

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 021 508**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2015 E 20209559 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3842034**

(54) Título: **Composiciones anticancerígenas**

(30) Prioridad:

05.12.2014 EP 14196591

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2025

(73) Titular/es:

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.00%)
10990 Wilshire Blvd. Suite 440
Los Angeles, CA 90024, US**

(72) Inventor/es:

VERRECK, GEERT

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 021 508 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**Composiciones anticancerígenas**

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de ARN-509, que se pueden administrar a un mamífero, en particular un ser humano, que padece una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés), y según la invención reivindicada al cáncer de próstata, que incluye, aunque no de forma limitativa, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin quimioterapia previa, cáncer de próstata sensible a hormonas con recaída bioquímica o cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo. Según la invención, estas formulaciones comprenden una dispersión sólida de ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato, en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato en la dispersión sólida está en el intervalo de 1: 1 a 1:10. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato se puede obtener, en particular se obtiene, extrudiendo por fusión una mezcla que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato y opcionalmente y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato se puede obtener, en particular se obtiene, mediante deshidratación por pulverización de una mezcla que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato en un disolvente adecuado.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

El documento WO 2013/152342 A1 se refiere a métodos y composiciones para tratar el cáncer que comprenden administrar a un paciente un régimen combinado que comprende OSI-027 y un antagonista del receptor de andrógenos.

Figuras

Figura 1: Patrón de XRD del formulario B del ARN-509.

Figura 2: Espectro IR del formulario B del ARN-509.

Figura 3: Curva de DSC del formulario B del ARN-509.

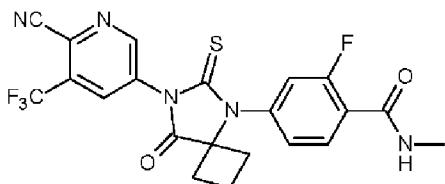
Descripción detallada

El ARN-509 es un antagonista potente y específico del receptor de andrógenos (AR). El mecanismo de acción del ARN-509 es el antagonismo de la señalización del receptor de andrógenos a través de la inhibición de la translocación nuclear del AR y la unión del ADN a los elementos de respuesta a los andrógenos.

Las acciones de los andrógenos con los receptores de andrógenos se han implicado en una serie de enfermedades o afecciones, tales como los cánceres dependientes de andrógenos, la virilización en las mujeres y el acné, entre otras. Los compuestos que disminuyen los efectos de los andrógenos en los receptores de andrógenos y/o disminuyen las concentraciones de los receptores de andrógenos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos desempeñan un papel.

Las enfermedades o afecciones relacionadas con el AR incluyen, aunque no de forma limitativa, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de la próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, hiperpiglosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de la espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, suplementos con andrógenos para la disminución de los niveles de testosterona relacionados con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de útero, sofocos, atrofia y debilidad muscular de la enfermedad de Kennedy, atrofia cutánea, pérdida ósea, anemia, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal. Dado el papel central del AR en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata, el ARN-509 es útil para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de próstata, que incluye, aunque no de forma limitativa, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.

La estructura química de ARN-509 es:



10 El ARN-509 o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida se encuentra actualmente en desarrollo clínico como una solución no acuosa de base lipídica que se rellena en cápsulas de gelatina blanda, cada una con 30 mg de ARN-509. La dosis diaria que se estudia es de 240 mg/día mediante administración oral (o 8 cápsulas de gelatina blanda). Se ha descubierto que, durante el uso, las cápsulas de gelatina blanda que contienen ARN-509 tienen una vida útil de solo 6 meses y necesitan almacenamiento en cadena de frío.

15 Un aspecto de la invención son formulaciones farmacéuticas, en particular a formulaciones farmacéuticas sólidas, más en particular a formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral del ARN-509, en donde tales formulaciones tienen una estabilidad mejorada, una vida útil más prolongada, proporcionan una liberación rápida del fármaco o proporcionan una carga reducida de píldoras para el paciente, en particular para el paciente con cáncer.
20 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un medio para aumentar el cumplimiento de la terapia y la eficacia de la terapia.

La invención se refiere a una dispersión sólida que comprende ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato.

25 Los copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (poli(met)acrilatos) se conocen en la industria como Eudragit®. Eudragit® es el nombre comercial de una amplia gama de copolímeros a base de poli(met)acrilato. Hay diferentes grados disponibles. En un aspecto de la invención, el Eudragit® en las dispersiones con ARN-509 es Eudragit® L 100-55 que contiene un copolímero aniónico a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo (número CAS 25212-88-8; Denominación química/IUPAC: Polí(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1) (Evonik Industries). En un aspecto de la invención, el Eudragit® en las dispersiones con ARN-509 es Eudragit® E 100 que es un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo (número CAS 24938-16-7; Nombre químico/IUPAC: Polí(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 (Evonik Industries).

35 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509 y Eudragit® L 100-55.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509 y Eudragit® L 100.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato.

40 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y Eudragit® L 100-55.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y Eudragit® E 100.

45 Un grado preferido del copolímero de poli(met)acrilato en las dispersiones sólidas de la invención es Eudragit® L 100-55.

50 Según la invención, la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida como se describe en la presente memoria descriptiva está en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferiblemente de 1:1 a 1:5, más preferiblemente de 1:1 a 1:3 o de 1:2 a 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de poli(met)acrilato es 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de poli(met)acrilato es 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® E 100 es 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® E 100 es 1:3.

55 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida como se describe en la presente memoria.

60 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de poli(met)acrilato es 1:2 o 1:3.

65 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y Eudragit® L 100-55, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2 o 1:3.

- Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y Eudragit® E 100, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® E 100 es 1:2 o 1:3.
- 5 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato es 1:2 o 1:3.
- 10 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y Eudragit® L 100-55, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2 o 1:3.
- 15 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y Eudragit® E 100, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® E 100 es 1:2 o 1:3.
- 20 Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.
- 25 Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato es 1:2 o 1:3.
- 30 Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato es 1:2 o 1:3.
- 35 Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y Eudragit® L 100-55, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2 o 1:3.
- 40 En un aspecto de la invención, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, extrudiendo por fusión una mezcla que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, extrudiendo por fusión una mezcla que consiste en ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato es 1:2 o 1:3.
- 45 En un aspecto de la invención, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, extrudiendo por fusión una mezcla que comprende ARN-509 y Eudragit® L 100-55 y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, extrudiendo por fusión una mezcla que consiste en ARN-509 y Eudragit® L 100-55 y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2 o 1:3.
- 50 En un aspecto de la invención, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, extrudiendo por fusión una mezcla que comprende ARN-509 y Eudragit® E 100 y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, extrudiendo por fusión una mezcla que consiste en ARN-509 y Eudragit® E 100 y, posteriormente, moliendo dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® E 100 es 1:2 o 1:3.
- 55 En un aspecto de la invención, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato en un disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que consiste en ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato es 1:2 o 1:3.
- 60 En un aspecto de la invención, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de polí(met)acrilato es 1:2 o 1:3.
- 65 En un aspecto de la invención, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509 y Eudragit® L 100-55 en un

disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas como se describen en la presente memoria se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que consiste en ARN-509 y Eudragit® L 100-55 en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2 o 1:3.

En un aspecto, las partículas se pueden obtener, en particular, se obtienen, mediante extrusión por fusión como se describe en la presente memoria.

- 5 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y Eudragit® L 100-55. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509 y Eudragit® L 100-55. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® L 100-55 es 1:2 o 1:3. En un aspecto, las partículas se pueden obtener, en particular, mediante deshidratación por pulverización como se describe en la presente memoria. En un aspecto, las partículas se pueden obtener, en particular, se obtienen, mediante extrusión por fusión como se describe en la presente memoria.
- 10 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y Eudragit® E 100. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509 y Eudragit® E 100. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: Eudragit® E 100 es 1:2 o 1:3. En un aspecto, las partículas se pueden obtener, en particular, mediante deshidratación por pulverización como se describe en la presente memoria. En un aspecto, las partículas se pueden obtener, en particular, se obtienen, mediante extrusión por fusión como se describe en la presente memoria.
- 15 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida como se describe en la presente memoria, en donde no está presente ningún surfactante.
- 20 25 Un aspecto de la invención es una partícula como se describe en la presente memoria, en donde no está presente ningún surfactante.
- 30 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria, en donde no está presente ningún surfactante.
- 35 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida como se describe en la presente memoria en donde el ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.
- 40 Un aspecto de la invención es una partícula como se describe en la presente memoria en donde el ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.
- 45 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria en donde el ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.
- 50 55 60 65 En las dispersiones sólidas o partículas o formulaciones farmacéuticas como se describe en la presente memoria, el ARN-509 está presente en forma de base o como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el ARN-509 está presente en forma de base.
- Las sales de adición farmacéuticamente aceptables pretenden comprender las formas de sal no tóxicas terapéuticamente activas. Las formas de sal de adición ácida se pueden obtener tratando la forma de base de ARN-509 con ácidos apropiados, tales como ácidos inorgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos hidrohalogenados, p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y los ácidos similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; ácido metafosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido trimetilacético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido 2-hidroxipropanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mágico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido hidrocinámico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, ácido hexanoico, ácido ciclopantanopropiónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido 4-metilbicielo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y ácidos similares.
- Por el contrario, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.
- También se incluyen los hidratos, las formas de adición de disolventes y las mezclas de los mismos que el ARN-509 y sus sales pueden formar. Ejemplos de formas de este tipo son, p. ej., hidratos, alcoholatos y lo similar, por ejemplo un etanolato.

