

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043321**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.12

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

(21) Номер заявки
201791222

(22) Дата подачи заявки
2015.12.03

(54) **ПРОТИВОРАКОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(31) **14196594.7**

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

(32) **2014.12.05**

(33) **EP**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/US2015/063661**

(87) **WO 2016/090098 2016.06.09**

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

(72) Изобретатель:
**Хестер Деннис Мартин, Вон Джейсон
Майкл (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам ARN-509, которые можно вводить млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, в особенности 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 содержат твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS можно получить, в частности ее получают посредством экструзии расплава смеси, содержащей ARN-509 и HPMCAS, и необязательно последующего помола указанной экструдированной из расплава смеси. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS можно получить, в частности ее получают посредством распылительной сушки смеси, содержащей ARN-509 и HPMCAS в приемлемом растворителе.

043321
B1

043321
B1

Противораковые композиции

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам ARN-509, которые можно вводить млекопитающему, в частности человеку, страдающему заболеванием или состоянием, связанным с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, в особенности 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 содержат твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS можно получить, в частности ее получают посредством экструзии расплава смеси, содержащей ARN-509 и HPMCAS, и необязательно последующего помола указанной экструдированной из расплава смеси. В одном аспекте твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS можно получить, в частности ее получают посредством распылительной сушки смеси, содержащей ARN-509 и HPMCAS в приемлемом растворителе.

Твердую дисперсию ARN-509 и HPMCAS можно дополнительно смешивать с фармацевтически приемлемым носителем в фармацевтический состав, при этом такой состав обеспечивает улучшенную стабильность или улучшенный срок хранения. С помощью состава настоящего изобретения можно снизить медикаментозную нагрузку на пациента, в частности пациента, имеющего рак, и таким образом можно улучшить соблюдение режима лечения и эффективность лечения.

Графические материалы

Фиг. 1: рентгеновская дифрактограмма для формы В ARN-509.

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

Фиг. 3: кривая DSC для формы В ARN-509.

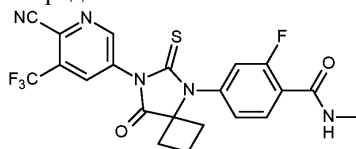
Подробное описание

ARN-509 является сильнодействующим и специфичным антагонистом андрогенового рецептора (AR). Механизм действия ARN-509 заключается в антагонизме сигнализации андрогенового рецептора посредством ингибирования ядерной транслокации AR и связывания ДНК с элементами андрогенного ответа.

Взаимодействия андрогенов с андрогеновыми рецепторами предполагаются при ряде заболеваний или состояний, таких как андроген-зависимые формы рака, вирилизация у женщин и, помимо прочего, угревая сыпь. Соединения, которые снижают воздействие андрогенов с андрогеновым рецептором и/или снижают концентрации андрогеновых рецепторов, применяют для лечения 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 неоплазмы предстательной железы, доброкачественные или злокачественные опухолевые клетки, содержащие андрогеновый рецептор, сверхволосатость, себорею, эндометриоз, синдром поликистоза яичников, андрогенную плешивость, 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, утрату костной ткани, анемию, атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, утрату энергии, утрату хорошего самочувствия, диабет 2 типа и накопление брюшного жира. С учетом центральной роли AR в развитии и прогрессировании рака предстательной железы ARN-509 можно использовать 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-диазаспиро[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 использовании гелевые капсулы, содержащие ARN-509, имеют срок хранения только 6 месяцев, и для них требуется хранение с при-

менением холодовой цепи.

Один аспект изобретения относится к фармацевтическим составам, в частности твердым фармацевтическим составам, более конкретно твердым фармацевтическим составам ARN-509 для перорального введения, причем такие составы имеют улучшенную стабильность, более длительный срок хранения или обеспечивают сниженную медикаментозную нагрузку на пациента, в частности пациента, имеющего рак. Фармацевтические составы настоящего изобретения обеспечивают возможность для увеличения степени соблюдения режима лечения и эффективности лечения.

Один аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, содержащую ARN-509 и HPMCAS.

HPMCAS, или сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, или сукцинат ацетата гипромеллозы (номер CAS 71138-97-1), представляет собой смесь сложных эфиров уксусной кислоты и моноятарной кислоты с гидроксипропилметилцеллюлозой (название IUPAC: целлюлоза, 2-гидроксипропилметилэфир, ацетат, водород-бутандиоат). Доступны различные классы, которые различают на основании степени/соотношения замещения (содержание ацетила, содержание сукциноила) и размера частиц (микрометризованная и гранулированная). В одном аспекте настоящего изобретения HPMCAS в дисперсии с ARN-509 представляет собой HPMCAS LG (гранулированного класса) или HPMCAS LF (микрометризованного класса) (компания Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), в частности HPMCAS LG.

Один аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, содержащую ARN-509 и HPMCAS LG.

Один аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, содержащую ARN-509 и HPMCAS LF.

Один аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, состоящую из ARN-509 и HPMCAS.

Один аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, состоящую из ARN-509 и HPMCAS LG.

Один аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, состоящую из ARN-509 и HPMCAS LF.

Предпочтительным классом HPMCAS в твердой дисперсии настоящего изобретения является HPMCAS LG благодаря лучшим и более безопасным свойствам в обращении.

В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS 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 одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS составляет 1:2. В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS составляет 1:3. В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS LG составляет 1:2. В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS LG составляет 1:3. В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS LF составляет 1:2. В одном аспекте настоящего изобретения весовое отношение ARN-509:HPMCAS LF составляет 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, описанной в настоящем документе.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, содержащей ARN-509 и HPMCAS, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS составляет 1:2 или 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, содержащей ARN-509 и HPMCAS LG, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS LG составляет 1:2 или 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, содержащей ARN-509 и HPMCAS LF, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS LF составляет 1:2 или 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, состоящей из ARN-509 и HPMCAS, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS составляет 1:2 или 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, состоящей из ARN-509 и HPMCAS LG, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS LG составляет 1:2 или 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, состоящей из ARN-509 и HPMCAS LF, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS LF составляет 1:2 или 1:3.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, содержащую твердую дисперсию, описанную в предыдущих частях настоящего документа.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой частицу, содержащую твердую дисперсию, содержащую ARN-509 и HPMCAS, в частности в которой весовое отношение ARN-509:HPMCAS

стоящие из твердой дисперсии, причем указанная твердая дисперсия состоит из ARN-509 и HPMCAS LF. В одном аспекте весовое отношение ARN-509:HPMCAS LF составляет 1:2 или 1:3. В одном аспекте данные частицы можно получить, в частности их получают посредством распылительной сушки, как описано в настоящем документе. В одном аспекте данные частицы можно получить, в частности их получают посредством экструзии расплава, как описано в настоящем документе.

