. Частицы, полученные посредством распылительной сушки, предпочтительно имеют значение d^{50} , попадающее в диапазон от около 20 до около 100 мкм, в частности значение d^{50} , попадающее в диапазон от около 20 до около 70 мкм, конкретнее значение d^{50} около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65 или около 70 мкм.

Используемый в настоящем документе термин d^{50} имеет свое общеупотребительное значение, известное специалисту в данной области, и его можно измерять посредством известных в данной области методик измерения размера частиц, таких как, например, седиментационное поточное фракционирование в поле, фотонно-корреляционная спектроскопия, лазерная дифракция или дисковое центрифугирование. Упомянутое в настоящем документе значение d^{50} может относиться к объемным распределениям частиц. В этом случае термин " d^{50} значением 50 мкм" означает, что по меньшей мере 50% объема частиц имеет размер частицы менее 50 мкм. То же самое относится к другим упоминаемым размерам частиц. Аналогично, размер частиц d^{50} может относиться к массовым распределениям частиц. В этом случае термин " d^{50} значением 50 мкм" означает, что по меньшей мере 50% массы частиц имеет размер частиц менее 50 мкм. То же самое относится к другим упоминаемым размерам частиц. Как правило, объемное и массовое распределение приводят к одинаковому или почти одинаковому значению для среднего размера частиц.

Размер частиц может представлять собой важный фактор, определяющий скорость таблетирования, в частности способность к формированию потока и, таким образом, производственную технологичность в большом масштабе конкретной дозированной формы или состава, и качество конечного продукта. Например, для капсул размер частиц может находиться в диапазоне предпочтительно от около 100 до около 1500 мкм (d^{50}); для таблеток размер частиц предпочтительно составляет менее 250 мкм, более предпочтительно менее 100 мкм (d^{50}). Слишком маленькие частицы (<10-20 мкм) часто вызывают залипание на пуансоне для формирования таблеток и проблемы с производственной технологичностью.

Частицы или твердые дисперсии, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, пластификаторы, ароматизаторы, красители, консерванты и т.п. Особенно в случае получения посредством экструзии горячего расплава указанные эксципиенты не должны быть теплочувствительными, другими словами, они не должны демонстрировать какой-либо значительной деградации или разложения при рабочей температуре расплавленного экструдера.

Приемлемые пластификаторы являются фармацевтически приемлемыми и включают многоатомные спирты с низкой молекулярной массой, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль, 1,2-бутиленгликоль, 2,3-бутиленгликоль, стиролгликоль; полиэтиленгликоли, такие как диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, тетраэтиленгликоль; другие полиэтиленгликоли, имеющие молекулярную массу менее 1000 г/моль; полипропиленгликоли, имеющие молекулярную массу менее 200 г/моль; простые эфиры гликоля, такие как моноизопропиловый эфир монопропиленгликоля; моноэтиловый эфир пропиленгликоля; моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; пластификаторы типа сложных эфиров, такие как триэтилцитрат, сорбитоллактат, этиллактат, бутиллактат, этилгликолят, аллилгликолят; и амины, такие как моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, моноизопропаноламин; триэтилентетрамин, 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол и т.п. Из них предпочтительными являются полиэтиленгликоли с низкой молекулярной массой, этиленгликоль, полипропиленгликоли с низкой молекулярной массой и особенно пропиленгликоль.

В аспекте изобретения частицы или твердые дисперсии, описанные в настоящем документе, не содержат пластификатора.

Твердые дисперсии или частицы настоящего изобретения можно использовать для приготовления фармацевтических составов, включающих терапевтически эффективное количество ARN-509. Хотя в первую очередь предусматриваются фармацевтические составы для перорального введения, такие как таблетки и капсулы, твердые дисперсии или частицы настоящего изобретения также можно применять для получения фармацевтических составов, например, для ректального введения. Предпочтительными составами являются составы, выполненные с возможностью перорального введения, имеющие форму таблеток. Их можно формировать посредством общеупотребительных методик таблетирования с общеупотребительными ингредиентами или эксципиентами (фармацевтически приемлемый носитель) и с помощью общеупотребительного оборудования для таблетирования. Для облегчения глотания таких соста-

вов млекопитающим придание составам, в частности таблеткам, приемлемой формы является преимуществом. Пленочное покрытие на таблетке может дополнительно способствовать легкости, с которой ее можно проглатывать.

Составы изобретения, в частности таблетки, могут включать один или более общеупотребительных эксципиентов (фармацевтически приемлемый носитель), таких как разрыхлители, разбавители, наполнители, связующие вещества, буферные агенты, смазывающие агенты, глиданты, загустители, подсластители, ароматизаторы и красители. Некоторые эксципиенты могут выполнять множество функций. Предпочтительно составы настоящего изобретения включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающий агент и глидант.

Приемлемые разрыхлители представляют собой разрыхлители, имеющие большой коэффициент расширения. Их примерами являются гидрофильные, нерастворимые или слабо растворимые в воде поперечно-сшитые полимеры, такие как кросповидон (поперечно-сшитый поливинилпирролидон) и кроскармеллоза натрия (поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия). Количество разрыхлителя в таблетках в соответствии с настоящим изобретением может в целях удобства находиться в диапазоне от около 3 до около 15% (мас./мас.) и предпочтительно находиться в диапазоне от около 3 до около 7% (мас./мас.), в частности составляя около 5% (мас./мас.). Поскольку разрыхлители по своей природе приводят к получению составов с замедленным высвобождением при использовании в большом объеме, их разбавление инертным веществом, называемым разбавителем или наполнителем, представляет собой преимущество.

В качестве разбавителей или наполнителей можно применять разнообразные материалы. Примеры представляют собой моногидрат лактозы, безводную лактозу, сахарозу, декстрозу, маннитол, сорбитол, крахмал, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel™), силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу), дигидратированный или безводный двухосновный фосфат кальция и другие известные в данной области вещества и их смеси (например, высушенная распылением смесь моногидрата лактозы (75%) с микрокристаллической целлюлозой (25%), которая имеется в продаже как Microcelac™). Предпочтительной является микрокристаллическая целлюлоза и силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза. Количество разбавителя или наполнителя в таблетках может в целях удобства находиться в диапазоне от около 20 до около 70% (мас./мас.) и предпочтительно находится в диапазоне от около 55 до около 60% (мас./мас.).

В изготовлении определенных дозированных форм можно использовать смазочные агенты и глиданты, и их обычно используют при производстве таблеток. Примеры смазочных агентов и глидантов представляют собой гидрогенизированные растительные масла, например гидрогенизированное масло семян хлопка, стеарат магния, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, коллоидный диоксид кремния, коллоидный безводный диоксида кремния тальк, их смеси и другие известные в данной области вещества. Привлекающие внимание смазочные агенты представляют собой стеарат магния и смеси стеарата магния с коллоидным диоксидом кремния. Предпочтительным смазочным агентом является стеарат магния. Предпочтительным глидантом является коллоидный безводный диоксид кремния.

Глиданты, по существу, составляют от 0,2 до 7,0% общей массы таблетки, в частности от 0,5 до 1,5%, конкретнее от 1 до 1,5% (мас./мас.).

Смазочные агенты, по существу, составляют от 0,2 до 7,0% общей массы таблетки, в частности от 0,2 до 1%, конкретнее от 0,5 до 1% (мас./мас.).