En general, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos están normalmente en el intervalo de 0,01 mg a 5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En otro aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg por día. En otro aspecto, la dosis empleada para el tratamiento de seres humanos adultos es de 240 mg por día. La dosificación exacta y frecuencia de administración de ARN-509 pueden depender de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe ARN-509. Por lo tanto, las dosis mencionadas en la presente memoria son sólo orientativas y no pretenden limitar el alcance o el uso de la invención en ningún grado. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se presenta convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo).

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 240 mg de ARN-509.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 120 mg de ARN-509.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 240 mg de ARN-509. La formulación farmacéutica se administra una vez al día.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 120 mg de ARN-509. Dos de dichas formulaciones se administran diariamente, preferiblemente de modo simultáneo (o durante un período corto de tiempo).

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509. Cuatro de dichas formulaciones se administran diariamente, preferiblemente de modo simultáneo (o durante un período corto de tiempo).

La formulación de la presente invención también se puede usar en combinación con otro agente contra el cáncer, en particular con otro agente contra el cáncer de próstata, más en particular con un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α-hidroxilasa/C17,20-lasa (CYP17), en particular el acetato de abiraterona. La formulación de la presente invención se puede combinar además con prednisona. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de una formulación farmacéutica según la invención y otro agente contra el cáncer, en particular otro agente contra el cáncer de próstata, más en particular un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α-hidroxilasa/C17,20-lasa (CYP17), en particular el acetato de abiraterona.

Dicha combinación puede comprender además prednisona.

El término “una dispersión sólida” significa un sistema en estado sólido (en contraposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa de modo más o menos uniforme en el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase tal como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará “una solución sólida” en la presente memoria. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos, porque los componentes que contienen están habitualmente biodisponibles fácilmente para los organismos a los que se administran. Esta ventaja probablemente puede explicarse por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido, tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución puede atribuirse, al menos en parte, al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

La expresión “una dispersión sólida” también comprende dispersiones que son menos homogéneas por completo que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes por completo ni comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término “una dispersión sólida” también se refiere a un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes (a) y (b) y que tiene dominios o regiones pequeñas en donde amorfo, microcristalino o cristalino (a), o amorfo, microcristalino o cristalino (b), o ambos, se dispersan más o menos uniformemente en otra fase que comprende (b), o (a), o una solución sólida que comprende (a) y (b). Dichos dominios

son regiones marcadas de modo distintivo por alguna característica física, de tamaño pequeño en comparación con el tamaño del sistema en su conjunto, y distribuidas de modo uniforme y aleatoria en todo el sistema.

5 Se prefieren las dispersiones o partículas sólidas, como se describe en la presente memoria, en donde el ARN-509 está en una fase no cristalina, ya que tienen una velocidad de disolución intrínsecamente más rápida que aquellas en donde parte o la totalidad del ARN-509 está en forma microcristalina o cristalina.

10 Alternativamente, las dispersiones sólidas pueden estar en forma de una dispersión en donde el ARN-509 amorf o microcristalino o el copolímero de polí(met)acrilato amorf o microcristalino se dispersa más o menos uniformemente en una solución sólida que comprende ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato.

En un aspecto de la invención, el ARN-509 está presente en las dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria en forma amorf.

15 En un aspecto de la invención, la dispersión sólida como se describe en la presente memoria es una solución sólida.

Existen diversas técnicas para preparar las dispersiones sólidas de la invención, que incluyen la extrusión por fusión (p. ej., extrusión por fusión en caliente), el deshidratación por pulverización y la evaporación de la solución, en particular la extrusión por fusión en caliente y el deshidratación por pulverización, prefiriéndose el deshidratación por pulverización.

Las partículas según la invención se pueden preparar primero preparando una dispersión sólida de los componentes y, a continuación, opcionalmente triturando o moliendo dicha dispersión.

25 El proceso de fusión-extrusión comprende los siguientes pasos:

- a) mezclar ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato,
- b) opcionalmente, mezclar aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar la mezcla obtenida hasta obtener una masa fundida homogénea,
- d) impulsar la masa fundida obtenida a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar la masa fundida hasta que solidifique.

Los términos “fundir” y “fusión” no sólo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también pueden referirse a una transición a un estado vítreo o gomoso, y en la que es posible que un componente de la mezcla se incruste de modo más o menos homogéneo en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el o los otros componentes se disolverán en la masa fundida, formando así una solución que al enfriarse puede formar una solución sólida que tiene propiedades ventajosas de disolución.

40 Un parámetro importante de la extrusión por fusión es la temperatura a la que funciona la extrusora por fusión. Para el proceso de extrusión por fusión de la presente invención, la temperatura de operación oscila preferiblemente entre aproximadamente 160 °C y aproximadamente 190 °C, más preferiblemente oscila entre aproximadamente 160 °C y 175 °C. El límite inferior de temperatura se define por el punto en el que el ARN-509 todavía sigue fundiéndose durante la extrusión con un conjunto dado de condiciones de extrusión. Cuando el ARN-509 no está completamente fundido, el producto extrudido puede no proporcionar la biodisponibilidad deseada. Cuando la viscosidad de la mezcla es demasiado alta, el proceso de extrusión por fusión será difícil. A temperaturas más altas, los componentes pueden descomponerse a un nivel inaceptable. Un experto en la técnica reconocerá el intervalo de temperatura más apropiado que se va a usar.

45 La velocidad de rendimiento también es importante porque los componentes pueden empezar a descomponerse si permanecen demasiado tiempo en contacto con el elemento calefactor.

50 Se apreciará que el experto en la técnica será capaz de optimizar los parámetros del proceso de extrusión por fusión dentro de los intervalos dados anteriormente. Las temperaturas de trabajo también estarán determinadas por el tipo de extrusora o el tipo de configuración dentro de la extrusora que se use. La mayor parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora se puede proporcionar por los elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción del material dentro de la extrusora también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

55 Un experto en la técnica reconocerá la extrusora más apropiada, tal como, por ejemplo, una extrusora de un solo tornillo, una extrusora de doble tornillo o una extrusora de múltiples tornillos, para la preparación del objeto de la presente invención.

- El deshidratación por pulverización de una mezcla de los componentes en un disolvente adecuado también produce una dispersión sólida de dichos componentes o partículas que comprende o consiste en una dispersión sólida de dichos componentes y puede ser una alternativa útil al proceso de extrusión por fusión, particularmente en aquellos casos en los que el copolímero de poli(met)acrilato no es lo suficientemente estable para soportar las condiciones de extrusión y en los que el disolvente residual puede eliminarse eficazmente de la dispersión sólida. Otra posible preparación más consiste en preparar una mezcla de los componentes en un disolvente adecuado, verter dicha mezcla sobre una superficie grande para formar una película delgada y evaporar el disolvente de la misma.
- 5 Los disolventes adecuados para el deshidratación por pulverización pueden ser cualquier disolvente orgánico en el que el ARN-509 y el copolímero de poli(met)acrilato, en particular Eudragit® L 100-55 o Eudragit® E 100, sean miscibles. En un aspecto de la invención, el punto de ebullición del disolvente es inferior a la Tg (temperatura de transición vítrea) de la dispersión sólida. Además, el disolvente debe tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión a un nivel que sea aceptable según las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés). La eliminación del disolvente a este nivel puede requerir un paso de secado posterior, tal como, por ejemplo, el secado en bandeja, posterior al proceso de deshidratación por pulverización. Los disolventes incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol, en particular metanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y varios otros disolventes tales como acetonitrilo, diclorometano, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. También se pueden usar disolventes de baja volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. En un aspecto de la invención, el disolvente adecuado para el deshidratación por pulverización es una mezcla de disolventes. En un aspecto de la invención, el disolvente para el deshidratación por pulverización es una mezcla de un alcohol y acetona, en particular una mezcla de metanol y acetona, más en particular una mezcla de metanol y acetona 1:9 (p:p). En un aspecto de la invención, el disolvente para el deshidratación por pulverización es una mezcla de un alcohol y diclorometano, en particular una mezcla de metanol y diclorometano, más en particular una mezcla de metanol y diclorometano 5:5 (p:p) o 6:4 (p:p), preferiblemente 5:5 (p:p).
- 10 Las partículas tal como se describen en la presente memoria tienen una d^{50} de aproximadamente 1500 μm , de aproximadamente 1000 μm , de aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 250 μm , de aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 70 μm , de aproximadamente 65 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 25 μm , o de aproximadamente 20 μm . Las partículas obtenidas mediante deshidratación por pulverización tienen preferiblemente un valor d^{50} que cae en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 100 μm , en particular un valor d^{50} que cae en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 70 μm , más en particular un valor d^{50} de aproximadamente 20 μm , de aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 65 μm , o de aproximadamente 70 μm .
- 15 30 35 40 45 50 Como se usa en la presente memoria, el término d^{50} tiene su significado convencional conocido por el experto en la técnica y se puede medir por técnicas de medición del tamaño de las partículas conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. El d^{50} mencionado en la presente memoria puede estar relacionado con las distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, por "un d^{50} de 50 μm " se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 50 μm . Lo mismo se aplica a los otros tamaños de partículas mencionados. De manera similar, el tamaño de partícula d^{50} puede estar relacionado con las distribuciones de peso de las partículas. En ese caso, por " d^{50} de 50 μm " se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 50 μm . Lo mismo se aplica a los otros tamaños de partículas mencionados. Normalmente, la distribución de volumen y peso da como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula promedio.
- 55 El tamaño de partícula puede ser un factor importante que determina la velocidad de formación de comprimidos, en particular la fluidez y, por lo tanto, la capacidad de fabricación a gran escala de una determinada forma farmacéutica o formulación, y la calidad del producto final. Por ejemplo, para cápsulas, el tamaño de partícula puede variar preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 μm (d^{50}); para comprimidos, el tamaño de partícula es preferiblemente de menos de 250 μm , más preferiblemente menos de 100 μm (d^{50}). Partículas demasiado pequeñas (< 10-20 μm) pueden provocar frecuentemente adherencias en los punzones de los comprimidos y problemas de fabricación.
- 60 65 Las partículas o dispersiones sólidas como se describen en la presente memoria pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificantes, sabores, colorantes, conservantes y lo similar. Especialmente en el caso de la preparación por extrusión con fusión por calor, dichos excipientes no deberían ser sensibles al calor, en otras palabras, no deberían mostrar ninguna degradación o descomposición apreciable a la temperatura de trabajo de la extrusora de fusión.