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

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

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

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

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

Один аспект настоящего 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, в частности в качестве фармацевтически приемлемой кислой аддитивной соли. Предпочтительно ARN-509 присутствует в основной форме.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые аддитивные соли представляют собой терапевтически активные нетоксичные формы солей. Формы кислых аддитивных солей можно получить посредством обработки основной формы ARN-509 подходящей кислотой, такой как неорганические кислоты, включая, без ограничений, галогенводородные кислоты, например хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту и подобные кислоты; серную кислоту; азотную кислоту; фосфорную кислоту; метафосфорную и подобные кислоты; или органические кислоты, включая, без ограничений, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, триметилуксусную кислоту, пропановую кислоту, гидроксуксусную кислоту, 2-гидроксипропановую кислоту, 2-оксопропановую 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-гидроксибензойную кислоту, 4-амино-2-гидроксибензойную кислоту, 4-метилбицикло-[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 солей можно конвертировать посредством обработки подходящим основанием в форму свободного основания.

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

В общем случае дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 мг до 5000 мг в сутки. В одном аспекте дозы, используемые для лечения взрослого человека, составляют от около 1 мг до около 1000 мг в сутки. В другом аспекте дозы, используемые для лечения взрослого человека, составляют от около 100 мг до около 500 мг в сутки. В другом аспекте доза, используемая для лечения взрослого человека, составляет 240 мг в сутки. Как также известно специалистам в данной области, точная дозировка и частота введения ARN-509 может зависеть от конкретного подлежащего лечению состояния и степени его тяжести, 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 настоящего изобретения. В аспекте изобретения ежедневную дозу удобно представлять в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. В одном аспекте настоящего изобретения суточ-

ную дозу вводят в виде 4 разделенных доз. В одном аспекте настоящего изобретения суточную дозу вводят в виде 4 разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени). В одном аспекте настоящего изобретения суточную дозу вводят в виде 3 разделенных доз. В одном аспекте настоящего изобретения суточную дозу вводят в виде 3 разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени). В одном аспекте настоящего изобретения суточную дозу вводят в виде 2 разделенных доз. В одном аспекте настоящего изобретения суточную дозу вводят в виде 2 разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени).

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

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

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

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

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

В одном аспекте настоящего 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 17 α -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 17 α -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), содержащую, по меньшей мере, два компонента, причем 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, описанные в настоящем документе, преимущественно биологически легко доступны организмам, которым их вводят. Это преимущество можно, вероятно, объяснить легкостью, с которой указанные твердые растворы могут формировать жидкие растворы при контакте с жидкой средой, такой как желудочный сок. Легкость растворения можно объяснить, по меньшей мере, частично, тем фактом, что энергия, требуемая для растворения компонентов, находящихся в твердом растворе, меньше, чем энергия, требуемая для растворения компонентов, находящихся в кристаллической или микрокристаллической твердой фазе.

Термин "твердая дисперсия" также включает дисперсии, которые сами по себе являются менее гомогенными, чем твердые растворы. Такие дисперсии сами по себе не являются химически и физически однородными или включают более одной фазы. Например, термин "твердая дисперсия" также относится к системе в твердом состоянии, содержащей, 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, содержащей (b), или (a), или твердый раствор, содержащий (a) и (b). Указанные домены представляют собой области, явно маркированные какой-либо физической особенностью, 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 быть в форме дисперсии, в которой аморфный или микрокристаллический ARN-509 или аморфный или микрокристаллический HPMCAS диспергирован более или менее равномерно в твердом растворе, содержащем ARN-509 и HPMCAS.

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

В одном аспекте настоящего изобретения твердая дисперсия, описанная в настоящем документе,

представляет собой твердый раствор.

Существуют различные методики для получения твердых дисперсий настоящего 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 данным изобретением можно получать посредством, во-первых, получения твердой дисперсии компонентов, а затем, необязательно, измельчением или помолом указанной дисперсии.

Способ экструзии расплава содержит следующие этапы:

- a) смешивание ARN-509 и HPMCAS;
- 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 отвердения.

Термины "расплав" и "плавление" не только означают смену твердого состояния на жидкое состояние, но также могут относиться к переходу в стеклообразное состояние или резиноподобное состояние, и в котором возможно более или менее равномерное 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 из важных параметров экструзии расплава является температура, при которой работает расплавный экструдер. Для процесса экструзии расплава настоящего изобретения рабочая температура предпочтительно находится в диапазоне между около 160°C и около 190°C, более предпочтительно находится в диапазоне между около 160°C 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 определить наиболее подходящий температурный диапазон для использования.

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

Следует понимать, что специалист в данной области сможет оптимизировать параметры процесса 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 обеспечить 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 подобрать наиболее подходящий 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 получить твердую дисперсию указанных компонентов или частиц, содержащих твердую дисперсию указанных компонентов или состоящих из нее, и может быть подходящей альтернативой процессу экструзии расплава, в частности в тех случаях, когда HPMCAS недостаточно стабилен, чтобы выдержать условия экструзии, и когда остаток растворителя можно эффективно удалить из твердой дисперсии. Еще одна возможность получения заключается в получении смеси компонентов в приемлемом растворителе, выливании указанной смеси на обширную поверхность так, чтобы сформировать тонкую пленку, и выпаривании из нее растворителя.

Растворители, приемлемые для распылительной сушки, могут представлять собой любой органический растворитель, в котором растворимы ARN-509 и HPMCAS, в частности HPMCAS LG или HPMCAS LF. В одном аспекте настоящего 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 этап после сушки, например высушивание в лотке после процесса распылительной сушки. Растворители включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изо-пропанол 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 ацетонитрил, дихлорметан, толуол и 1,1,1-трихлорэтан. Также можно использовать растворители с меньшей летучестью, такие как диметилацетамид или диметилсульфоксид. В одном аспекте настоящего изобретения растворитель, приемлемый для распылительной сушки, представляет собой смесь растворителей. В одном аспекте настоящего изобрете-

ния растворитель для распылительной сушки представляет собой смесь спирта и дихлорметана, в частности смесь этанола и дихлорметана, конкретнее смесь метанола и дихлорметана 6: 4 (мас.:мас.) или 5:5 (мас.:мас.), причем 6: 4 (мас.:мас.) является предпочтительным.

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

Используемый в настоящем документе термин " d^{50} " имеет свое общеупотребительное значение, известное специалисту в данной области, и его можно измерить с помощью известных в данной области методик измерения размера частиц, таких как, например, седиментационное потоковое 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 частиц 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 быть важным фактором, определяющим скорость таблетирования, в частности способность к формированию потока и, таким образом, производственной технологичности 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, пропиленгликоли с низкой молекулярной массой и особенно пропиленгликоль.