К составам изобретения также можно добавлять прочие эксципиенты, такие как красящие агенты и пигменты. Красящие агенты и пигменты включают диоксид титана и красители, приемлемые для пищи. Красящий агент представляет собой необязательный ингредиент в составе изобретения, но при использовании красящий агент может присутствовать в количестве до 3,5% на основании общей массы таблетки.

Ароматизаторы являются необязательными в составе, и их можно выбирать из синтетических ароматических масел и обладающих запахом ароматических соединений или натуральных масел, экстрактов из листьев, цветов, фруктов и т.д. растений и их комбинаций. Они могут включать коричное масло, масло гаультерии, масло мяты перечной, лавровое масло, анисовое масло, эвкалипт, тимьяновое масло. Также в качестве ароматизаторов используют ванилин, масло из цитрусовых, включая лимон, апельсин, виноград, лайм и грейпфрут, и фруктовые эссенции, включая яблочную, банановую, грушевую, персиковую, клубничную, малиновую, вишневую, сливовую, ананасовую, абрикосовую и т.д. Количество ароматизатора может зависеть от числа факторов, включая требуемый органолептический эффект. По существу, ароматизатор присутствует в количестве от около 0 до около 3% (мас./мас.).

Как известно в данной области, таблеточные смеси перед таблетированием можно подвергать сухой грануляции или мокрой грануляции. В остальном процесс таблетирования как таковой является стандартным, и его легко выполняют посредством формирования таблетки из желаемой композиции или смеси ингредиентов в приемлемую форму с использованием общеупотребительного таблеточного пресса.

Таблетки настоящего изобретения могут дополнительно быть покрыты пленкой, например, для улучшения вкуса, для обеспечения легкости глотания и элегантного внешнего вида. В данной области известно много приемлемых полимерных материалов для нанесения пленочного покрытия. Предпочтительным материалом для нанесения пленочного покрытия является Opadry II 85F210036 зеленый. Также в настоящем изобретении можно использовать прочие приемлемые пленкообразующие полимеры, включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), особенно HPMC 2910 5 мПа·с, и акрилат-метакрилатные сополимеры. Кроме пленкообразующего полимера пленочное покрытие может дополнительно содержать пластификатор (например, пропиленгликоль) и необязательно пигмент (например, диоксид титана). Суспензия для нанесения пленочного покрытия также может содержать тальк в качестве антиадгезива. В таблетках в соответствии с изобретением пленочное покрытие по массе предпочтительно составляет около 3% (мас./мас.) или меньше от общей массы таблетки.

Предпочтительными составами являются составы, в которых масса частиц или твердых дисперсий, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от 20 до 40%, в частности от 30 до 40% от общей массы состава.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения твердых дисперсий, описанных в настоящем документе, включающему смешивание ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата и экструзию указанной смеси при температуре в диапазоне от около 160 до около 190°C.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения частиц, описанных в настоящем документе, включающему смешивание ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата, экструзию указанной смеси при температуре в диапазоне от около 160 до около 190°C, помол экструдата и необязательно просеивание частиц.

Приемлемыми экструдерами, которые можно применять, являются мини-экструдер Haake, экструдер Leistritz 18 мм и экструдер Leistritz 27 мм.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения частиц или твердых дисперсий, описанных в настоящем документе, включающему смешивание ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата в приемлемом растворителе и распылительную сушку указанной смеси. В аспекте приемлемый растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола. В аспекте приемлемый растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола, в которой весовое отношение дихлорметана к метанолу в смеси составляет 4:6 или 5:5, предпочтительно 5:5.

Предпочтительной кристаллической формой ARN-509 для получения твердых дисперсий или частиц, описанных в настоящем документе, является форма В, которая представляет собой безводную кристаллическую форму (см. далее в настоящем документе, а также приводится ссылка на WO 2013/184681, включенный в настоящий документ путем ссылки).

Другая задача изобретения заключается в обеспечении способа получения фармацевтического состава, описанного в настоящем документе, в частности в форме таблетки или капсулы, характеризующегося смешиванием терапевтически эффективного количества твердой дисперсии или частиц, описанных в настоящем документе, с фармацевтически приемлемым носителем и спрессовыванием указанной смеси в таблетки или заполнением указанной смесью капсул.

Дополнительно изобретение относится к твердым дисперсиям или частицам, описанным в настоящем документе, для применения в получении фармацевтического состава для введения, в частности перорального введения, млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, конкретнее раком предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Настоящее изобретение также относится к применению твердой дисперсии или частиц, описанных в настоящем документе, для получения фармацевтического состава для введения, в частности перорального введения, млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, конкретнее раком предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Изобретение также относится к способу лечения заболевания или состояния, связанного с андрогеновым рецептором (AR), в частности рака, конкретнее рака предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический ка-

страционно-резистентный рак предстательной железы у млекопитающего, в частности человека, который включает введение, в частности пероральное, указанному млекопитающему, в частности человеку, эффективного антиракового количества фармацевтического состава, описанного в настоящем документе.

Изобретение дополнительно относится к применению фармацевтического состава, установленного в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с андрогеновым рецептором (AR), в частности рака, конкретнее рака предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Или, альтернативно, изобретение относится к фармацевтическому составу, установленному в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или состояния, связанного с андрогеновым рецептором (AR), в частности рака, конкретнее рака предстательной железы, включая, без ограничений, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, биохимически рецидивирующий гормоночувствительный рак предстательной железы или характеризующийся высоким риском неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Изобретение также относится к фармацевтической упаковке, приемлемой для коммерческой продажи, включающей контейнер, фармацевтический состав, описанный в настоящем документе, и относящиеся к указанной упаковке письменные материалы.

Предполагается, что термин "около", используемый в настоящем документе применительно к числовому значению, имеет свое обычное значение в контексте числового значения. Где необходимо, слово "около" можно заменять на числовое значение $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$.

Все процитированные в настоящем документе документы полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения.

Пример 1. Формы ARN-509.

Для получения различных (кристаллических) форм ARN-509 приведена ссылка на WO 2013/184681, который включен в настоящий документ путем ссылки. Для получения твердых дисперсий, частиц или составов в соответствии с настоящим изобретением можно применять различные (кристаллические или аморфные) формы ARN-509.

Предпочтительной формой ARN-509 для применения в получении твердых дисперсий, частиц или составов в соответствии с настоящим изобретением является форма В ARN-509, которая представляет собой безводный кристалл. Она была получена посредством суспендирования формы А ARN-509 (приводится ссылка на WO 2013/184681, включая данные дифракции) в воде, соответствующей стандартам Фармакопеи США (USP), и нагревания этой жидкой массы до $55\pm 5^\circ\text{C}$ с удерживанием при указанной температуре в течение по меньшей мере 24 ч с последующим охлаждением жидкой массы до $25\pm 5^\circ\text{C}$. Полученную жидкую массу фильтровали и влажный осадок однократно промывали водой, соответствующей стандартам Фармакопеи США (USP). Влажный осадок удаляли с фильтра и высушивали под вакуумом с получением формы В ARN-509. Также ниже приводится ссылка на пример 2.

Растворимость формы А: 0,01 мг/мл в воде.

Растворимость формы В: 0,004 мг/мл в воде.

Пример 2. Характеризация формы В ARN-509.

Порошковая рентгеновская дифракция.

Выполняли порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD) на дифрактометре PANalytical X'Pert-PRO MPD (компания Philips). Прибор оснащен рентгеновской трубкой Cu LFF. Композицию наносили на держатель пробы с нулевым дифракционным фоном.