Los plastificantes adecuados son farmacéuticamente aceptables e incluyen polialcoholes de bajo peso molecular tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol; polietilenglicoles tales como dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol; otros polietilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 1000 g/mol; polipropilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 200 g/mol; éteres glicólicos tales como éter monoisopropílico de monopropilenglicol; éter monoetílico de propilenglicol; éter monoetílico de dietilenglicol; plastificantes de tipo éster tales como citrato de trietilo, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, glicolato de alilo; y aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y lo similar. De estos, se prefieren los polietilenglicoles de bajo peso molecular, el etilenglicol, los polipropilenglicoles de bajo peso molecular y especialmente el propilenglicol.

En un aspecto de la invención, las partículas o dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria no contienen un plastificante.

Las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención se pueden formular en formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de ARN-509. Aunque, en primera instancia, se contemplan formulaciones farmacéuticas para administración oral tales como comprimidos y cápsulas, las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención también se pueden usar para preparar formulaciones farmacéuticas, p. ej., para administración rectal. Las formulaciones preferidas son aquellas adaptadas para la administración oral en forma de comprimido. Se pueden producir mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales con ingredientes o excipientes convencionales (portador farmacéuticamente aceptable) y con máquinas de fabricación de comprimidos convencionales. Para facilitar la deglución de tal formulación por un mamífero, es ventajoso dar a las formulaciones, en particular a los comprimidos, una forma apropiada. Una capa de película sobre el comprimido puede contribuir aún más a la facilidad con la que se puede tragar.

Las formulaciones de la invención, en particular los comprimidos, pueden incluir uno o más excipientes convencionales (portadores farmacéuticamente aceptables) tales como desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes reguladores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, sabores y colores. Algunos excipientes pueden servir para múltiples propósitos. Preferiblemente, las formulaciones de la presente invención incluyen un desintegrande, un diluyente o relleno, un lubricante y un deslizante.

Los desintegrantes adecuados son aquellos que tienen un coeficiente de expansión grande. Ejemplos de los mismos son los polímeros reticulados hidrófilos, insolubles o poco solubles en agua, tales como la crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) y la croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica reticulada). La cantidad de desintegrante en los comprimidos según la presente invención puede oscilar convenientemente entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 15 % (p/p) y preferiblemente oscilar entre aproximadamente el 3 y el 7 %, en particular es de aproximadamente el 5 % (p/p). Dado que los desintegrantes, por su naturaleza, producen formulaciones de liberación sostenida cuando se emplean a granel, resulta ventajoso diluirlos con una sustancia inerte denominada diluyente o relleno.

Puede usarse una variedad de materiales como diluyentes o rellenos. Son ejemplos la lactosa monohidrato, la lactosa anhidra, la sacarosa, la dextrosa, el manitol, el sorbitol, el almidón, la celulosa (p. ej., celulosa microcristalina (Avicel™), la celulosa microcristalina silicificada), el fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhídrico y otros conocidos en la técnica, y las mezclas de los mismos (p. ej., una mezcla secada por rociado de lactosa monohidrato (75 %) con celulosa microcristalina (25 %) que está disponible comercialmente como Microcelac™). Se prefiere la celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina silicificada. La cantidad de diluyente o relleno en los comprimidos puede oscilar convenientemente entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 70 % (p/p) y preferiblemente oscila entre aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 60 % (p/p).

Se pueden emplear lubricantes y deslizantes en la fabricación de ciertas formas de dosificación, y normalmente se emplearán cuando se produzcan comprimidos. Ejemplos de lubricantes y deslizantes son aceites vegetales hidrogenados, p. ej., aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, sílice coloidal, talco de sílice coloidal anhidra, mezclas de los mismos y otros conocidos en la técnica. Los lubricantes interesantes son el estearato de magnesio y las mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio. Un deslizante preferido es la sílice coloidal anhidra.

Los deslizantes generalmente comprenden del 0,2 al 7,0 % del peso total del comprimido, en particular del 0,5 al 1,5 %, más en particular del 1 al 1,5 % (p/p).

Los lubricantes generalmente comprenden del 0,2 al 7,0 % del peso total del comprimido, en particular del 0,2 al 1 %, más en particular del 0,5 al 1 % (p/p).

También se pueden añadir otros excipientes, tales como agentes colorantes y pigmentos, a las formulaciones de la invención. Los colorantes y pigmentos incluyen dióxido de titanio y colorantes adecuados para alimentos. Un agente

colorante es un ingrediente opcional en la formulación de la invención, pero cuando se usa, el agente colorante puede estar presente en una cantidad de hasta el 3,5 % basada en el peso total del comprimido.

Los sabores son opcionales en la formulación y pueden elegirse entre aceites saborizantes sintéticos y saborizantes aromáticos o aceites naturales, extractos de hojas de plantas, flores, frutas, etc., y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto y aceite de tomillo. También son útiles como sabores la vainilla, el aceite cítrico, que incluye limón, naranja, uva, lima y pomelo, y las esencias de frutas, que incluyen manzana, plátano, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. La cantidad de sabor puede depender de varios factores, que incluyen el efecto organoléptico deseado. En general, el sabor estará presente en una cantidad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 3 % (p/p).

Como se conoce en la técnica, las mezclas de comprimidos pueden granularse en seco o granularse en húmedo antes de la formación de comprimidos. El proceso de formación de comprimidos en sí mismo es estándar y se practica fácilmente formando un comprimido a partir de una combinación o mezcla deseada de ingredientes en la forma apropiada usando una prensa de comprimidos convencional.

Los comprimidos de la presente invención pueden también estar revestidos con película p. ej. para mejorar su sabor, para facilitar la deglución y proporcionar un aspecto elegante. En la técnica se conocen muchos materiales poliméricos de recubrimiento de película adecuados. Un material de recubrimiento de película preferido es Opadry II 85F210036 Green. También pueden usarse en la presente memoria otros polímeros formadores de película adecuados, que incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), especialmente HPMC 2910 de 5 mPa.s y copolímeros de acrilato-metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede también comprender un plastificante (p. ej., propilenglicol) y opcionalmente un pigmento (p. ej., dióxido de titanio). La suspensión de recubrimiento de película también puede contener talco como antiadhesivo. En los comprimidos según la invención, el recubrimiento de película, en términos de peso, representa preferiblemente aproximadamente el 3 % (p/p) o menos del peso total del comprimido.

Las formulaciones preferidas son aquellas en donde el peso de las partículas o dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria varía del 20 al 40 %, en particular del 30 al 40 % del peso total de la formulación.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria, que comprende mezclar ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato y extrudir dicha mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 190 °C.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar partículas como se describe en la presente memoria, que comprende mezclar ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato, extrudir dicha mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 190 °C, moler el extrudido y, opcionalmente, tamizar las partículas.