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

Твердые дисперсии или частицы настоящего изобретения можно использовать для приготовления фармацевтических составов, содержащих 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 использовать для приготовления фармацевтических составов, например, для ректального введения. Предпочтительными составами являются составы, выполненные с возможностью перорального введения, имеющие форму таблетки. Их можно производить посредством общеупотребительных методик таблетирования с общеупотребительными ингредиентами или эксципиентами (фармацевтически приемлемыми носителями) и с помощью общеупотребительного оборудования для таблетирования. Для облегчения глотания таких составов млекопитающим придание составам, в частности таблеткам, подходящей формы является преимуществом. Пленочное покрытие на таблетке может дополнительно способствовать легкости, с которой ее можно проглотить.

Составы настоящего изобретения, в частности таблетки, могут включать один или более общеупот-

ребительных эксципиентов (фармацевтически приемлемых носителей), таких как разрыхлители, разбавители, наполнители, связующие вещества, буферные агенты, смазывающие агенты, глиданты, загустители, подсластители, ароматизаторы и красители. Некоторые эксципиенты могут выполнять множественные функции. Предпочтительно составы настоящего изобретения включают разрыхлитель, разбавитель или наполнитель, смазывающий агент и глидант.

Приемлемые разрыхлители представляют собой разрыхлители, имеющие значительный коэффициент расширения. Их примерами являются гидрофильные, нерастворимые или слабо растворимые в воде поперечносшитые полимеры, такие как кросповидон (поперечносшитый поливинилпирролидон) и кроскармеллоза натрия (поперечносшитая кроскарбоксиметилцеллюлоза 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 7%, в частности составлять около 5% (мас./мас.). Поскольку разрыхлители по своей природе приводят к получению устойчиво высвобождающихся составов при использовании в большом объеме, их разбавление инертным веществом, называемым разбавителем или наполнителем, представляет собой преимущество.

В качестве разбавителей или наполнителей можно использовать разнообразные материалы. Примеры представляют собой моногидрат лактозы, безводную лактозу, сахарозу, декстрозу, маннитол, сорбитол, крахмал, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу (Avice1™), силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу), дигидратированный или безводный двухосновный фосфат кальция и другие известные в данной области вещества и их смеси (например, высушенную распылением смесь моногидрата лактозы (75%) с микрокристаллической целлюлозой (25%), которая доступна коммерчески 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 находиться в диапазоне от около 55% до около 60% (мас./мас.).

В производстве 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 настоящего изобретения также можно добавлять прочие эксципиенты, такие как красители и пигменты. Красители и пигменты включают диоксид магния и красители, приемлемые для пищи. Краситель представляет собой необязательный ингредиент в составе, но при использовании краситель может присутствовать в количестве до 3,5% от 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 разного 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 подходящую форму с использованием обычного таблеточного пресса.

Таблетки настоящего изобретения можно дополнительно покрывать пленками, 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 настоящим изобретением пленочное покрытие по массе предпочтительно составляет около 3% (мас./мас.) или меньше от общей массы таблеток.

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 процессу получения твердых дисперсий, описанных в настоящем документе, содержащему этапы, на которых смешивают ARN-509 и HPMCAS и экструдуют указанную смесь при температуре в диапазоне от около 160°C до около 190°C.

Настоящее изобретение дополнительно относится к процессу получения частиц, описанных в настоящем документе, содержащему этапы, на которых смешивают ARN-509 и HPMCAS, экструдуют указанную смесь при температуре в диапазоне от около 160°C до около 190°C, дробят экструдат и необязательно просеивают частицы.

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

Настоящее изобретение дополнительно относится к процессу получения частиц или твердых дисперсий, описанных в настоящем документе, содержащему этапы, на которых смешивают ARN-509 и HPMCAS в приемлемом растворителе и сушат указанную смесь распылительной сушкой. В одном аспекте приемлемый растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола. В другом аспекте приемлемый растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола, в которой весовое отношение дихлорметана к метанолу в смеси составляет 4:6 или 5:5, причем предпочтительным является 4:6.

Предпочтительной кристаллической формой ARN-509 для получения твердых дисперсий или частиц, описанных в настоящем документе, является форма B, которая представляет собой безводную кристаллическую форму (см. далее в настоящем документе, а также приводится ссылка на WO2013/184681, включенный в настоящий документ путем ссылки).

Другая задача настоящего изобретения заключается в обеспечении процесса 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 настоящее 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, в особенности 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 использованию 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, в особенности 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.

Данное изобретение также относится к способу лечения заболевания или состояния, связанного 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 у млекопитающего, в частности человека, который включает в себя введение, в частности пероральное, указанному млекопитающему, в частности человеку, эффективного антиракового количества фармацевтического состава, описанного в настоящем документе.

Данное изобретение дополнительно относится к использованию фармацевтического состава, указанного в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, в особенности 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. Или, альтернативно, данное изобретение дополнительно относится к фармацевтическому составу, указанному в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или состояния, связанного с андрогеновым рецептором (AR), в частности раком, в особенности 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.

Данное изобретение также относится к фармацевтической упаковке, приемлемой для коммерческой продажи, содержащей 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 WO2013/184681, который включен в настоящий документ путем ссылки. Для получения твердых дисперсий, частиц или составов в соответствии с настоящим изобретением можно использовать 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 WO2013/184681, 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 часов с последующим охлаждением жидкой массы до $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную жидкую массу фильтровали и влажный остаток однократно промывали водой, соответствующей стандартам Фармакопеи США (USP). Влажный остаток разгружали 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/мг в воде.

Растворимость формы В: 0,004 мг/мг 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 оснащали рентгеновской трубкой Cu LFF. Соединение наносили на держатель пробы с нулевым дифракционным фоном.

Параметры прибора.

Напряжение генератора: 45 кВ. Ток генератора: 40 мА. Геометрия: Брегг-Бретано. 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 противорассеивающий экран:	+
Щель Соллера:	0,04 рад	Щель Соллера:	0,04 рад
Маска луча:	15 мм	Ni фильтр:	+
Противорассеивающая щель:	1°	Детектор:	X'celerator
Клинообразное препятствие для луча:	+		

На порошковой рентгеновской дифрактограмме формы В ARN-509 видно дифракционные максимумы без присутствия ореола, что свидетельствует о том, что это соединение присутствует в виде кристаллического продукта. На фиг. 1 показана порошковая 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. Светоделитель: 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).

Соединение переносили на стандартный алюминиевый поддон для проб компании TA-Instrument. Пробу закрывали подходящей крышкой и записывали кривую DSC на приборе Q1000 MTDSC компании TA-Instruments, оборудованном охлаждающим модулем с 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:HPMCAS LG 1:3.

ARN-509 2500 г.

HPMC-AS LG 7500 г.

Дихлорметан^a 76000 г.

Метанол^a 114000 г.

^a Удаляется при обработке.