Параметры прибора: напряжение генератора 45 кВ, ток генератора: 40 мА геометрия, Брегг-Брентано основание: вращающееся основание.

Условия измерения: режим сканирования: непрерывный диапазон сканирования от 3 до $50^\circ 2\theta$ размер шага: $0,02^\circ/\text{шаг}$ время подсчета: 30 с/шаг время оборота вращателя: 1 с тип излучения: $\text{CuK}\alpha$.

Путь падающего луча		Путь дифрагированного луча	
программ. щель дивергенции:	15 мм	длинный противорассеивательный экран:	+
Щель Соллера:	0,04 рад	Щель Соллера:	0,04 рад
маска луча:	15 мм	Ni фильтр:	+
противорассеивательная щель:	1°	детектор:	X'CeLerator
клинообразное препятствие для луча:	+		

На рентгеновской порошковой дифрактограмме формы В ARN-509 видны дифракционные максимумы без присутствия ореола, что указывает, что эта композиция присутствует в виде кристаллического продукта. На фиг. 1 показана рентгеновская дифрактограмма для формы В ARN-509.

Инфракрасная спектроскопия (микро-НПВО ИК).

Пробы анализировали с использованием приемлемой приставки для микро-НПВО (ИК-спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения).

устройство:	спектрометр Thermo Nexus 670 FTIR
число сканирований:	32
разрешение:	1 см ⁻¹
диапазон длин волн:	от 4000 до 400 см ⁻¹
детектор:	DTGS с окнами из KBr
светоделиитель:	Ge на KBr
приставка микро-НПВО:	Harrick Split Pea с кристаллом Si

На фиг. 2 показан спектр для формы В ARN-509.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Композицию переносили в стандартный алюминиевый чрен для проб компании TA-Instrument. Чрен для проб закрывали приемлемой крышкой и регистрировали кривую DSC на приборе Q1000 MTDSC компании TA-Instruments, оборудованном охлаждающим модулем RCS, используя следующие параметры:

начальная температура:	25 °C
скорость нагревания:	10 °C/мин
конечная температура:	250 °C

Кривая DSC для формы В ARN-509 показывает плавление продукта при 194,9°C с теплотой плавления 73 Дж/г (см. фиг. 3).

Пример 3.1. Получение твердой дисперсии ARN-509:Eudragit® L 100-55 1:2.

ARN-509	333,33 мг
Eudragit® L 100-55	666,67 мг
Метанол	1900,00 мг
Ацетон ^a	17100,00 мг

^a - удаляется при обработке (приведенные количества рассчитаны на 1 г SDP (продукта после распылительной сушки).

Ацетон и метанол переносили в приемлемый контейнер и добавляли Eudragit® L 100-55 и форму В ARN-509. После перемешивания ингредиентов с помощью приемлемой мешалки смесь подвергали распылительной сушке с использованием приемлемой распылительной сушилки, например распылительной мини-сушилки Buchi, со следующими параметрами: скорость распыления в диапазоне 6,4-6,7 г/мин, температура на выходе в диапазоне 49-50°C и температура конденсатора в диапазоне от -18 до -22°C. Продукт после распылительной сушки (SDP) высушивали в приемлемой сушилке, например полочной сушилке, с использованием вакуума, потока азота и температуры сушки 25°C.

Пример 3.2. Получение таблеток, включающих твердую дисперсию ARN-509:Eudragit® L 100-55 1:2.

Порошок после распылительной сушки из 3.1 (SDP)	180,0 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	9,1 мг
Кроскармеллоза натрия	35,0 мг
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	472,4 мг
Стеарат магния	3,5 мг
(количества на 1 таблетку)	
Порошок после распылительной сушки из 3.1 (SDP)	360,0 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	18,2 мг
Кроскармеллоза натрия	70,0 мг
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	944,8 мг
Стеарат магния	7,0 мг
(количества на 1 таблетку)	

Продукт после распылительной сушки, часть (3555/4724) силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, часть (10/13) коллоидного безводного диоксида кремния и часть (1/2) кроскармеллозы натрия просеивали и смешивали в гомогенную смесь с использованием приемлемого блендера. Получали сухой гранулят с использованием приемлемой методики уплотнения. Остаток силикатизированной микрокристаллической целлюлозы (1169/4724), коллоидного безводного диоксида кремния (3/13) и кроскармеллозы натрия (1/2) просеивали и добавляли к сухому грануляту и дополнительно смешивали с использованием приемлемого блендера. Стеарат магния просеивали и добавляли к смеси и дополнительно перемешивали с использованием приемлемого блендера. Смесь спрессовывали в таблетки с использованием эксцентрического таблетующего пресса.

Пример 4.1. Получение твердой дисперсии ARN-509:Eudragit® L 100-55 1:2 посредством экструзии горячего расплава (HME).

ARN-509	333,33 мг
Eudragit® L 100-55	666,67 мг
(приведенные количества рассчитаны на 1 г продукта HME)	

Eudragit® L 100-55 и форму В ARN-509 смешивали в приемлемом приемнике с использованием приемлемого блендера. Экструзию горячего расплава выполняли в экструдере Нааке, промывочный режим, максимальная температура 190°C, скорость шнека 30 об/мин. Экструдат горячего расплава собирали и перемальвали в приемлемой мельнице. Перемолотый экструдат горячего расплава просеивали с использованием приемлемого сита (250 мкм).

Пример 4.2. Получение таблеток, включающих твердую дисперсию ARN-509:Eudragit® L 100-55 1:2 (HME).

Порошок HME из 4.1	180,0 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	9,1 мг
Кроскармеллоза натрия	35,0 мг
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	472,4 мг
Стеарат магния	3,5 мг
(количества на 1 таблетку)	

Силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и коллоидный безводный диоксид кремния просеивали и смешивали с экструдатом горячего расплава в гомогенную смесь с использованием приемлемого блендера. Стеарат магния просеивали и добавляли к смеси и дополнительно перемешивали с использованием приемлемого блендера. Смесь спрессовывали в таблетки с использованием эксцентрического таблетующего пресса.

Пример 5. Исследование биодоступности.

Тест-система.

Вид: собаки породы бигль компании Marshall.

Поставщик: Marshall Farms, Италия/США.

Пол и возраст: мужские особи (n=12), приблизительно 1-7 лет.

Массы тела: 8-13 кг на начало экспериментальной фазы.

Диета и снабжение водой: непрерывный доступ к воде.

Дозировка: голодание в течение около 21 ч перед дозировкой до ± 2 ч после дозировки. После этого собаки имели свободный доступ к пище до второй половины дня.

Исследуемые композиция и составы.

Состав 1: таблетка 60 мг, содержащая продукт после распылительной сушки с ARN-509 и Eudragit® L 100-55 в соотношении 1/2.

Состав 2: таблетка 60 мг, содержащая экструдат горячего расплава с ARN-509 и Eudragit® L 100-55 в соотношении 1/2.

Состав 3: неводный липидный раствор, заполняемый в гелевые капсулы, каждая из которых содержит 30 мг ARN-509.

Отбор проб крови и подготовка плазмы.

Пробы крови (2 мл в ЭДТА) забирали из яремной вены. В пределах 1 ч после отбора пробы крови центрифугировали и в пределах 2 ч после начала центрифугирования плазму хранили в морозильнике.

Введение дозы.