Las extrusoras adecuadas que pueden usarse son la miniextrusora Haake, la extrusora Leistritz de 18 mm y la extrusora Leistritz de 27 mm.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar partículas o dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria que comprende mezclar ARN-509 y un copolímero de polí(met)acrilato en un disolvente adecuado y secar por rociado dicha mezcla. En un aspecto, el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol. En un aspecto, el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol en donde la relación p:p de diclorometano a metanol en la mezcla es 4: 6 o 5:5, preferiblemente 5:5.

Una forma cristalina preferida del ARN-509 para preparar las dispersiones o partículas sólidas como se describe en la presente memoria es la forma B, que es una forma cristalina anhidra (ver más adelante y también se hace referencia a WO2013/184681).

Un objeto no reivindicado de la invención es proporcionar un proceso para preparar una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria, en particular en forma de un comprimido o una cápsula, caracterizado por mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión o partículas sólidas como se describe en la presente memoria, con un portador farmacéuticamente aceptable y comprimir dicha mezcla en comprimidos o llenar dicha mezcla en cápsulas.

Además, esta invención se refiere a una dispersión sólida o partículas como se describe en la presente memoria, para usar en el tratamiento del cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.

- La presente invención también se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una dispersión sólida o partículas como se describe en la presente memoria, para utilizar en el tratamiento del cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.
- La invención también se refiere a una formulación farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas, para usar en un método de tratamiento del cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, en un mamífero, en particular un ser humano, en donde el método comprende administrar, en particular por vía oral, a dicho mamífero, en particular en humanos, una cantidad anticancerosa eficaz de la formulación farmacéutica.
- Alternativamente, la invención se refiere a una formulación farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para usar en el tratamiento del cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.
- La invención también se refiere a, pero no reivindica, un envase farmacéutico adecuado para la venta comercial que comprende un recipiente, una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria y materia escrita asociada a dicho envase.
- El término “aproximadamente” como se usa en el presente documento en relación con un valor numérico tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando sea necesario, la palabra “aproximadamente” puede reemplazarse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.
- Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.
- Ejemplo 1: Formas ARN-509
- Para la preparación de diferentes formas (cristalinas) de ARN-509, se hace referencia a WO2013/184681. Se pueden usar diferentes formas (cristalinas o amorphas) de ARN-509 para preparar las dispersiones, partículas o formulaciones sólidas según la presente invención.
- Una forma preferida de ARN-509 para usar en la preparación de las dispersiones, partículas o formulaciones sólidas según la presente invención es la forma B del ARN-509, que es un cristal anhidro. Se preparó suspendiendo la forma A del ARN-509 (se hace referencia a WO2013/184681, incluso para los datos de difracción) en agua USP y calentando la suspensión a $55 \pm 5^\circ\text{C}$, manteniéndola a dicha temperatura durante al menos 24 horas, seguido de un enfriamiento de la suspensión a $25 \pm 5^\circ\text{C}$. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó una vez con agua USP. La torta húmeda se descargó del filtro y se secó al vacío para producir la forma B del ARN-509. También se hace referencia al ejemplo 2 a continuación.
- Solubilidad de la forma A: 0,01 mg/ml en agua.
- Solubilidad de la forma B: 0,004 mg/ml en agua.
- Ejemplo 2
- Caracterización de la forma B del ARN-509
- XRD en polvo
- El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en un difractómetro PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. El instrumento se equipa con un tubo de rayos X Cu LFF.
- El compuesto se extendió sobre un portamuestras de fondo cero.
- Parámetros del instrumento
- | | | |
|----|-------------------------|-------|
| 65 | Tensión del generador: | 45 kV |
| | Amperaje del generador: | 40 mA |

Geometría: Bragg-Brentano
 Paso: paso del centrifugador

5 Condiciones de medición

	Modo de escaneo:	continuo
	Intervalo de escaneo:	3 a 50° 2θ
10	Tamaño de paso:	0.02°/paso
	Tiempo de conteo:	30 s/paso
	Tiempo de revolución del centrifugador:	1 segundo
15	Tipo de radiación:	CuKα

Trayectoria del haz incidente Trayectoria del haz difractado

20	Programa, ranura de divergencia:	15 mm	Escudo largo antidispersión:	+
	Apertura Soller:	0,04 rad	Apertura Soller:	0,04 rad
	Máscara de haz:	15 mm	Sin filtro:	+
	Apertura antidispersión:	1°	Detector:	X'Celerator
25	Cuchilla de haz:	+		

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B de ARN-509 muestra picos de difracción, sin la presencia de un halo, lo que indica que este compuesto está presente como un producto cristalino. El patrón de XRD de la forma B de ARN-509 se muestra en la figura 1.

Espectrometría infrarroja (Micro ATR-IR)

Las muestras se analizaron usando un accesorio microATR adecuado.

35	Aparato:	Espectrómetro FTIR Thermo Nexus 670
	Número de escaneos:	32
	Resolución:	1 cm ⁻¹
40	Intervalo de longitud de onda:	4000 a 400 cm ⁻¹
	Detector:	DTGS con ventanas KBr
	Divisor del haz:	Ge en KBr
45	Accesorio micro ATR:	Harrick Split Pea con cristal de Si

El espectro de la forma B del ARN-509 se muestra en la figura 2.

50 Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El compuesto se transfirió a una bandeja de muestras estándar de aluminio para TA-Instruments. La bandeja de muestras se cerró con la tapa adecuada y la curva de DSC se registró en un TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de refrigeración RCS, usando los siguientes parámetros:

55	Temperatura inicial:	25 °C
	Velocidad de calentamiento:	10 °C/min
	Temperatura final:	250 °C

60 La curva DSC de la forma B del ARN-509 muestra la fusión del producto a 194,9 °C con un calor de fusión de 73 J/g. Ver la figura 3.

Ejemplo 3.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2

65	ARN-509	333,33 mg
----	---------	-----------

	Eudragit® L 100-55	666,67 mg
	Metanol	1900,00 mg
	Acetona ^a	17100,00 mg

^a Eliminado durante el procesamiento
(las cantidades informadas corresponden a 1 g de SDP (producto deshidratación por pulverización))

- La acetona y el metanol se transfirieron a un recipiente adecuado y se añadieron Eudragit® L 100-55 y la forma B de ARN-509. Después de mezclar los ingredientes usando un mezclador adecuado, la mezcla se secó por rociado usando un secador por rociado adecuado, p. ej., un minisecador por rociado Buchi con los siguientes parámetros: velocidad de rociado en el intervalo de 6,4-6,7 gramos/minutos, temperatura de salida en el intervalo de 49 °C-50 °C y temperatura del condensador en el intervalo de -18 °C a -22 °C. El producto deshidratación por pulverización (SDP, por sus siglas en inglés) se secó en un secador adecuado, p. ej., un secador de bandejas usando vacío, flujo de nitrógeno y una temperatura de secado de 25 °C.

Ejemplo 3.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2

	Polvo deshidratación por pulverización de 3.1 (SDP)	180,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	472,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

	Polvo deshidratación por pulverización de 3.1 (SDP)	360,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	18,2 mg
	Croscarmelosa sódica	70,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	944,8 mg

	Estearato de magnesio	7,0 mg
--	-----------------------	--------

(cantidades para 1 comprimido)

El SDP, la parte (3555/4724) de la celulosa microcristalina silicificada, la parte (10/13) de la sílice coloidal anhidra y la parte (1/2) de la croscarmelosa sódica se tamizaron y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea utilizando un mezclador adecuado. Se elaboró un granulado seco usando una técnica de compactación adecuada. El resto de la celulosa microcristalina silicificada (1169/4724), la sílice coloidal anhidra (3/13) y la croscarmelosa sódica (1/2) se tamizaron y se añadieron al granulado seco y se mezclaron adicionalmente usando un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente usando un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos excéntrica.

Ejemplo 4.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 por extrusión por fusión en caliente (HME)

	ARN-509	333,33 mg
	Eudragit® L 100-55	666,67 mg

(las cantidades informadas corresponden a 1 g de producto HME)

Se mezclaron Eudragit® L 100-55 y ARN-509 Forma B en un recipiente adecuado utilizando un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en una extrusora Haake, modo de lavado, temperatura máxima 190 °C, velocidad del tornillo 30 rpm. El extruido por fusión en caliente se recogió y se molvió en un molino adecuado. El extruido por fusión en caliente molido se tamizó usando un tamiz adecuado (250 µm).

Ejemplo 4.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 (HME)

5	Polvo HME de 4.	180,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
10	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	472,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

15 (cantidades para 1 comprimido)

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica y la sílice coloidal anhidra se tamizaron y se mezclaron con el extruido por fusión en caliente hasta obtener una mezcla homogénea usando un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente usando un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos excéntrica.

20 Ejemplo 5

25 Estudio de biodisponibilidad

30 Sistema de ensayo

35 Especie: Perros Marshall Beagle

40 Proveedor: Marshall Farms, Italia/EE. UU.

45 Sexo y edad: macho ($n = 12$), aproximadamente de 1-7 años

50 Pesos corporales: 8-13 k al inicio de la fase experimental

55 Alimentación y suministro de agua:

60 Acceso continuo al agua

65 Dosisificación: en ayunas durante unas 21 horas antes de la dosificación hasta ± 2 horas después de la dosificación. Posteriormente, los perros tuvieron libre acceso a la comida hasta última hora de la tarde.