Дихлорметан и этанол переносили в подходящий контейнер и начинали перемешивание. При постоянном перемешивании к смеси растворителей добавляли форму В ARN-509 и перемешивали до растворения. К раствору добавляли HPMCAS и перемешивали на протяжении ночи. Получали желтоватую вязкую мутную смесь. Эту смесь фильтровали в потоке через фильтр GRID. Смесь высушивали при распылении, используя приемлемую распылительную сушилку, например Niro A/S PSD3 с соплами высокого давления и со следующими параметрами: подача потока 75 кг/ч, температура отвода 46°C и температура конденсатора -9°C.

Продукт после распылительной суши (SDP) высушивали в приемлемой сушилке, например лотковой сушилке с использованием вакуума, потока азота и температуры суши 40°C.

Пример 3.2. Получение таблеток, содержащих твердую дисперсию ARN-509:HPMCAS 1:3.

Порошок после распылительной суши (SDP) примера 3.1 7200 г.

Коллоидный безводный диоксид кремния 273 г.

Кроскармеллоза натрия 1050 г.

Микрокристаллическая целлюлоза 8865 г.

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза 3507 г.

Стеарат магния^a 105 г.

^a Растительного происхождения.

Для 30000 таблеток.

Продукт после распылительной суши просеивали и смешивали с частью (10/13) коллоидного безводного диоксида кремния до гомогенной смеси с использованием приемлемого блендера. Часть (1/2) кроскармеллозы натрия и микрокристаллическую целлюлозу (всю) просеивали, добавляли к смеси и

смешивали с использованием приемлемого блендера. Получали сухой гранулят с использованием приемлемой методики уплотнения, например вальцевания. Силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, остаток кроскармеллозы натрия (1/2) и коллоидного безводного диоксида кремния (3/13) просеивали, добавляли к сухому грануляту и смешивали с использованием приемлемого блендера. Стеарат магния просеивали, добавляли к смеси и перемешивали с использованием приемлемого блендера.

Смесь спрессовывали в таблетки (содержащие 60 мг ARN 509) с использованием приемлемого таблеточного пресса.

Пример 3.3. Получение таблеток с покрытием.

Таблетки ARN-509 (60 мг) (см. пример 3.2) 599,9 г.

Opadry II 85F210036 зеленый 17,997 г.

Очищенная вода ^a 71,988 г.

^a Удаляется при обработке.

На партию из 857 таблеток.

Очищенную воду переносили в приемлемый контейнер. Добавляли порошок для нанесения покрытия и смешивали с помощью приемлемого миксера. На сердцевину таблеток наносили суспензию для покрытия с использованием приемлемого устройства для нанесения покрытий.

Пример 4.1. Получение твердой дисперсии ARN-509:HPMCAS LF 1:2.

ARN-509 333,33 мг.

HPMCAS LF 6 6 6,67 мг.

Ацетон ^a 19 000 мг.

^a Удаляется при обработке.

(Приведенные количества рассчитаны на 1 г SDP (продукта после распылительной сушки).)

Ацетон переносили в приемлемый контейнер и добавляли HPMCAS и форму В ARN-509. После смешивания ингредиентов с использованием приемлемого миксера смесь высушивали распылением с использованием приемлемой распылительной сушилки, например распылительной мини-сушилки Buchi со следующими параметрами: скорость потока в диапазоне 6,2-6,7 грамм/минуту, температура отвода в диапазоне 46°C - 49°C и температура конденсатора в диапазоне от -18°C до -21°C.

Продукт после распылительной сушки (SDP) высушивали в приемлемой сушилке, например лотковой сушилке с использованием вакуума, потока азота и температуры сушки 40°C.

Пример 4.2. Получение таблеток, содержащих твердую дисперсию ARN-509:HPMCAS 1:2.

Порошок после распылительной сушки из 4.1 (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 (7110/9448) силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, часть (10/13) коллоидного безводного диоксида кремния и часть (1/2) кроскармеллозы натрия просеивали и смешивали с гомогенной смесью с использованием приемлемого блендера. Получали сухой гранулят с использованием приемлемой методики уплотнения. Остаток силикатизированной микрокристаллической целлюлозы (2338/9448), коллоидного безводного диоксида кремния (3/13) и кроскармеллозы натрия (1/2) просеивали, добавляли к сухому грануляту и дополнительно смешивали с использованием приемлемого блендера. Стеарат магния просеивали, добавляли к смеси и перемешивали дополнительно с использованием приемлемого блендера. Смесь спрессовывали в таблетки с использованием приемлемого таблеточного пресса.

Пример 5.1. Получение твердой дисперсии ARN-509:HPMCAS LF 1:3 посредством экструзии горячего расплава (HME).

ARN-509 250 мг.

HPMCAS LF 7 50 мг.

(Приведенные количества рассчитаны на 1 г продукта HME.)

HPMCAS и форму В ARN-509 смешивали в приемлемом приемнике с использованием приемлемого блендера. Экструзию горячего расплава выполняли в экструдере Нааке, промывочный режим, максимальная температура 180°C, скорость шнека 50 об./мин. Экструдат горячего расплава собирали и перемалывали в приемлемой мельнице. Перемолотый экструдат горячего расплава просеивали с использованием приемлемого сита (250 мкм).

Пример 5.2. Получение таблеток, содержащих твердую дисперсию ARN-509:HPMCAS LF 1:3 (HME).

Порошок HME из 5.1 240,0 мг.

Коллоидный безводный диоксид кремния 9,1 мг.

Кроскармеллоза натрия 35,0 мг.

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза 412,4 мг.

Стеарат магния 3,5 мг (количества на 1 таблетку).

Порошок HME из 5.1 4 8 0,0 мг.

Коллоидный безводный диоксид кремния 18,2 мг.

Кроскармеллоза натрия 70,0 мг.

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза 824,8 мг.

Стеарат магния 7,0 мг.

(Количества на 1 таблетку.)

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

Пример 6.1. Получение твердой дисперсии продукта после распылительной сушки ARN-509:HPMCAS LF 1:3.

ARN-509 250,0 мг.

HPMCAS LF 750,0 мг.

Ацетон^a 19 000,0 мг.

^a Удаляется при обработке.

(Приведенные количества рассчитаны на 1 г SDP (продукта после распылительной сушки).)

Ацетон переносили в приемлемый контейнер и добавляли HPMCAS LF и форму В ARN-509. После смешивания ингредиентов с использованием приемлемого миксера смесь высушивали распылением с использованием приемлемой распылительной сушилки, например распылительной мини-сушилки Buchi со следующими параметрами: скорость потока в диапазоне 5,9-6,6 грамм/минуту, температура отвода в диапазоне 46°C - 49°C и температура конденсатора в диапазоне от -15°C до -21°C.

Продукт после распылительной сушки (SDP) высушивали в приемлемой сушилке, например лотковой сушилке с использованием вакуума, потока азота и температуры сушки 40°C.

Пример 6.2. Получение таблеток, содержащих твердую дисперсию ARN-509:HPMCAS 1:3.