День введения дозы	Состав	Способ введения	Доза (мг/собаку)	Таблетка (шт.)	Кол-во собак
0 сутки	Состав 1	Перорально	60	1	n=4
		(принудительно через зонд)			
	Состав 2	Перорально	60	1	n=4
		(принудительно через зонд)			
	Состав 3	Перорально	60	2	n=4
		(принудительно через зонд)			

Биологический анализ.

Все исследуемые пробы анализировали с использованием квалифицированного метода ЖХ-МС/МС. Пробы подвергали селективной очистке проб с последующим ВЭЖХ-МС/МС.

Разделение ВЭЖХ было проведено с использованием нехиральной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. Последующий МС/МС-анализ выполняли с использованием тройной квадрупольной масс-спектрометрии в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), оптимизированном для композиции. Пробы количественно оценивали по отношению к калибровочным кривым, полученным так, чтобы охватывать диапазон концентраций исследуемых проб. Кривые получали в той же матрице, что и исследуемые пробы. Для каждой аналитической серии вместе с исследуемыми пробами и калибровочной кривой анализировали независимые пробы контроля качества, полученные в той же матрице, что и пробы. Все аналитические серии были приняты на основании калибровочной кривой и критериев соответствия КК с учетом текущих руководств FDA.

Анализ данных.

Индивидуальные профили "концентрация в плазме-время" подвергали фармакокинетическому анализу с использованием прошедшей валидацию программы Phoenix. Для всех данных использовали некомпартментный анализ с использованием линейно-логарифмического метода трапеций.

Результаты.

Средние значения C_{max} , T_{max} , ППК и F_{rel} для ARN-509 в мужских особях собак породы бигль после однократного перорального введения 3 составов приведены ниже

Состав	1	2	3
C_{max} (нг/мл)	4210	2860	4110
T_{max} (ч)	1-2	0,5-24	1-2
ППК _{last} (нг·ч/мл) ¹⁾	190000	149000	157000
ППК _{0-16h} (нг·ч/мл)	105000 ²⁾	94600 ²⁾	167000
F_{rel} (соотношения ППК _{last})	121%	95%	

¹⁾ - T_{last} у большинства животных составил 168 ч;

²⁾ n=2.

Состав 1: Eudragit® L 100-55 в соотношении 1/2 (SDP).

Состав 2: Eudragit® L 100-55 в соотношении 1/2 (HME).

Состав 3: эталонная гелевая капсула.

Пример 6. Получение твердой дисперсии ARN-509:Eudragit® L 100-55 1:2 (SDP).

ARN-509	333,33 мг
Eudragit® L 100-55	666,67 мг
Метанол ^a	9500,00 мг
Дихлорметан ^a	9500,00 мг

^a - удаляется при обработке (приведенные количества рассчитаны на 1 г SDP (продукта после распылительной сушки)).

Дихлорметан и метанол переносили в приемлемый контейнер и начинали перемешивание. При непрерывном перемешивании к смеси растворителей добавляли форму В ARN-509 и перемешивали до растворения. К раствору добавляли Eudragit® L 100-55 и перемешивали на протяжении ночи. Получали прозрачный раствор. Раствор фильтровали в потоке через фильтр GRID. Раствор высушивали распылительной сушкой, используя приемлемую распылительную сушилку, например Niro A/S PSD3 с соплами вы-

сокого давления и со следующими параметрами: подача потока 75 кг/ч, температура на выходе 40°C и температура конденсатора -8°C.

Продукт после распылительной сушки (SDP) высушивали в приемлемой сушилке, например полочной сушилке с использованием вакуума, потока азота и температуры сушки 50°C.

Испытания стабильности, выполненные на порошке после распылительной сушки.

Описанные ниже испытания стабильности выполняли на порошке примера 6, упакованном в пакеты LDPE/Alu.

1. Испытание внешнего вида.

Визуальное исследование выполняли на порошке, который хранили при различных условиях хранения, как указано ниже в табл. а.

Результаты представлены ниже в табл. а.

2. Содержание воды.

Содержание воды определяли посредством испарительного кулонометрического метода Карла Фишера в соответствии с Фармакопеей США (USP)/Европейской фармакопеей (Ph. Eur.).

Порошок хранили, как указано ниже в табл. а.

Около 50,00±5,00 мг пробы точно взвешивали в колбу и колбу надежно обжимали.

Результаты представлены ниже в табл. а.

Применяли следующие приборы, реагенты, растворы и параметры.

Приборы.

Кулонометр: кулонометр 831 KF компании Metrohm.

Сушильный шкаф: сушильный шкаф для обработки проб 774 Sample Oven Processor компании Metrohm.

Электрод генератора: электрод с диафрагмой компании Metrohm 6.0344.100.

Электрод индикатора: электрод с двойным Pt-проводом компании Metrohm 6.0341.100.

Реагенты и растворы.

Анодный раствор: Hydranal Coulomat AG Oven (компания Fluka 34739).

Катодный раствор: Hydranal Coulomat CG (компания Fluka 34840).

Водный стандарт: Hydranal Water Standard 1.00 (компания Fluka 34828).

Параметры сушильного шкафа.

Газ-носитель: N₂.

Скорость потока: заданное значение 60 мл/мин, значение отсчета минимум 20 мл/мин.

Температура сушильного шкафа: 120°C.

Параметры кулонометра.

Параметры титрования:

время экстр.: 60 с.

Коррекция дрейфа: авто.

Исходные условия.

Пауза: 60 с.

Начало дрейфа: максимум 12 мкг/мин.

Усл. времени ОК: 10 с.

Параметры остановки.

Относ. дрейф: 5 мкг/мин.

Можно применять альтернативные параметры кулонометра при условии, что соблюдены требования к приемлемости системы.

3. Испытание порошковой рентгеновской дифракцией для обнаружения кристаллического ARN-509.

Физическую стабильность порошка, который хранили при различных условиях хранения, отслеживали с использованием порошковой рентгеновской дифракции. Рентгеновскую дифрактограмму порошка сравнивали с рентгеновской дифрактограммой соответствующего порошка, измеренной в нулевой момент времени (аморфный продукт).

Порошок наносили на держатель пробы с нулевым дифракционным фоном. Выполняли рентгеновское измерение пробы.

Результаты представлены ниже в табл. а.

Применяли следующие приборы и параметры.

Приборы.

Дифрактометр Pananalytical X'Pert PRO MPD PW3050/60.

Рентгеновская трубка Cu LFF PW3373/10.

Детектор: X'Celerator.

Основание пробы: вращатель.

Держатель пробы: держатель пробы с нулевым дифракционным фоном.

Настройки прибора.

Время оборота вращателя: 1 об/с.

Напряжение генератора: 45 кВ.
 Ток генератора: 40 мА.
 Оптические компоненты пути рентгеновского луча.
 Путь падающего луча:
 программируемая щель дивергенции: длина облучения 15 мм.
 Щель Соллера: 0,04 рад.
 Маска луча: 15 мм.
 Противорассеивательная щель: 1°.
 Клинообразное препятствие для луча +.
 Путь дифрагированного луча:
 программируемая противорассеивательная щель: 1°.
 Щель Соллера: 0,04 рад.
 Фильтр: Ni.
 Параметры прибора.
 Геометрия: Брегг-Брентано.
 Излучение: CuK α .
 Размер шага: 0,02°.
 Диапазон сканирования: от 3° 2 θ до 50° 2 θ .
 Время отсчета на шаг: 60 с.