70 Compuesto de ensayo y formulaciones

75 Formulación 1: Comprimido de 60 mg que contiene ARN-509- Eudragit® L 100-55 relación 1/2 SDP

80 Formulación 2: Comprimido de 60 mg que contiene ARN-509- Eudragit® L 100-55 relación 1/2 HME

85 Formulación 3: una solución no acuosa a base de lípidos rellenada en cápsulas de gelatina blanda, cada una de las cuales contiene 30 mg de ARN-509

90 Toma de muestras de sangre y preparación de plasma

95 Se tomaron muestras de sangre (2 ml en EDTA) de una vena yugular. Una hora después del muestreo, las muestras de sangre se centrifugaron y 2 horas después del inicio de la centrifugación, el plasma se almacenó en el congelador.

100 Administración de dosis

Día de la dosificación	Formulación	Vía	Dosis (mg/perro)	Comprimido (piezas)	Número de perros
Día 0	Formulación 1	PO (alimentación por sonda)	60	1	n=4
	Formulación 2	PO (alimentación por sonda)	60	1	n=4
	Formulación 3	PO (alimentación por sonda)	60	2	n=4

Bioanálisis

Todas las muestras del estudio se analizaron usando un método LC-MS/MS calificado. Las muestras se sometieron a una limpieza selectiva de muestras, seguida de HPLC-MS/MS.

La separación por HPLC se realizó usando cromatografía líquida de fase inversa no quiral. El análisis posterior por MS/MS se realizó usando espectrometría de masas de triple cuadrupolo en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM, por sus siglas en inglés), optimizado para el compuesto. Las muestras se cuantificaron frente a las curvas de calibración preparadas para cubrir el intervalo de concentración de las muestras de estudio. Las curvas se prepararon en la misma matriz que las muestras de estudio. Para cada lote analítico, se analizaron muestras de control de calidad independientes, preparadas en la misma matriz que las muestras, junto con las muestras de estudio y la curva de calibración. Todos los lotes analíticos se aceptaron basados en la curva de calibración y los criterios de aceptación del control de calidad, según las directrices actuales de la FDA.

15 Análisis de datos

Los perfiles individuales de concentración plasmática y tiempo se sometieron a un análisis farmacocinético usando el software Phoenix validado. Se usó un análisis no compartimental usando la regla trapezoidal lineal ascendente/log descendente para todos los datos.

20 Resultados

Los valores medios de $C_{\text{máx.}}$, $T_{\text{máx.}}$, AUC y $F_{\text{rel.}}$ del ARN-509 en perros beagle machos después de la administración oral única de las 3 formulaciones se presentan a continuación:

Formulación	1	2	3
$C_{\text{máx.}}$ (ng/ml)	4210	2860	4110
$T_{\text{máx.}}$ (h)	1-2	0,5-24	1-2
$AUC_{\text{último}}$ (ng.h/ml) ¹⁾	190000	149000	157000
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	105000 ²⁾	94600 ²⁾	167000
$F_{\text{rel.}}$ (relación $AUC_{\text{último}}$)	121 %	95 %	

¹⁾ $T_{\text{último}}$ en la mayoría de los animales fue de 168 h; ²⁾ n=2

Formulación 1: Eudragit® L 100-55 relación 1/2 (SDP)

40 Formulación 2: Eudragit® L 100-55 relación 1/2 (HME)

Formulación 3: cápsula de referencia de gelatina blanda

45 Ejemplo 6: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 (SDP)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanol ^a	9500,00 mg
Diclorometano ^a	9500,00 mg

^a Eliminado durante el procesamiento

55 (las cantidades informadas corresponden a 1 g de SDP (producto deshidratación por pulverización))

El diclorometano y el metanol se transfirieron a un recipiente adecuado y se inició la agitación continua, se añadió la forma B de ARN-509 a la mezcla de disolventes y se agitó hasta que se disolvió. Se añadió Eudragit® L 100-55 a la solución y se agitó durante la noche. Se obtuvo una solución transparente. La solución se filtró en línea a través de un filtro GRID. La solución se secó por rociado utilizando un secador por rociado adecuado, p. ej., Niro A/S PSD3 con una boquilla de alta presión con los siguientes parámetros: flujo de alimentación de 75 kg/hora, temperatura de salida de 40 °C y temperatura del condensador de -8 °C.

65 El producto deshidratación por pulverización (SDP) se secó en un secador adecuado, p. ej., un secador de bandejas utilizando vacío, flujo de nitrógeno y una temperatura de secado de 50 °C.

Pruebas de estabilidad realizadas en polvo deshidratación por pulverización

Las siguientes pruebas de estabilidad se realizaron en el polvo del ejemplo 6 envasado en bolsas de LDPE/Alu.

5 1. Prueba de apariencia

Se realizó un examen visual en los comprimidos almacenados en diferentes condiciones de almacenamiento como se indica en la tabla a continuación.

10 Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

2. Contenido de agua

15 El contenido de agua se determinó mediante una determinación coulométrica vaporizada de Karl Fischer según la USP/Ph. Eur.

El polvo se almacenó como se indica en la tabla a continuación.

20 Se pesaron con precisión aproximadamente 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) de la muestra en un vial y el vial se cerró herméticamente de forma segura.

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

25 Se usó la siguiente instrumentación, reactivos y soluciones y parámetros.

Instrumentación

Coulómetro: Coulómetro Metrohm de 831 KF

30 Horno: Procesador de muestra de horno Metrohm 774

Electrodo generador: Electrodo con diafragma Metrohm 6.0344.100

35 Electrodo indicador: Electrodo de doble hilo PT Metrohm 6.0341.100

Reactivos y soluciones

Solución de ánodo: Horno Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

40 Solución catódica: Hydranal Coulomat CG (Fluka 34840)

Normativa sobre el agua: Normativa de agua Hidranal 1.00 (Fluka 34828)

Parámetros del horno

45 Gas portador: N₂

Caudal:

50 Punto de referencia 60 ml/min

Valor de lectura mínimo 20 ml/min

Temperatura del horno: 120 °C

55 Parámetros del coulómetro

Parámetros de valoración

60 Tiempo adicional: 60 s

Corrección de desplazamiento: Auto

65 Condiciones de inicio

Pausa: 60 s

- Desplazamiento inicial: máximo 12 µg/min
- Cond. de tiempo. OK: 10 s
- 5 Parámetros de parada
- Desplazamiento rel.: 5 µg/min
- 10 Pueden usarse parámetros de coulómetro alternativos siempre que se cumplan los requisitos de idoneidad del sistema.
3. Prueba de pXRD para la detección del ARN-509 cristalino
- 15 La estabilidad física del polvo almacenado en diferentes condiciones de almacenamiento se siguió utilizando difracción de rayos X del polvo. El patrón de XRD del polvo se comparó con el patrón de XRD del polvo correspondiente medido en el tiempo cero (producto amorfo).
- El polvo se llevó al portamuestras de fondo cero. Se realizó una medición con rayos X de la muestra.
- 20 Los resultados se muestran en la tabla a continuación.
- Se usaron la siguiente instrumentación y parámetros.
- Instrumentación
- 25 Difractómetro X'Pert PRO MPD pananalítico PW3050/60
- Tubo de rayos X Cu LFF PW3373/10
- 30 Detector: X'Celerator
- Paso de muestra: centrifugador
- Portamuestras: portamuestras de fondo cero
- 35 Ajustes del instrumento
- Tiempo de revolución del centrifugador: 1 rps
- 40 Tensión del generador: 45 kV
- Corriente del generador: 40 mA
- Componentes ópticos en la trayectoria del haz de rayos X
- 45 Trayectoria del haz incidente:
- Ranura de divergencia programable: longitud irradiada 15 mm
- 50 Apertura Soller: 0,04 rad
- Máscara de haz: 15 mm
- Ranura antidispersión: 1°
- 55 Cuchilla de haz +
- Trayectoria del haz difractado:
- 60 Ranura antidispersión programable: 1°
- Apertura Soller: 0,04 rad
- Filtro: Ni
- 65 Parámetros del instrumento

Geometría: Bragg-Brentano

Radiación: CuK α

5

Tamaño de escala: 0,02°

Rango de escaneo: de 3° 2θ a 50° 2θ

10 Tiempo de conteo por paso: 60 segundos

Tabla a: Condiciones de ensayo y resultados para el polvo almacenado en bolsas de LDPE/Alu: resultados de apariencia y contenido del agua y de cristalinidad

15	Parámetro	Apariencia ^a	Contenido de agua (%)	Cristalinidad	
20	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual		
	Inicial	Apto	0,3	Producto amorfo	
	30 °C/75 % de HR	6	Apto	1,1	Producto amorfo

^a Aprobado: Polvo de color blanco a amarillo claro, fino a granulado

25 En cuanto a la apariencia, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del polvo intermedio del producto farmacéutico en las diferentes condiciones de almacenamiento.