Порошок после распылительной сушки из 6.1 (SDP) 240,0 мг.

Коллоидный безводный диоксид кремния 9,1 мг.

Кроскармеллоза натрия 35,0 мг.

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза 412,4 мг.

Стеарат магния 3,5 мг.

(Количества на 1 таблетку.)

Порошок после распылительной сушки из 6.1 (SDP) 480,0 мг.

Коллоидный безводный диоксид кремния 18,2 мг.

Кроскармеллоза натрия 70,0 мг.

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза 824,8 мг.

Стеарат магния 7,0 мг.

(Количества на 1 таблетку.)

Продукт после распылительной сушки, часть (2955/4124) силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, часть (10/13) коллоидного безводного диоксида кремния и часть (1/2) кроскармеллозы натрия просеивали и смешивали до гомогенной смеси с использованием приемлемого блендера. Получали сухой гранулят с использованием приемлемой методики уплотнения. Остаток силикатизированной микрокристаллической целлюлозы (1169/4124), коллоидного безводного диоксида кремния (3/13) и кроскармеллозы натрия (1/2) просеивали, добавляли к сухому грануляту и дополнительно смешивали с использованием приемлемого блендера. Стеарат магния просеивали, добавляли к смеси и перемешивали дополнительно с использованием приемлемого блендера. Смесь спрессовывали в таблетки с использованием эксцентрического таблетующего пресса.

Исследование биодоступности.

Тест-система.

Вид: собаки породы бигль компании Marshall.

Поставщик: Marshall Farms, Италия/США.

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

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

Диета и снабжение водой.

Непрерывный доступ к воде.

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

Исследуемое соединение и составы.

Состав 1: таблетка 60 мг, содержащая продукт после распылительной сушки с ARN-509-HPMC AS-LF в соотношении 1/3.

Состав 2: таблетка 60 мг, содержащая продукт после НМЕ с ARN-509-HPMC AS-LF в соотношении 1/3.

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) отбирали из яремной вены. В течение 1 ч после отбора пробы крови центрифугировали и в течение 2 ч после начала центрифугирования плазму хранили в морозильнике.

Введение дозы.

День введения	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 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 обратнофазовой жидкостной хроматографии. Последующий МС/МС анализ выполняли с использованием тройной квадрупольной масс-спектрометрии в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), оптимизированном для данного соединения. Пробы количественно оценивали по отношению к калибровочным кривым, полученным так, чтобы охватить диапазон концентраций исследуемых проб. Эти 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, приготовленные 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 соотношения "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 одиночного перорального введения 3 составов приведены ниже.

Состав	1	2	3
C_{max} (нГ/мл)	3900	2630	4110
T_{max} (ч)	0,5-1	1-2	1-2
ППК _{last} (нГ·ч/мл) ¹⁾	183 000	159 000	157 000
ППК _{0-inf} (нГ·ч/мл)	183 000	151 000 ²⁾	167 000
F_{rel} (соотношения ППК _{last})	117%	101%	

¹⁾ T_{last} у большинства животных составил 168 ч; ²⁾ n=3

Состав 1: НРМС AS-LF в соотношении 1/3 (SDP).

Состав 2: НРМС AS-LF в соотношении 1/3 (HME).

Состав 3: эталонная гелевая капсула.

Испытания стабильности, выполненные на порошках примеров 3.1 и 5.1.

Испытания выполняли на порошках, упакованных в пакеты LDPE/Alu.

1. Испытание внешнего вида.

Визуальное исследование выполняли на порошке примера 3.1 и примера 5.1, которые хранили при различных условиях хранения, как показано ниже в табл. a1 и a2.

Результаты представлены ниже в табл. a1 и a2.

2. Содержание воды.

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

Порошок примера 3.1 или примера 5.1 хранили, как указано ниже в табл. a1 или a2.

Около 50,00 мг ($\pm 5,00$ мг) пробы точно взвешивали в колбу, и колбу надежно обжимали.

Результаты представлены в табл. a1 и a2 ниже.

Использовали 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 использовать альтернативные параметры кулонометра при условии, что соблюдены требования к приемлемости системы.

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

Физическую стабильность порошка примера 3.1 и примера 5.1, которые хранили при разных 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 в табл. a1 и a2 ниже.

Использовали 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 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.

Противорассеивающая щель: 1°.

Клинообразное препятствие для луча +.

Путь дифрагированного луча:

Программируемая противорассеивающая щель: 1°.

Щель Соллера: 0,04 рад.

Фильтр: Ni.

Параметры прибора.

Геометрия: Брегг-Бретано.

Излучение: CuK α .

Размер шага: 0,02°.

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

Время отсчета на шаг: 60 с.

Таблица a1

Условия и результаты испытаний для порошков примера 3.1, которые хранили в пакетах LDPE/Alu: результаты по внешнему виду, содержанию воды и кристалличности

Параметр		Внешний вид ^a	Содержание воды (%)	Кристалличность
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	Визуальное исследование		
	Первоначально	Годен	0,6	Аморфный продукт
30 °C/75% отн. влажн.	6	Годен	1,0	Аморфный продукт
	9	Годен	1,0	Аморфный продукт
	12	Годен	1,7	Аморфный продукт

^a Годен: от белого до желтого, от мелкого до гранулярного порошка

Таблица a2

Условия и результаты испытаний для порошков примера 5.1, которые хранили в пакетах LDPE/Alu: результаты по внешнему виду, содержанию воды и кристалличности

Параметр		Внешний вид ^a	Содержание воды (%)	Кристалличность
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	Визуальное исследование		
	Первоначально	Годен	2,3	Аморфный продукт
30 °C/75% отн. влажн.	6	Годен	2,0	Аморфный продукт

^a Годен: от белого до светло-желто-коричневатого, от мелкого до гранулярного порошка

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

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

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

4. Анализ хроматографической чистоты ARN-509.

Концентрацию ARN-509 и его продуктов деградации в порошках примера 3.1 и примера 5.1, которые хранили при разных условиях хранения, определяли с помощью градиентной обратнофазовой УВЭЖХ с УФ-детекцией.

Порошки хранили, как указано ниже в табл. b1 и b2.

Примерно 240,00 мг порошка точно взвешивали в 250 мл мерную колбу. Примерно 125 мл ацетонитрила добавляли в градуированный цилиндр, все вместе встряхивали механически в течение 30 минут и разбавляли водой до объема, до уровня примерно 1 см ниже отметки. Все вместе энергично встряхивали вручную. Раствору пробы давали прийти в равновесие до комнатной температуры и разбавляли водой до объема. Непосредственно перед фильтрованием мерную колбу энергично встряхивали вручную. Раствор пробы фильтровали через химически стойкую 0,2 мкм фильтровальную бумагу. Первые 3 мл фильтрата отбрасывали в контейнер для отходов, но не обратно в мерную колбу.