Таблица а
 Условия и результаты испытаний для порошка, который хранили
 в пакетах LDPE/Alu: результаты по внешнему виду,
 содержанию воды и кристалличности

Параметр		Внешний вид ^а	Содержание воды (%)	Кристалличность
Условия	Время	Визуальное		
хранения	хранения (месяцы)	исследование		
	Первоначально	Годеи	0,3	Аморфный продукт
30 °С/75% отн. влажн.	6	Годеи	1,1	Аморфный продукт

^а - годен: от белого до светло-желтого, от мелкого до гранулярного порошка.

Для внешнего вида во время хранения промежуточного порошка фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

Для содержания воды во время хранения промежуточного порошка фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

Для кристалличности во время хранения фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

4. Анализ хроматографической чистоты ARN-509.

Концентрацию ARN-509 и его продуктов разложения в порошке, который хранили при различных условиях хранения, определяли с помощью градиентной УВЭЖХ с обращенной фазой и УФ-детекцией.

Порошки хранили, как указано ниже в табл. б.

180,00 мг порошка точно взвешивали в 250-мл мерную колбу. Приблизительно 125 мл ацетонитрила добавляли в градуированный цилиндр и все вместе встряхивали механически в течение 30 мин и разбавляли водой до объема до уровня приблизительно 1 см ниже отметки. Все вместе энергично встряхивали вручную. Раствору пробы позволяли прийти в равновесие до комнатной температуры и разбавляли водой до объема. Непосредственно перед фильтрованием мерную колбу энергично встряхивали вручную. Раствор пробы фильтровали через химически устойчивый 0,2-мкм фильтр. Первые 3 мл фильтрата удаляли в контейнер для отходов, не обратно в мерную колбу.

Раствор пробы является стабильным в течение 4 дней при хранении в холодильнике, защищенном от света (закрытая камера).

Результаты представлены ниже в табл. б.

Применяли следующие растворы, приборы и параметры.

Подвижные фазы.

Подвижная фаза А.

10 мМ NH₄Ac+0,1% TFA/ацетонитрил (90/10 об./об.).

Подвижная фаза В.

Ацетонитрил.

Условия УВЭЖХ для идентификации, анализа и хроматографической чистоты.

Колонка: Acquity VEN C18, длина 150×2,1 мм внутр. диам., размер частиц 1,7 мкм.

Температура колонки: 45°C.

Температура автоматического пробоотборника: 5°C.

Скорость потока: 0,4 мл/мин.

Детектирование: УФ.

Длина волны: 268 нм.

Объем введенной пробы: 3 мкл.

Время сбора данных: 35 мин.

Время длительности анализа: 40 мин.

Как показано в таблице ниже, был запрограммирован линейный градиент.

Программа линейного градиента

Время (мин)	A (% об.)	B (% об.)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Таблица б

Условия и результаты испытаний для порошка, который хранили в пакетах LDPE/Alu: результаты анализа и содержания продуктов разложения

Параметр		Анализ (%)	Продукты разложения (%)
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	ARN-509	Общие продукты разложения (сумма всех продуктов разложения $\geq 0,05\%$ (общие значения рассчитывали по неокругленным значениям))
	Первоначально	102,3	0,11
30 °C/75% отн. влажн.	6	101,7	0,12

Во время хранения промежуточных порошков фармацевтического продукта при различных условиях хранения не наблюдалось значительных изменений, связанных со стабильностью.

5. Активность воды.

Активность воды определяли с помощью измерителя a_w компании Novasina.

Результаты представлены ниже в табл. с.

Таблица с

Условия и результаты испытаний для порошка: результаты оценки активности воды

Параметр		Активность воды
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	
	Первоначально	0,13

Испытания стабильности, выполненные на покрытых оболочкой таблетках, полученных из порошка после распылительной сушки.

Следующие таблетки получали из порошка примера б по аналогии с примером 3.2.

Порошок после распылительной сушки (SDP)	180 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	7 мг
Кроскармеллоза натрия	17,5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	355,5 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,1 мг
Кроскармеллоза натрия	17,5 мг
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	116,9 мг
Стеарат магния	3,5 мг
(количества на 1 таблетку)	

Таблетки покрывали зеленым OPADRY II 85F210036.

Таблетки ARN-509 (60 мг)	600,18 г
Opadry II 85F210036 зеленый	22,53 г
Очищенная вода ^a	89,97 г

^a - удаляется при обработке на серию из 857 таблеток.

Очищенную воду переносили в приемлемый контейнер. Добавляли порошок для нанесения покрытия и смешивали с помощью приемлемой мешалки. Сердцевину таблеток покрывали пленкой суспензии для покрытия с использованием приемлемого устройства для нанесения покрытий.

Испытания стабильности выполняли на вышеописанных таблетках, которые хранили в емкостях из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с влагопоглотителем (силикагелем).

1. Испытание внешнего вида.

Визуальное исследование выполняли на таблетках, которые хранили при различных условиях хранения, как указано ниже в табл. 1.

Результаты представлены ниже в табл. 1.

2. Содержание воды.

Содержание воды определяли посредством испарительного кулонометрического метода Карла Фишера в соответствии с Фармакопеей США (USP)/Европейской фармакопеей (Ph. Eur.).

Таблетки хранили, как указано ниже в табл. 1.

Таблетки измельчали с использованием миксера-мельницы компании Retsch. Немедленно после измельчения около 50,00±5,00 мг пробы точно взвешивали в колбе и колбу надежно обжимали.

Результаты представлены ниже в табл. 1.

Применяли следующие приборы, реагенты, растворы и параметры.

Приборы.

Кулонометр: кулонометр 831 KF компании Metrohm.

Сушильный шкаф: сушильный шкаф для обработки проб 774 Sample Oven Processor компании Metrohm.

Электрод генератора: электрод с диафрагмой компании Metrohm 6.0344.100.

Электрод индикатора: электрод с двойным Pt-проводом компании Metrohm 6.0341.100.

Реагенты и растворы.

Анодный раствор: Hydranal Coulomat AG Oven (компания Fluka 34739).

Катодный раствор: Hydranal Coulomat CG (компания Fluka 34840).

Водный стандарт: Hydranal Water Standard 1.00 (компания Fluka 34828).

Параметры сушильного шкафа.

Газ-носитель: N₂.

Скорость потока: заданное значение 60 мл/мин,

значение отсчета минимум 20 мл/мин

Температура сушильного шкафа: 120°C.

Параметры кулонометра.

Параметры титрования:

время экстр.: 60 с.

Коррекция дрейфа: авто.

Исходные условия.

Пауза: 60 с.

Начало дрейфа: максимум 12 мкг/мин.

Усл. времени ОК: 10 с.

Параметры остановки.

Относ. дрейф: 5 мкг/мин.

Можно применять альтернативные параметры кулонометра при условии, что соблюдены требования к приемлемости системы.

Таблица 1

Условия и результаты испытаний для таблеток, которые хранили в емкостях из ПЭВП с влагопоглотителем (силикагелем):
результаты по внешнему виду и содержанию воды

Параметр		Внешний вид ^a	Содержание воды (%)
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	Визуальное исследование	
	Первоначально	Годен	3, 4
-20 °C	1	Годен	2, 6
	3	Годен	3, 5
5 °C	6	Годен	2, 4
	6	Годен	2, 5
25 °C/60% отн. влажн.	1	Годен	2, 7
30 °C/75%	1	Годен	2, 7

Параметр		Внешний вид ^а	Содержание воды (%)
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	Визуальное исследование	
отн. влажн.			
	3	Годеи	3,6
	6	Годеи	2,8
40 °С/75% отн. влажн.	1	Годеи	2,6
	3	Годеи	3,5
	6	Годеи	3,4
50 °С	1	Годеи	2,3
	3	Годеи	3,0
Освещение по ИСН		Годеи	2,7

А - годен: зеленоватый цвет, овальная таблетка.