En cuanto al contenido de agua, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del polvo intermedio del producto farmacéutico en las diferentes condiciones de almacenamiento.

30 En cuanto a cristalinidad, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacéutico en las diferentes condiciones de almacenamiento.

4. Ensayo de pureza cromatográfica del ARN-509

35 La concentración del ARN-509 y sus productos de degradación en el polvo almacenado en diferentes condiciones de almacenamiento se determinó mediante UHPLC de fase inversa en gradiente con detección UV.

Los polvos se almacenaron como se indica en la tabla b a continuación.

40 Se pesaron con precisión 180,00 mg de polvo en un matraz aforado de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 125 ml de acetonitrilo mediante un cilindro graduado y el conjunto se agitó mecánicamente durante 30 minutos y se diluyó hasta su volumen con agua hasta aproximadamente 1 cm por debajo del marcador. El conjunto se sacudió vigorosamente a mano. Se dejó que la solución de la muestra se equilibrara a temperatura ambiente y se diluyó en 45 volumen con agua. Justo antes de la filtración, el matraz volumétrico se sacudió vigorosamente a mano. La solución de muestra se filtró a través de un filtro de 0,2 µm resistente a productos químicos. El primer filtrado de 3 ml se desechó en un recipiente de residuos, no se devolvió al matraz volumétrico.

50 La solución de muestra es estable durante 4 días, si se almacena en el refrigerador, protegida de la luz (armario cerrado).

Los resultados se muestran en la tabla b a continuación.

55 Se usaron las siguientes soluciones, instrumentación y parámetros.

Fases móviles

Fase A móvil

60 10 mM NH₄Ac + 0,1 % de TFA/acetonitrilo (90/10, v/v).

Fase B móvil

Acetonitrilo

65 Condiciones de la UHPLC para la identificación, el ensayo y la pureza cromatográfica

Columna: Acquity BEH C18, 150 mm de longitud x 2,1 mm i.d., 1,7 µm de tamaño de partícula

5 Temperatura de columna: 45 °C

Temperatura del muestreador automático: 5 °C

Caudal: 0,40 ml/min

10 Detección: UV

Longitud de onda: 268 nm

15 Volumen de inyección: 3 µl

15 Tiempo de recopilación de datos: 35 minutos

Tiempo de ejecución del análisis: 40 minutos

20 Se programó un gradiente lineal como se muestra en la tabla a continuación.

Programa de gradiente lineal

	Tiempo (min)	A (% en vol)	B (% en vol)
25	0	100	0
	35	30	70
30	36	100	0
	40	100	0

35 Tabla b: Condiciones de ensayo y resultados para el polvo almacenado en bolsas de LDPE/Alu: resultados del ensayo y de productos de degradación

	Parámetro	Ensayo (%)	Productos de degradación (%)
40	Condición de almacenamiento	ARN-509	Productos de degradación totales (suma de todos los productos de degradación ≥ 0,05 % (los totales se calculan sobre la base de resultados no redondeados)
	Inicial	102,3	0,11
30 °C/75 % de HR	6	101,7	0,12

45 No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento de los polvos intermedios del producto farmacéutico en las diferentes condiciones de almacenamiento.

5. Actividad del agua

50 La actividad del agua se determinó con un medidor _w de Novasina.

Los resultados se muestran en la tabla c a continuación.

55 Tabla c: Condiciones de ensayo y resultados para el polvo: resultados de actividad del agua

	Parámetro	Actividad del agua
60	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)
	Inicial	0,13

Pruebas de estabilidad realizadas en comprimidos recubiertos preparados a partir de polvo deshidratación por pulverización

65 Los siguientes comprimidos se prepararon a partir del polvo del ejemplo 6 análogo al ejemplo 3.2.

	Polvo deshidratación por pulverización (SDP)	180 mg
5	Sílice coloidal anhidra	7 mg
	Croscarmelosa sódica	17,5 mg
	Celulosa microcristalina	355,5 mg
	Sílice coloidal anhidra	2,1 mg
10	Croscarmelosa sódica	17,5 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	116,9 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

15 (cantidades para 1 comprimido)

Los comprimidos se recubrieron con OPADRY II 85F210036 verde.

20	Comprimidos de ARN-509 (60 mg)	600,18 g
	Opadry II 85F210036 verde	22,53 g
	Agua purificada ^a	89,97 g

^a Eliminado durante el procesamiento

25 por lote de 857 comprimidos

30 El agua purificada se transfirió a un recipiente adecuado. Se añadió el polvo de recubrimiento y se mezcló con un mezclador adecuado. Los comprimidos centrales se recubrieron con una película con la suspensión de recubrimiento usando un recubridor adecuado.

35 Las pruebas de estabilidad se realizaron en los comprimidos anteriores almacenados en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice).

40 1. Prueba de apariencia

45 Se realizó un examen visual en los comprimidos almacenados en diferentes condiciones de almacenamiento como se indica en la tabla 1 a continuación.

50 Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

55 2. Contenido de agua

45 El contenido de agua se determinó mediante una determinación coulométrica vaporizada de Karl Fischer según la USP/Ph. Eur.

55 Los comprimidos se almacenaron como se indica en la tabla 1 a continuación.

50 Los comprimidos se molieron usando un molino mezclador Retsch. Inmediatamente después de la molienda, se pesaron con precisión aproximadamente 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) de la muestra en un vial y el vial se engarzó de modo seguro.

55 Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

55 Se usó la siguiente instrumentación, reactivos y soluciones y parámetros.

Instrumentación

60 Coulómetro: Coulómetro Metrohm de 831 KF

Horno: Procesador de muestra de horno Metrohm 774

Electrodo generador: Electrodo con diafragma Metrohm 6.0344.100

65 Electrodo indicador: Electrodo de doble hilo PT Metrohm 6.0341.100

Reactivos y soluciones

Solución de ánodo: Horno Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

5 Solución catódica: Hydranal Coulomat CG (Fluka 34840)

Normativa sobre el agua: Normativa de agua Hidranal 1.00 (Fluka 34828)

Parámetros del horno

10 Gas portador: N₂

Caudal: Punto

15 de referencia 60 ml/min

Valor de lectura mínimo 20 ml/min

20 Temperatura del horno: 120 °C

Parámetros del coulómetro

Parámetros de valoración

25 Tiempo adicional: 60 s

Corrección de desplazamiento: Auto

Condiciones de inicio

30 Pausa: 60 s

Desplazamiento inicial: máximo 12 µg/min

35 Cond. de tiempo. OK: 10 s

Parámetros de parada

40 Desplazamiento rel.: 5 µg/min

45 Pueden usarse parámetros de coulómetro alternativos siempre que se cumplan los requisitos de idoneidad del sistema.

Tabla 1: Condiciones de ensayo y resultados para los comprimidos almacenados en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice): resultados de apariencia y contenido del agua

Parámetro		Apariencia ^a	Contenido de agua (%)
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual	
	Inicial	Apto	3,4
-20 °C	1	Apto	2,6
5 °C	3	Apto	3,5
	6	Apto	2,4
25 °C/60 % de HR	6	Apto	2,5
30 °C/75 % de HR	1	Apto	2,7
	3	Apto	3,6
	6	Apto	2,8
40 °C/75 % de HR	1	Apto	2,6
	3	Apto	3,5
	6	Apto	3,4

Parámetro		Apariencia ^a	Contenido de agua (%)
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual	
50 °C	1	Apto	2,3
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual	
	3	Apto	3,0
Luz ICH		Apto	2,7

^a Aprobado: Comprimido oblongo de color verdoso
Luz ICH: energía UV cercana integrada no menor de 200 W·h/m², iluminación general no menor de 1200 kluxh

En cuanto a la apariencia, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacéutico en las diferentes condiciones de almacenamiento.

3. Prueba de pXRD para la detección del ARN-509 cristalino

La estabilidad física de diferentes comprimidos almacenados en diferentes condiciones de almacenamiento se siguió utilizando difracción de rayos X en polvo. El patrón de XRD de los comprimidos se comparó con el patrón de XRD de los comprimidos correspondientes en el tiempo cero (producto amorfo).

Un comprimido se molvió suavemente hasta obtener un polvo fino usando un mortero. El polvo se cargó en el portamuestras de 16 mm usando la técnica de carga posterior. Se realizó una medición con rayos X de la muestra.

Los resultados se muestran en la tabla 2 a continuación.

Se usaron la siguiente instrumentación y parámetros.