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

Результаты представлены в табл. b1 и b2 ниже.

Использовали 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 мм × 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 введенного образца: 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 b1

Условия и результаты испытаний для порошков примера 3.1, которые 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	99,3	
30 °C/75% отн. влажн.	6	98,9	0,11
	9	98,0	0,07
	12	98,2	0,06

Таблица b2

Условия и результаты испытаний для порошков примера 5.1, которые 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	96,4	
30 °C/75% отн. влажн.	6	96,3	0,08

Не наблюдалось значительных изменений, связанных со стабильностью, во время хранения промежуточных порошков фармацевтического продукта при разных условиях хранения.

5. Активность воды.

Активность воды определяли с помощью измерителя a_w компании Novasina.

Испытания стабильности выполняли на порошках примера 3.1 и примера 5.1.

Результаты представлены в табл. c1 и c2 ниже.

Таблица с1

Условия и результаты испытаний для порошков примера 3.1, которые хранили в пакетах LDPE/Alu: результаты по активности воды

Параметр		Активность воды
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	
	Первоначально	0,21
30 °C/75% отн. влажн.	12	0,38

Таблица с2

Условия и результаты испытаний для порошков примера 5.1, которые хранили в пакетах LDPE/Alu: результаты по активности воды

Параметр		Активность воды
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	
	Первоначально	0,44

Испытания стабильности, выполненные на таблетках примера 3.3.

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

1. Испытание внешнего вида.

Визуальное исследование выполняли на таблетках примера 3.3, которые хранили при разных условиях хранения, как указано ниже в табл. 1.

Результаты представлены в табл. 1 ниже.

2. Содержание воды.

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

Таблетки примера 3.3 хранили, как указано ниже в табл. 1.

Таблетки измельчали с использованием миксера-мельницы компании Retsch. Немедленно после измельчения около 50,00 мг ($\pm 5,00$) пробы точно взвешивали в колбу, и колбу надежно обжимали.

Результаты представлены в табл. 1 ниже.

Использовали 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 использовать альтернативные параметры кулонометра при условии, что соблюдены требования к приемлемости системы.

Таблица 1

Условия и результаты испытаний для таблеток примера 3.3, 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	3,8
-20 °С	1	Годен	2,4
	3	Годен	2,9
	6	Годен	2,2
	12	Годен	3,2
25 °С/60% отн. влажн.	6	Годен	2,4
	12	Годен	3,7
30 °С/75% отн. влажн.	1	Годен	2,4
	3	Годен	3,0
	6	Годен	2,5
	9	Годен	3,2
40 °С/75% отн. влажн.	12	Годен	3,7
	1	Годен	2,5
	3	Годен	3,3
	6	Годен	3,2
50 °С	1	Годен	2,2
	3	Годен	2,9
Освещение по ICH		Годен	2,3

^a Годен: зеленоватый цвет, овальная таблетка

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.

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

Наблюдалось небольшое увеличение содержания воды.

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

Физическую стабильность разных таблеток примера 3.3, которые хранили при разных 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 в табл. 2 ниже.

Использовали 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.
 Противорассеивающая щель: 1°.
 Клинообразное препятствие для луча +.
 Путь дифрагированного луча.
 Программируемая противорассеивающая щель: 1°.
 Щель Соллера: 0,04 рад.
 Фильтр: Ni.
 Параметры прибора.
 Геометрия: Брегг-Бретано.
 Излучение: $\text{CuK}\alpha$.
 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 примера 3.3, 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
	12	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
25 °С/60% отн. влажн.	6	Аморфное лекарственное вещество в фармацевтическом продукте
	12	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
	9	Не исследован
	12	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.

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

4. Анализ хроматографической чистоты ARN-509.

Концентрацию ARN-509 и его продуктов разложения в таблетках примера 3.3, которые хранили при разных условиях хранения, определяли с помощью градиентной обратнофазовой УВЭЖХ с 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. Примерно 125 мл ацетонитрила добавляли в градуированный цилиндр и все вместе встряхивали механически в течение 30 минут и разбавляли водой до объема до уровня примерно 1 см ниже отметки. Все вместе энергично встряхивали вручную. Раствору пробы давали прийти в равновесие до комнатной температуры и разбавляли водой до объема. Непосредственно перед фильтрованием мерную колбу энергично встряхивали вручную. Раствор пробы фильтро-

вали через химически стойкую 0,45-мкм фильтровальную бумагу. Первые 3 мл фильтрата отбрасывали в контейнер для отходов, но не обратно в мерную колбу.

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

Результаты представлены в табл. 3 ниже.

Использовали 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 мм × 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 введенного образца: 3 мкл.

Время сбора данных: 35 минут Время длительности анализа: 40 мин.

Как показано в табл. 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 испытаний для таблеток примера 3.3, 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 ≥ 0,05% (общие значения рассчитывали по неокругленным значениям))
	Первоначально	102,3	0,11
-20 °C	1	97,7	0,06
5 °C	3	100,5	0,12
	6	99,7	0,07
	12	98,6	0,07
25 °C/60% отн. влажн.	6	100,5	0,07
	12	101,3	0,11
30 °C/75% отн. влажн.	1	98,8	0,11
	3	98,7	0,12
	6	100,4	0,07

	9	100,1	0,11
	12	99,5	0,07
40 °С/75% отн. влажн.	1	96,2	0,06
	3	98,5	0,12
	6	101,4	0,12
50 °С	1	100,1	0,11
	3	100,6	0,07
Освещение по ICH		97,5	0,07

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.

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

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 буфера pH 4,5.

Пробы отбирали посредством игл для отбора проб 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 ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) с УФ-детекцией.

Испытание выполняли на таблетках примера 3.3, которые хранили при разных условиях хранения, как указано ниже в таблице 4.

Использовали 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 цетриметиламмония, бромид гексацетриметиламмония (СТАВ): Pro Analysis, чистота 99,0%.

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

Трифторуксусная кислота: класс ВЭЖХ, чистота 99,0%.

Ацетонитрил: класс ВЭЖХ.

Подвижная фаза.

Подвижная фаза А: 0,1% (об./об.) TFA в воде.

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 буфера pH 4,5.

Объем среды: 900 мл.

Дегазация среды: не требуется.

Замена среды: не требуется.

Температура: 37,0±0,5°C.

Грузило: грузило не используется.

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

Проведение анализа: параметры УВЭЖХ.

Условия.

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

Температура колонки: 60±5°C.

Температура пробы: температура окружающей среды.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Детектирование: УФ, 242 нм.

Объем введенного образца: 3 мкл.

Режим элюирования: изократический.

Подвижная фаза: 50/50 (об./об.), 0,1% TFA в воде: ацетонитрил.

Дегазирование с использованием приемлемых средств.

Время анализа (руководство): 1,5 мин.

Время удержания (руководство): примерно 0,7 минуты для ARN-509.