Освещение по ИСН (Международной конференции по гармонизации): интегрированная энергия ближнего УФ-диапазона не менее 200 Вт·ч/м², общая освещенность не менее 1200 клк·ч.

Для внешнего вида во время хранения фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

3. Испытание порошковой рентгеновской дифракцией для обнаружения кристаллического ARN-509.

Физическую стабильность различных таблеток, которые хранили при различных условиях хранения, отслеживали с использованием порошковой рентгеновской дифракции. Рентгеновскую дифрактограмму таблеток сравнивали с рентгеновской дифрактограммой соответствующих таблеток в нулевой момент времени (аморфный продукт).

Одну таблетку осторожно измельчали до мелкого порошка с использованием ступки и пестика. Порошок загружали на 16-мм держатель пробы с использованием методики обратной загрузки. Выполняли рентгеновское измерение пробы.

Результаты представлены ниже в табл. 2.

Применяли следующие приборы и параметры.

Приборы.

Дифрактометр: Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60.

Рентгеновская трубка: Cu LFF PW3373/10.

Детектор: X'Celerator.

Основание пробы: вращатель.

Держатель пробы: диаметр полости 16 мм, глубина полости 2,5 мм.

Настройки прибора.

Время оборота вращателя: 1 об/с.

Напряжение генератора: 45 кВ.

Ток генератора: 40 мА.

Оптические компоненты пути рентгеновского луча.

Путь падающего луча:

программируемая щель дивергенции: длина облучения 10 мм.

Щель Соллера: 0,04 рад.

Маска луча: 10 мм.

Противорассеивательная щель: 1°.

Клинообразное препятствие для луча +.

Путь дифрагированного луча:

программируемая противорассеивательная щель: 1°.

Щель Соллера: 0,04 рад.

Фильтр: Ni.

Параметры прибора.

Геометрия: Брегг-Брентано.

Излучение: CuK α

Размер шага: 0,02°.

Диапазон сканирования: от 3° 2 θ до 50° 2 θ .

Время отсчета на шаг: 100 с.

Таблица 2

Условия и результаты испытаний для таблеток, которые хранили в емкостях из ПЭВП с влагопоглотителем (силикагелем):

результаты по кристалличности

Параметр		Кристалличность
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	
	Первоначально	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
-20 °С	1	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
5 °С	3	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	6	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
25 °С/60% отн. влажн.	6	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
30 °С/75% отн. влажн.	1	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	3	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	6	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
40 °С/75% отн. влажн.	1	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	3	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	6	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
50 °С	1	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	3	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
Освещение по ICH		Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте

Освещение по ICH (Международной конференции по гармонизации): интегрированная энергия ближнего УФ-диапазона не менее 200 Вт·ч/м², общая освещенность не менее 1200 клк·ч.

Во время хранения фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

4. Анализ хроматографической чистоты ARN-509.

Концентрацию ARN-509 и его продуктов разложения в таблетках, которые хранили при различных условиях хранения, определяли с помощью градиентной УВЭЖХ с обращенной фазой и УФ-детекцией.

Таблетки хранили, как указано ниже в табл. 3.

Точно взвешивали пять таблеток. Определяли среднюю массу таблетки. Таблетки измельчали до мелкого порошка. Некоторое количество гомогенизированного порошка, эквивалентное средней массе таблетки, точно взвешивали в 250-мл мерную колбу. Приблизительно 125 мл ацетонитрила добавляли в градуированный цилиндр, и все вместе встряхивали механически в течение 30 мин и разбавляли водой до объема до уровня приблизительно 1 см ниже отметки. Все вместе энергично встряхивали вручную. Раствору пробы позволяли прийти в равновесие до комнатной температуры и разбавляли водой до объема. Непосредственно перед фильтрованием мерную колбу энергично встряхивали вручную. Раствор пробы фильтровали через химически устойчивый 0,2-мкм фильтр. Первые 3 мл фильтрата удаляли в контейнер для отходов, не обратно в мерную колбу.

Раствор пробы является стабильным в течение 4 дней при хранении в холодильнике, защищенном от света (закрывающаяся камера).

Результаты представлены ниже в табл. 3.

Применяли следующие растворы, приборы и параметры.

Подвижные фазы.
 Подвижная фаза А.
 10 мМ NH₄Ac (водный ацетат аммония)+0,1% TFA (трифторуксусная кислота)/ацетонитрил (90/10, об/об).

Подвижная фаза В.

Ацетонитрил.

Условия УВЭЖХ для идентификации, анализа и хроматографической чистоты.

Колонка: Acquity VEN C18, длина 150×2,1 мм внутр. диам., размер частиц 1,7 мкм.

Температура колонки: 45°C.

Температура автоматического пробоотборника: 5°C.

Скорость потока: 0,40 мл/мин.

Детектирование: УФ.

Длина волны: 268 нм.

Объем введенной пробы: 3 мкл.

Время сбора данных: 35 мин.

Время длительности анализа: 40 мин.

Как показано в таблице ниже, был запрограммирован линейный градиент.

Программа линейного градиента

Время (мин)	А (% об.)	В (% об.)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Таблица 3

Условия и результаты испытания для таблеток, которые хранили в емкостях из ПЭВП с влагопоглотителем (силикагелем): результаты анализа и содержания продуктов разложения

Параметр		Анализ (%)	Продукты разложения (%)
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	ARN-509	Общие продукты разложения (сумма всех продуктов разложения $\geq 0,05\%$ (общие значения рассчитывали по неокругленным значениям))
	Первоначально	99,1	
-20 °C	1	99,2	0,07
	3	100,6	0,12
5 °C	6	100,7	0,11
	6	101,0	0,11
25 °C/60% отн. влажн.	1	100,8	0,11
	3	99,4	0,12
30 °C/75% отн. влажн.	6	99,4	0,07
	6	99,4	0,07
40 °C/75% отн. влажн.	1	98,2	0,06
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
	6	99,4	0,07
Параметр		Анализ (%)	Продукты разложения (%)
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	ARN-509	Общие продукты разложения (сумма всех продуктов разложения $\geq 0,05\%$ (общие значения рассчитывали по неокругленным значениям))
	50 °C	100,0	
	3	99,3	0,12
Освещение по ICH		98,5	0,11

Освещение по ICH (Международной конференции по гармонизации): интегрированная энергия ближнего УФ-диапазона не менее 200 Вт·ч/м², общая освещенность не менее 1200 клк·ч.

Во время хранения фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

5. Растворимость.

Испытание на растворимость выполняли с использованием прибора Paddle Apparatus (Фармакопея США тип 2, Европейская фармакопея, Фармакопея Японии) при 75 об/мин в 900 мл 0,5% (мас./об.) бромида цетилтриметиламмония (СТАВ) в 0,05 М натрий-фосфатного буферного раствора pH 4,5.

Пробы отбирали посредством пробоотборных игл Distek® в твердом корпусе и пробы фильтровали с помощью мембранных фильтров Whatman® Spartan® 0,45 мкм RC (регенерированная целлюлоза) диаметром 30 мм.

Определение количества ARN-509, присутствующего в растворенных пробах, основывалось на методе изократической ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) с УФ-детекцией.