Instrumentación

Difractómetro Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo de rayos X Cu LFF PW3373/10

Detector: X'Celerator

Paso de muestra: centrifugador

Portamuestra: diámetro de cavidad 16 mm, profundidad de cavidad 2,5 mm

Ajustes del instrumento

Tiempo de revolución del centrifugador: 1 rps

Tensión del generador: 45 kV

Corriente del generador: 40 mA

Componentes ópticos en la trayectoria del haz de rayos X

Trayectoria del haz incidente:

Ranura de divergencia programable: longitud irradiada 10 mm

Apertura Soller: 0,04 rad

Máscara de haz: 10 mm

Ranura antidispersión: 1°

Cuchilla de haz +

Trayectoria del haz difractado:

Ranura antidispersión programable: 1°

Apertura Soller: 0,04 rad

Filtro: Ni

5

Parámetros del instrumento

Geometría: Bragg-Brentano

10 Radiación: CuK α

Tamaño de escala: 0,02°

15 Rango de escaneo: de 3° 2θ a 50° 2θ

15 Tiempo de conteo por paso: 100 segundos

20 Tabla 2: Condiciones de ensayo y resultados para los comprimidos almacenados en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice): resultados de cristalinidad

Parámetro	Cristalinidad	
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	
25 Inicial		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
-20 °C 1		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
5 °C 3		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
30 6		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
25 °C/60 % de HR 6		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
30 °C/75 % de HR 1		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
35 3		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
	6	Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
40 40 °C/75 % de HR 1		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
	3	Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
	6	Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
45 50 °C 1		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
	3	Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
Luz ICH		Sustancia farmacológica amorfa en un producto farmacológico
Luz ICH: energía UV cercana integrada no menor de 200 W·h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux·h		

50 No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del medicamento en las diferentes condiciones de almacenamiento.

4. Ensayo de pureza cromatográfica del ARN-509

55 La concentración de ARN-509 y sus productos de degradación en los comprimidos almacenados en diferentes condiciones de almacenamiento se determinó mediante UHPLC de fase inversa en gradiente con detección UV.

Los comprimidos se almacenaron como se indica en la tabla 3 a continuación.

60 Se pesaron con precisión cinco comprimidos. Se determinó el peso medio del comprimido. Los comprimidos se molieron hasta obtener un polvo fino. Se pesó con precisión una cantidad de polvo homogeneizado equivalente al peso medio del comprimido en un matraz volumétrico de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 125 ml de acetonitrilo mediante un cilindro graduado y el conjunto se agitó mecánicamente durante 30 minutos y se diluyó hasta su volumen con agua hasta aproximadamente 1 cm por debajo del marcador. El conjunto se sacudió vigorosamente a mano. Se dejó que la solución de la muestra se equilibrara a temperatura ambiente y se diluyó en volumen con agua. Justo antes de la filtración, el matraz volumétrico se sacudió vigorosamente a mano. La solución de muestra se filtró a través de

un filtro de 0,2 µm resistente a productos químicos. El primer filtrado de 3 ml se desechó en un recipiente de residuos, no se devolvió al matraz volumétrico.

5 La solución de muestra es estable durante 4 días, si se almacena en el refrigerador, protegida de la luz (armario cerrado).

Los resultados se muestran en la tabla 3 a continuación.

10 Se usaron las siguientes soluciones, instrumentación y parámetros.

10 Fases móviles

Fase A móvil

15 10 mM de NH₄Ac (acetato de amonio acuoso) + 0,1 % de TFA (ácido trifluoroacético)/acetonitrilo (90/10, v/v).

Fase B móvil

20 Acetonitrilo

20 Condiciones de la UHPLC para la identificación, el ensayo y la pureza cromatográfica

Columna: Acquity BEH C18, 150 mm de longitud x 2,1 mm i.d., 1,7 µm de tamaño de partícula

25 Temperatura de columna: 45 °C

Temperatura del muestrador automático: 5 °C

30 Caudal: 0,40 ml/min

30 Detección: UV

Longitud de onda: 268 nm

35 Volumen de inyección: 3 µl

Tiempo de recopilación de datos: 35 minutos

40 Tiempo de ejecución del análisis: 40 minutos

40 Se programó un gradiente lineal como se muestra en la tabla a continuación.

Programa de gradiente lineal

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

55 Tabla 3: Condiciones de ensayo y resultados para los comprimidos almacenados en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice): resultados del ensayo y de productos de degradación

Parámetro	Ensayo (%)	Productos de degradación (%)
Condición de almacenamiento	ARN-509	Productos de degradación totales (suma de todos los productos de degradación ≥ 0,05 % (los totales se calculan sobre la base de resultados no redondeados)
Tiempo de almacenamiento (meses)		
Inicial	99,1	0,11
-20 °C	1	0,07
5 °C	3	0,12

Parámetro		Ensayo (%)	Productos de degradación (%)
5	6	100,7	0,11
25 °C/60 % de HR	6	101,0	0,11
30 °C/75 % de HR	1	100,8	0,11
	3	99,4	0,12
10	6	99,4	0,07
40 °C/75 % de HR	1	98,2	0,06
	3	99,4	0,12
15	6	99,4	0,07
50 °C	1	100,0	0,11
	3	99,3	0,12
20	Luz ICH	98,5	0,11
	Luz ICH: energía UV cercana integrada no menor de 200 W·h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux·h		

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del medicamento en las diferentes condiciones de almacenamiento.

25 5.Dissolution

La prueba de disolución se realizó usando un aparato de paleta (USP tipo 2, Ph. Eur., JP.) a 75 rpm en 900 ml de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB, por sus siglas en inglés) al 0,5 % (p/v) en 0,05 M de regulador de fosfato de sodio, pH 4,5.

30 Las muestras se tomaron con agujas de muestra Distek® con alojamiento sólido y las muestras se filtraron con filtros de membrana Whatman®Spartan® 0.45 µm RC (celulosa regenerada) de 30 mm de diámetro.

35 La determinación de la cantidad de ARN-509 presente en las muestras de disolución se basó en un método de cromatografía líquida isocrática de ultra alta resolución (UHPLC, por sus siglas en inglés) con detección UV.

40 La prueba se realizó en comprimidos almacenados en diferentes condiciones de almacenamiento como se indica en la tabla 4 a continuación.

45 Se usó la siguiente instrumentación, reactivos y soluciones y parámetros.

Instrumentación

45 Instrumento de disolución: Aparato de paleta (USP tipo 2, Ph. Eur., JP).

Instrumento UHPLC: Detector UV de Waters Acuity H-Class.

Sistema de adquisición de datos: Waters Empower.

50 Balanza analítica: Sensible a 0,01 g.

Balanza analítica: Sensible a 0,01 mg.

55 Medidor de pH: Sensible a 0,01 unidades de pH.

Termómetro: Sensible a 0,1 °C.

Reactivos y soluciones

60 Reactivos

Bromuro de cetrimonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de hexadecetrimetilamonio, (CTAB): análisis profesional, 99,0 % de pureza. Fosfato de sodio monobásico monohidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$): Grado ACS.

65 Acetato de amonio: Grado HPLC, 99 % de pureza.

- Acetonitrilo: Grado HPLC.
- 5 Fase móvil
Fase Móvil A: 10 mM de acetato de amonio
- 10 **Fase B móvil:** Acetonitrilo
- 15 **PROCEDIMIENTO**
- Parámetros de disolución
- 15 Aparato: Aparato de paleta (USP tipo 2, Ph.Eur, JP.).
- 15 Recipientes: Vaso de 1 litro.
- Velocidad de rotación: 75 rpm.
- 20 Medio de disolución: CTAB al 0,5 % (p/v) en 0,05 M de regulador de fosfato, pH 4,5.
- Volumen del medio: 900 ml.
- 25 Desgasificación media: No es obligatorio.
- 25 Sustitución media: No es obligatorio.
- Temperatura: 37.0 ± 0.5 °C.
- 30 Cesta: No es necesario usar cesta.
- Introducción de muestra: Transfiera 1 comprimido a cada recipiente de disolución.
- 35 Acabado analítico: parámetros de UHPLC
- 35 Condiciones
- Columna: Acuity UHPLC® BEH C18 1.7-μm de tamaño de partícula, 50 ×2,1 mm i.d.
- 40 Temperatura de columna: 45 ± 5 °C.
- Temperatura de la muestra: Ambiente.
- 45 Caudal: 0,6 ml/min.
- Detección: UV a 242 nm.
- Volumen de inyección: 2 μl.
- 50 Modo de elución: Isocrático.
- Fase móvil: 50/50 (v:v), 10 mM de acetato de amonio: Acetonitrilo. Desgasificar utilizando los medios adecuados.
- 55 Tiempo de ejecución (guía): 1,5 minutos.
- 55 Tiempo de retención (guía): Aproximadamente 0,7 minutos para ARN-509
- Disolvente de lavado: Metanol.
- 60 Disolvente de purga: 75/25 (v:v), agua/metanol.
- Velocidad de muestreo: 20 puntos/segundo con filtro constante normal.
- 65 Tabla 4: Condiciones de ensayo y resultados para los comprimidos almacenados en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice): resultados de disolución