Промывочный растворитель: ацетонитрил.

Промывка иглы: ацетонитрил.

Промывочный уплотнительный растворитель: 90/10 (об.:об.), вода: ацетонитрил.

Прочищающий растворитель: 90/10 (об.:об.), вода: ацетонитрил.

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

Таблица 4

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

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	65 (64-65)	87 (86-88)	94 (93-96)	97 (96-100)	99 (97-102)	100 (97-102)	100 (98-103)
-20 °C	1	64 (63-66)	85 (84-87)	92 (91-93)	95 (94-97)	97 (95-99)	97 (95-99)	97 (95-100)
5 °C	3	65	87	94	97	99	99	99

043321

		(63- 66)	(85- 88)	(92- 96)	(95- 99)	(97- 101)	(97- 101)	(97- 101)
	6	63 (61- 64)	84 (83- 86)	92 (91- 94)	95 (93- 97)	96 (94- 100)	97 (95- 100)	97 (95- 100)
	12	60 (57- 62)	83 (82- 84)	90 (89- 93)	93 (92- 96)	95 (93- 98)	95 (93- 99)	95 (93- 99)
25 °С/60% отн. влажн.	6	68 (67- 70)	84 (83- 86)	92 (90- 93)	95 (93- 96)	97 (94- 99)	97 (95- 99)	97 (95- 99)
	12	63 (62- 65)	85 (84- 86)	93 (92- 94)	96 (95- 98)	98 (97- 99)	99 (97- 100)	99 (97- 100)
30 °С/ 75% отн. влажн.	1	63 (60- 64)	85 (84- 86)	93 (91- 94)	96 (94- 97)	98 (95- 99)	98 (95- 100)	98 (96- 100)
	3	65 (64- 66)	86 (85- 86)	94 (93- 95)	97 (96- 98)	99 (97- 100)	99 (98- 100)	99 (98- 100)
	6	64 (63- 67)	86 (85- 87)	94 (93- 94)	97 (95- 98)	99 (97- 100)	99 (97- 101)	99 (97- 101)
	9	62 (61- 64)	85 (84- 86)	92 (91- 93)	95 (94- 97)	98 (95- 99)	98 (96- 99)	98 (96- 99)
	12	65 (62- 66)	86 (85- 87)	93 (92- 94)	96 (93- 98)	97 (95- 100)	98 (95- 100)	98 (95- 100)
40 °С/75% отн. влажн.	1	63 (62- 65)	86 (84- 87)	93 (91- 94)	96 (93- 98)	99 (94- 101)	99 (94- 102)	99 (95- 101)
	3	65 (64- 67)	86 (85- 87)	93 (92- 96)	96 (95- 99)	98 (96- 101)	99 (97- 102)	99 (97- 101)
	6	66 (65- 66)	86 (85- 86)	93 (92- 93)	96 (94- 96)	97 (95- 97)	97 (96- 97)	97 (96- 97)

		67)	88)	95)	98)	100)	100)	101)
50 °С	1	64 (63- 64)	86 (84- 87)	94 (92- 96)	97 (95- 99)	99 (97- 101)	100 (97- 102)	100 (98- 103)
	3	65 (64- 65)	86 (85- 87)	94 (93- 96)	97 (95- 100)	99 (97- 102)	100 (97- 103)	100 (97- 103)
Освещение по ICH		64 (63- 65)	85 (85- 86)	93 (92- 94)	96 (95- 97)	98 (97- 99)	98 (96- 99)	98 (97- 99)

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.

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

6. Активность воды.

Активность воды определяли с помощью измерителя а,, компании Novasina.

Испытания выполняли на таблетках примера 3.3.

Результаты представлены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

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

Параметр		Активность воды
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	
	Первоначально	0,50
5 °С	12	0,14
25 °С/60% отн. влажн.	12	0,22
30 °С/75% отн. влажн.	12	0,27

Наблюдалось небольшое увеличение активности воды после 12 месяцев хранения при испытываемых условиях.

7. Микробиологическая чистота.

Микробиологическую чистоту таблеток примера 3.3 испытывали в соответствии с Фармакопеей США <61> и <62> и Европейской фармакопеей 2.6.12 и 2.6.13.

Результаты представлены в табл. 6 ниже.

Таблица 6

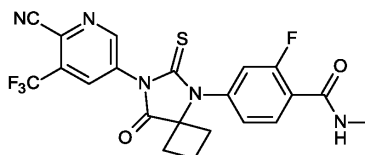
Условия и результаты испытаний для таблеток примера 3.3, которые хранили в емкостях из ПЭВП с влагопоглотителем (силикагелем): результаты по микробиологической чистоте

Параметр		Общее количество аэробных микроорганизмов (КФЕ/г)	Общее количество плесневых и дрожжевых грибов (КФЕ/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	Отсутствуют в 1 г
5 °С	12	< 50	< 50	Отсутствуют в 1 г
25 °С/60% отн. влажн.	12	< 50	< 50	Отсутствуют в 1 г
30 °С/75% отн. влажн.	12	< 50	< 50	Отсутствуют в 1 г

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

Специалист в данной области может распознать условия, растворы, реагенты, параметры и приборы, эквивалентные описанным выше. Специалист в данной области может распознать подходящие эталонные растворы, расчетные методы, испытания на приемлемость.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ



1. Твердая дисперсия, состоящая из (ARN-509) и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), причем весовое отношение ARN-509:HPMCAS в твердой дисперсии находится в диапазоне от 1:1 до 1:5.

2. Твердая дисперсия по п.1, причем весовое отношение ARN-509:HPMCAS в твердой дисперсии составляет 1:3.

3. Твердая дисперсия по п.1, причем весовое отношение ARN-509:HPMCAS в твердой дисперсии составляет 1:2.

4. Твердая дисперсия по п.1, причем весовое отношение ARN-509:HPMCAS в твердой дисперсии составляет 1:1.

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

6. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, которая представляет собой твердый раствор.

7. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, в которой HPMCAS представляет собой гипромеллозы ацетата сукцинат гранулированного класса (HPMCAS LG).

8. Твердая дисперсия по любому одному из предшествующих пунктов, получаемая посредством распылительной сушки.

9. Твердая дисперсия по любому одному из пп.1-7, получаемая посредством экструзии горячего расплава.

10. Частица, состоящая из твердой дисперсии, определенной как указано в любом одном из предшествующих пунктов.

11. Частица, содержащая твердую дисперсию, определенную как указано в любом одном из пп.1-9.

12. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый носитель и твердую дисперсию по любому одному из пп.1-9.

13. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый носитель и частицы по п.10 или 11.

14. Состав по п.12 или 13, где состав содержит 60 мг ARN-509.

15. Состав по п.12 или 13, где состав содержит 120 мг ARN-509.

16. Состав по п.12 или 13, где состав содержит 240 мг ARN-509.