Испытание выполняли на таблетках, которые хранили при различных условиях хранения, как указано ниже в табл. 4.

Применяли следующие приборы, реагенты, растворы и параметры.

Приборы.

Прибор для растворения: Paddle apparatus (Фармакопея США тип 2, Европейская фармакопея, Фармакопея Японии).

Прибор УВЭЖХ: Waters Acquity H-Class с УФ-детектором.

Система сбора данных: Waters Empower.

Аналитические весы: чувствительность до 0,01 г.

Аналитические весы: чувствительность до 0,01 мг.

Измеритель pH: чувствительность до 0,01 единиц pH.

Термометр: чувствительность до 0,1°C.

Реагенты и растворы.

Реагенты.

Бромид цетримония, бромид цетилтриметиламмония, бромид гексадецилтриметиламмония (СТАВ): Pro Analysis, чистота 99,0%.

Моноосновный моногидрат фосфата натрия (NaH₂PO₄·H₂O): класс ACS.

Ацетат аммония: класс ВЭЖХ, чистота 99%.

Ацетонитрил: класс ВЭЖХ.

Подвижная фаза.

Подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония.

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Процедура.

Параметры растворения.

Устройство: Paddle Apparatus (Фармакопея США тип 2, Европейская фармакопея, Фармакопея Японии).

Сосуды: 1 л, стекло.

Скорость вращения: 75 об/мин.

Среда растворения: 0,5% (мас./об.) СТАВ в 0,05 М фосфатного буферного раствора pH 4,5.

Объем среды: 900 мл.

Дегазация среды: не требуется.

Замена среды: не требуется.

Температура: 37,0±0,5°C.

Грузило: грузило не применяется.

Введение пробы: перенос 1 таблетки в каждый сосуд для растворения.

Проведение анализа: параметры УВЭЖХ.

Условия.

Колонка: Acquity UHPLC® VEN C18 размер частиц 1,7 мкм, 50×2,1 мм внутр. диам.

Температура колонки: 45±5°C.

Температура пробы: температура окружающей среды.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Детектирование: УФ, 242 нм.

Объем введенной пробы: 2 мкл.

Режим элюирования: изократический.

Подвижная фаза: 50/50 (об.:об.), 10 mM ацетата аммония: ацетонитрил.

Дегазирование с использованием приемлемых средств.

Время анализа (руководство): 1,5 мин.

Время удержания (руководство): приблизительно 0,7 мин для ARN-509.

Промывочный растворитель: метанол.

Прочищающий растворитель: 75/25 (об.:об.), вода/метанол.

Скорость получения выборки: 20 точек/с при нормальной константе фильтрации.

Таблица 4

Условия и результаты испытаний для таблеток, которые хранили в емкостях из ПЭВП с влагопоглотителем (силикагелем): результаты растворения

Параметр		Среднее растворения (%) (мин. - макс.)						
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
	Первоначально	53 (52-54)	76 (75-76)	87 (86-88)	93 (92-95)	97 (96-99)	99 (98-101)	100 (98-102)
-20 °С	1	56 (53-58)	77 (77-78)	87 (86-88)	96 (93-98)	97 (95-98)	99 (96-100)	99 (96-101)
5 °С	3	57 (55-59)	79 (78-79)	88 (87-90)	94 (91-96)	98 (95-99)	100 (97-102)	100 (97-102)
	6	54 (53-56)	76 (76-78)	85 (84-86)	90 (89-92)	94 (93-95)	96 (94-97)	96 (94-97)
25 °С/ 60%	6	52	75	86 (83-88)	92	96	98	98
Параметр		Среднее растворения (%) (мин. - макс.)						
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
отн. влажн.		(50-55)	(73-78)	88	(88-94)	(93-99)	(94-100)	(94-100)
30 °С/ 75% отн. влажн.	1	54 (53-55)	77 (75-78)	87 (86-88)	93 (91-94)	97 (95-99)	99 (97-101)	99 (98-101)
	3	56 (55-57)	79 (78-79)	89 (88-90)	94 (94-95)	99 (98-100)	101 (100-102)	101 (100-103)
	6	52 (50-54)	74 (73-75)	85 (84-86)	90 (89-91)	95 (94-97)	97 (95-99)	97 (96-99)
40 °С/ 75% отн. влажн.	1	57 (55-62)	78 (76-78)	88 (86-89)	93 (90-94)	97 (94-100)	99 (95-100)	99 (96-100)
	3	51 (50-52)	73 (72-74)	84 (83-86)	90 (89-92)	96 (94-97)	98 (96-100)	98 (96-100)
	6	52 (50-53)	74 (74-75)	84 (82-86)	90 (88-92)	95 (93-97)	97 (94-99)	97 (95-100)
50 °С	1	55 (54-55)	77 (75-80)	87 (86-88)	93 (91-95)	97 (95-100)	99 (97-101)	100 (98-103)
	3	49 (49-51)	73 (72-74)	84 (83-85)	90 (88-93)	95 (93-98)	97 (94-100)	98 (94-101)
Освещение по ICH		55 (54-56)	77 (76-78)	87 (86-88)	92 (90-94)	96 (94-99)	98 (96-101)	98 (96-101)

Освещение по ICH (Международной конференции по гармонизации): интегрированная энергия ближнего УФ-диапазона не менее 200 Вт·ч/м², общая освещенность не менее 1200 клк·ч.

Во время хранения фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

6. Активность воды.

Активность воды определяли с помощью измерителя a_w компании Novasina. Результаты представлены ниже в табл. 5.

Таблица 5

Условия и результаты испытаний для таблеток:
результаты оценки активности воды

Параметр		Активность воды
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	
	Первоначально	0,51

7. Микробиологическая чистота.

Микробиологическую чистоту таблеток испытывали в соответствии с Фармакопеей США <61> и <62> и Европейской фармакопеей 2.6.12 и 2.6.13.

Результаты представлены ниже в табл. 6.

Таблица 6

Условия и результаты испытаний для таблеток примера 3.3,
которые хранили в емкостях из ПЭВП с влагопоглотителем (силикагелем):
результаты по микробиологической чистоте

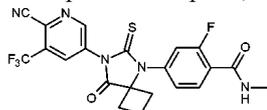
Параметр		Общее количество аэробных микроорганизмов (КОЕ/г)	Общее количество плесневых и дрожжевых грибов (КОЕ/г)	Патогены: E. Coli
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	Фармакопея США <61>/Европейская фармакопея 2.6.12	Фармакопея США <61>/Европейская фармакопея 2.6.12	Фармакопея США <62>/Европейская фармакопея 2.6.13
	Первоначально	< 50	< 50	Отсутствует в 1 г

Во время хранения фармацевтического продукта при различных условиях хранения значительных изменений, связанных со стабильностью, не наблюдалось.

Специалист в данной области может распознавать условия, растворы, реагенты, параметры и приборы, эквивалентные описанным выше. Специалист в данной области может распознавать приемлемые эталонные растворы, способы расчетов, испытания на приемлемость.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая дисперсия, включающая



(ARN-509) и сополимер, полученный из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот (сополимер поли(мет)акрилата).

2. Твердая дисперсия по п.1, причем дисперсия состоит из ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата.

3. Твердая дисперсия по п.1 или 2, в которой весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата в твердой дисперсии находится в диапазоне от 1:1 до 1:5.

4. Твердая дисперсия по п.3, в которой весовое отношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилата в твердой дисперсии составляет 1:2.

5. Твердая дисперсия по п.3, в которой массовое соотношение ARN-509:сополимер поли(мет)акрилат в твердой дисперсии составляет 1:1.

6. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, в которой ARN-509 присутствует в аморфной форме.

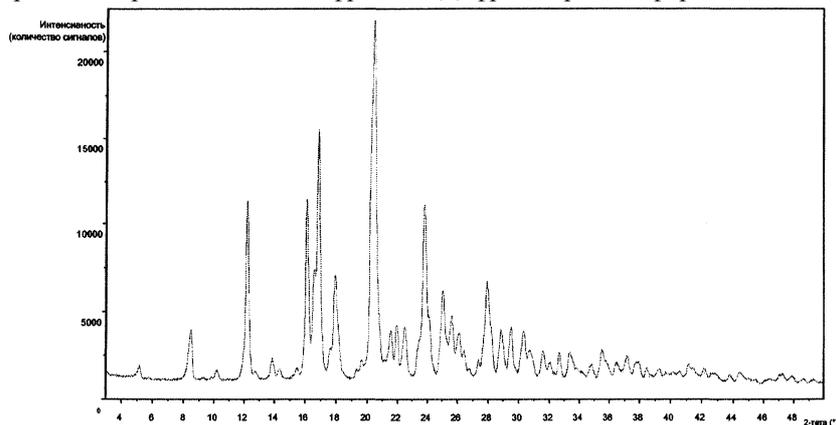
7. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, причем дисперсия представляет собой твердый раствор.

8. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, в которой сополимер поли(мет)акрилата представляет собой поли(метакриловую кислоту-со-этилакрилат) 1:1.

9. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, которую можно получить посредством распылительной сушки.

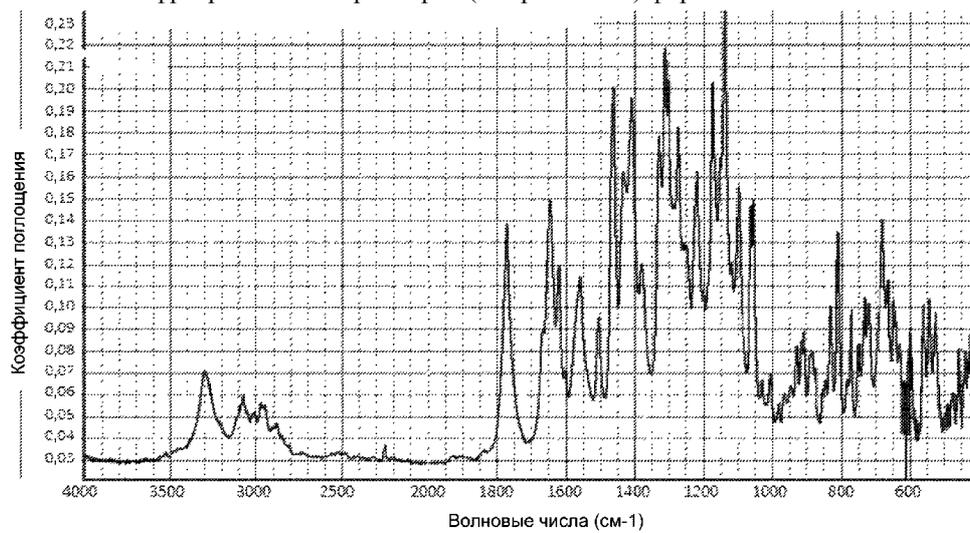
10. Твердая дисперсия по любому одному из пп.1-8, которую можно получить посредством экструзии горячего расплава.
11. Частица, состоящая из твердой дисперсии, определенной, как указано в любом одном из предшествующих пунктов.
12. Частица, включающая твердую дисперсию, определенную, как указано в любом одном из пп.1-10.
13. Фармацевтический состав, включающий фармацевтически приемлемый носитель и твердую дисперсию по любому одному из пп.1-10.
14. Фармацевтический состав, включающий фармацевтически приемлемый носитель и частицу по п.11 или 12.
15. Состав по п.13 или 14, где композиция содержит 60 мг ARN-509.
16. Состав по п.13 или 14, где композиция содержит 120 мг ARN-509.
17. Состав по п.13 или 14, где композиция содержит 240 мг ARN-509.
18. Состав по любому из пп.13-17, где масса твердой дисперсии составляет от 20 до 40% от общей массы состава.
19. Состав по любому из пп.13-18, причем состав представляет собой таблетку.
20. Состав по п.19, который приемлем для перорального введения.
21. Способ получения твердой дисперсии по п.9, включающий стадии смешивания ARN-509 и сополимера поли(мет)акрилата в приемлемом растворителе и распылительной сушки указанной смеси.
22. Способ по п.21, в котором приемлемый растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола.
23. Способ по п.22, в котором весовое соотношение дихлорметана и метанола в смеси составляет 5:5.
24. Применение фармацевтического состава по любому одному из пп.13-20 для получения лекарственного средства для лечения рака предстательной железы.
25. Применение по п.24, в котором лекарственное средство предназначено для перорального введения.
26. Комбинация фармацевтического состава по любому из пп.13-20 и другого противоракового агента.
27. Комбинация по п.26, где другой противораковый агент представляет собой ингибитор биосинтеза андрогена.
28. Комбинация по п.26, где другим противораковым агентом является ацетат абиратерона.
29. Комбинация по любому из пп.26-28, дополнительно содержащая преднизон.

Порошковая рентгеновская дифракция. Дифрактограммы формы В ARN-509



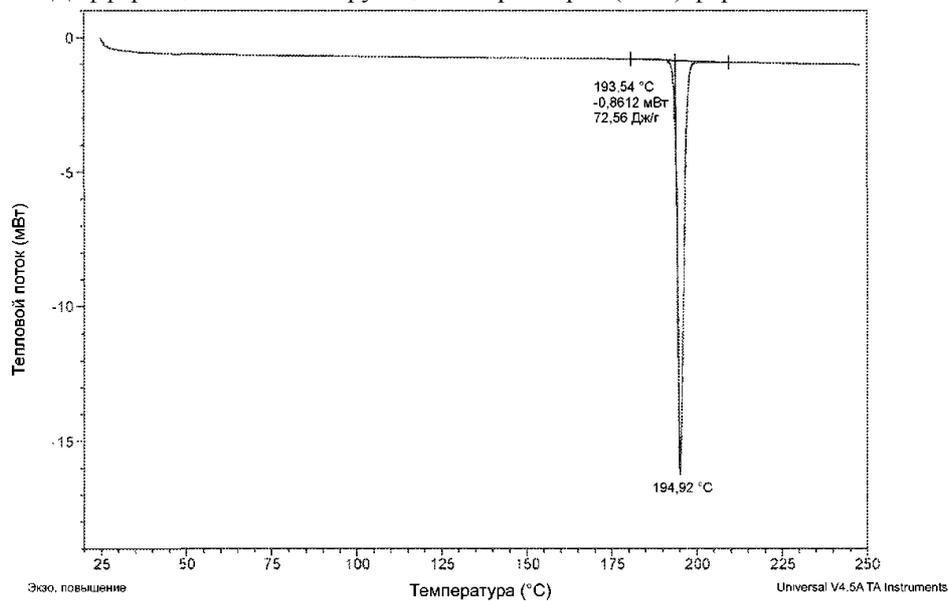
Фиг. 1

Инфракрасная спектрометрия (микро-НПВО) формы В ARN-509



Фиг. 2

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) формы В ARN-509



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2