17. Состав по любому из пп.12-16, где масса твердой дисперсии находится в пределах от 20% до 40% от общей массы состава.

18. Состав по любому из пп.12-17, представляющий собой таблетку.

19. Состав по п.18, который приемлем для перорального введения.

20. Способ получения твердой дисперсии по п.8, содержащий этапы, на которых смешивают ARN-509 и НРМСАС в приемлемом растворителе и выполняют распылительную сушку указанной смеси.

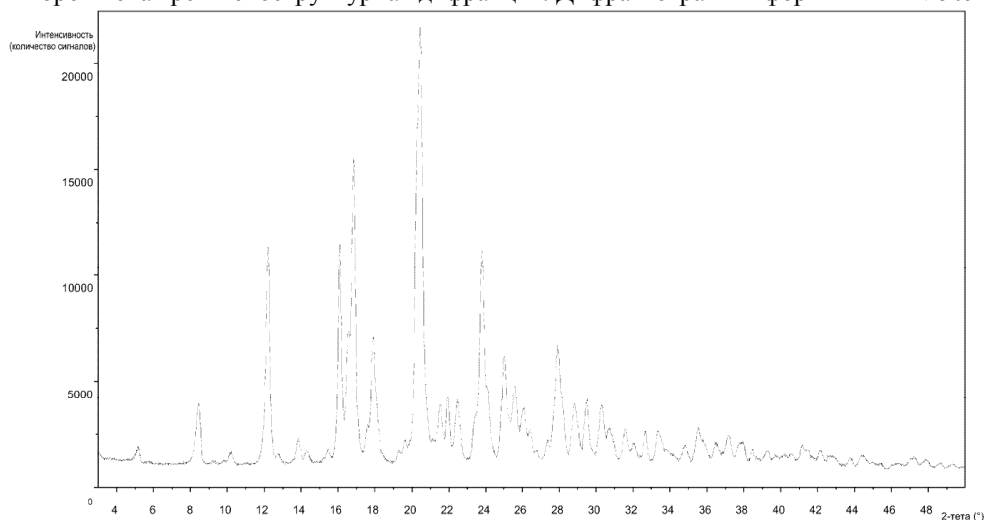
21. Способ по п.20, в котором приемлемый растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

22. Способ по п.21, в котором весовое отношение дихлорметана к метанолу в смеси составляет 4:6.

23. Применение фармацевтического состава по любому одному из пп.12-19 для получения лекарственного средства для лечения рака предстательной железы.

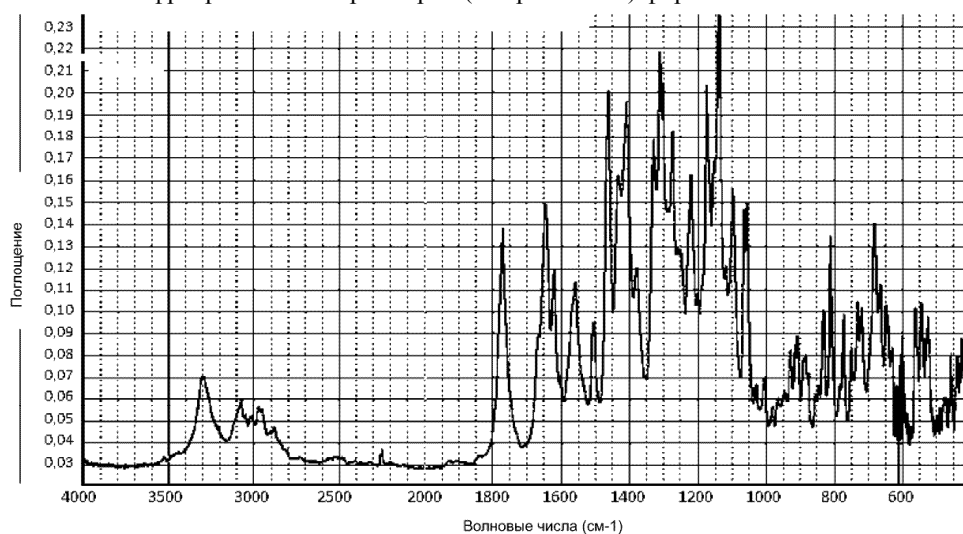
24. Применение по п.23, в котором лекарственное средство предназначено для перорального введения.

Порошковая рентгеноструктурная дифракция. Дифрактограммы формы В ARN-509

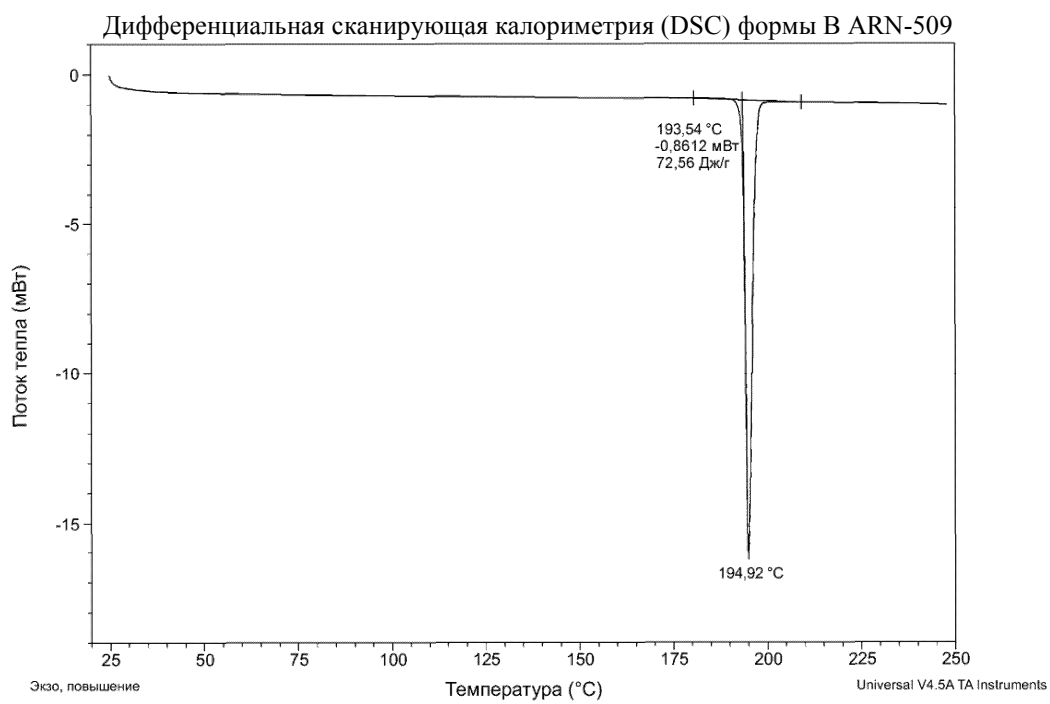


Фиг. 1

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



Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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