Parámetro		Media de disolución (%) (mín.-máx.)						
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
5	Inicial	53 (52-54)	76 (75-76)	87 (86-88)	93 (92-95)	97 (96-99)	99 (98-101)	100 (98-102)
10	-20 °C	1	56 (53-58)	77 (77-78)	87 (86-88)	96 (93-98)	97 (95-98)	99 (96-100)
15	5 °C	3	57 (55-59)	79 (78-79)	88 (87-90)	94 (91-96)	98 (95-99)	100 (97-102)
20		6	54 (53-56)	76 (76-78)	85 (84-86)	90 (89-92)	94 (93-95)	96 (94-97)
25	25 °C/60 % de HR	6	52 (50-55)	75 (73-78)	86 (83-88)	92 (88-94)	96 (93-99)	98 (94-100)
30	30 °C/75 % de HR	1	54 (53-55)	77 (75-78)	87 (86-88)	93 (91-94)	97 (95-99)	99 (97-101)
35		3	56 (55-57)	79 (78-79)	89 (88-90)	94 (94-95)	99 (98-100)	101 (100-102)
40		6	52 (50-54)	74 (73-75)	85 (84-86)	90 (89-91)	95 (94-97)	97 (95-99)
45	40 °C/75 % de HR	1	57 (55-62)	78 (76-78)	88 (86-89)	93 (90-94)	97 (94-100)	99 (95-100)
50		3	51 (50-52)	73 (72-74)	84 (83-86)	90 (89-92)	96 (94-97)	98 (96-100)
55		6	52 (50-53)	74 (74-75)	84 (82-86)	90 (88-92)	95 (93-97)	97 (94-99)
60	50 °C	1	55 (54-55)	77 (75-80)	87 (86-88)	93 (91-95)	97 (95-100)	99 (97-101)
65		3	49 (49-51)	73 (72-74)	84 (83-85)	90 (88-93)	95 (93-98)	97 (94-100)
70	Luz ICH		55 (54-56)	77 (76-78)	87 (86-88)	92 (90-94)	96 (94-99)	98 (96-101)
75	Luz ICH: energía UV cercana integrada no menor de 200 W·h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux·h							

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del medicamento en las diferentes condiciones de almacenamiento.

6. Actividad del agua

La actividad del agua se determinó con un medidor a_w de Novasina.

Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Condiciones de ensayo y resultados para los comprimidos: resultados de actividad del agua

Parámetro	Actividad del agua
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)
	Inicial
	0,51

7. Pureza microbiológica

La pureza microbiológica de los comprimidos se evaluó según USP <61> y <62>, y Ph.Eur.2.6.12 y 2.6.13.

Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Condiciones de ensayo y resultados para los comprimidos del ejemplo 3.3 almacenados en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice): resultados de pureza microbiológica

5	Parámetro		Recuento microbiano aeróbico total (ufc/g)	Recuento total combinado de mohos y levaduras (ufc/g)	Patógenos: E. coli
10	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	USP <61>/ Ph.Eur.2.16.12	USP <61>/ Ph.Eur.2.16.12	USP <62>/ Ph.Eur.2.16.13
10		Inicial	<50	<50	Ausente en 1 g

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del medicamento en las diferentes condiciones de almacenamiento.

15 El experto en la técnica sabe reconocer condiciones, soluciones, reactivos, parámetros e instrumentación equivalentes a los descritos anteriormente. El experto en la técnica sabe reconocer las soluciones de referencia, los métodos de cálculo y las pruebas de idoneidad apropiados.

20

25

30

35

40

45

50

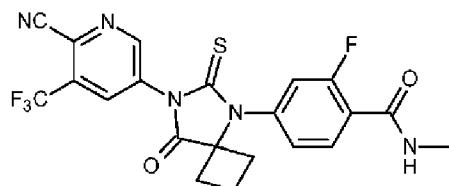
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende



(ARN-509)

y un copolímero de poli(met)acrilato, en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida está en el intervalo de 1:1 a 1:10.

2. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en donde la dispersión consiste en ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato.

- 20 3. La dispersión sólida según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la relación peso-peso del ARN-509: copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida es:

- (a)en el intervalo de 1:1 a 1:3; o:
- (b)en el intervalo de 1:2 a 1:3; o
- (c)1:3.

- 25 4. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ARN-509 está presente en forma amorfía.

- 30 5. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dispersión es una solución sólida.

- 35 6. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el copolímero de poli(met)acrilato es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1.

7. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se puede obtener mediante:

- (a)deshidratación por pulverización; o:
- (b)extrusión por fusión en caliente.

- 40 8. Una partícula que consiste en una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

- 45 9. Una partícula que comprende una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 50 11. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula según las reivindicaciones 8 o 9.

12. La formulación según la reivindicación 10 u 11, en donde la formulación es un comprimido; opcionalmente en donde la formulación es adecuada para la administración oral.

- 55 13. Un proceso para preparar la dispersión sólida según la reivindicación 7(a) que comprende los pasos de mezclar ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato en un disolvente adecuado y secar por rociado dicha mezcla.

- 60 14. El proceso según la reivindicación 13, en donde el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol; opcionalmente en donde la relación peso-peso de diclorometano a metanol en la mezcla es 5:5.

- 65 15. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para su utilización en un método para tratar el cáncer de próstata; opcionalmente en donde el medicamento es para la administración oral.

Figura 1: XRD en polvo. Patrones de difracción de la forma B del ARN-509.

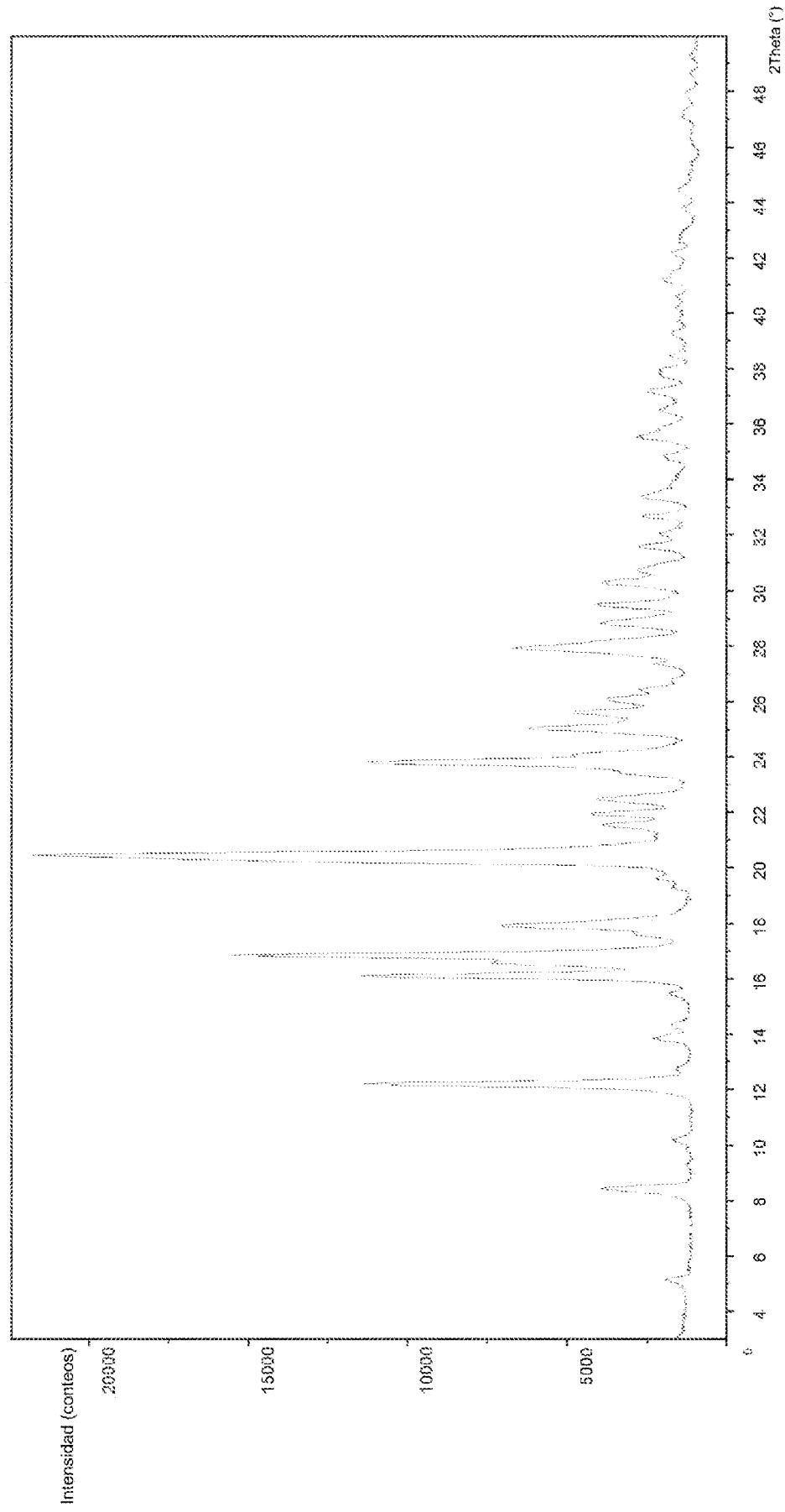


Figura 2: Espectrometría infrarroja (microATR) de la forma B del ARN-509.

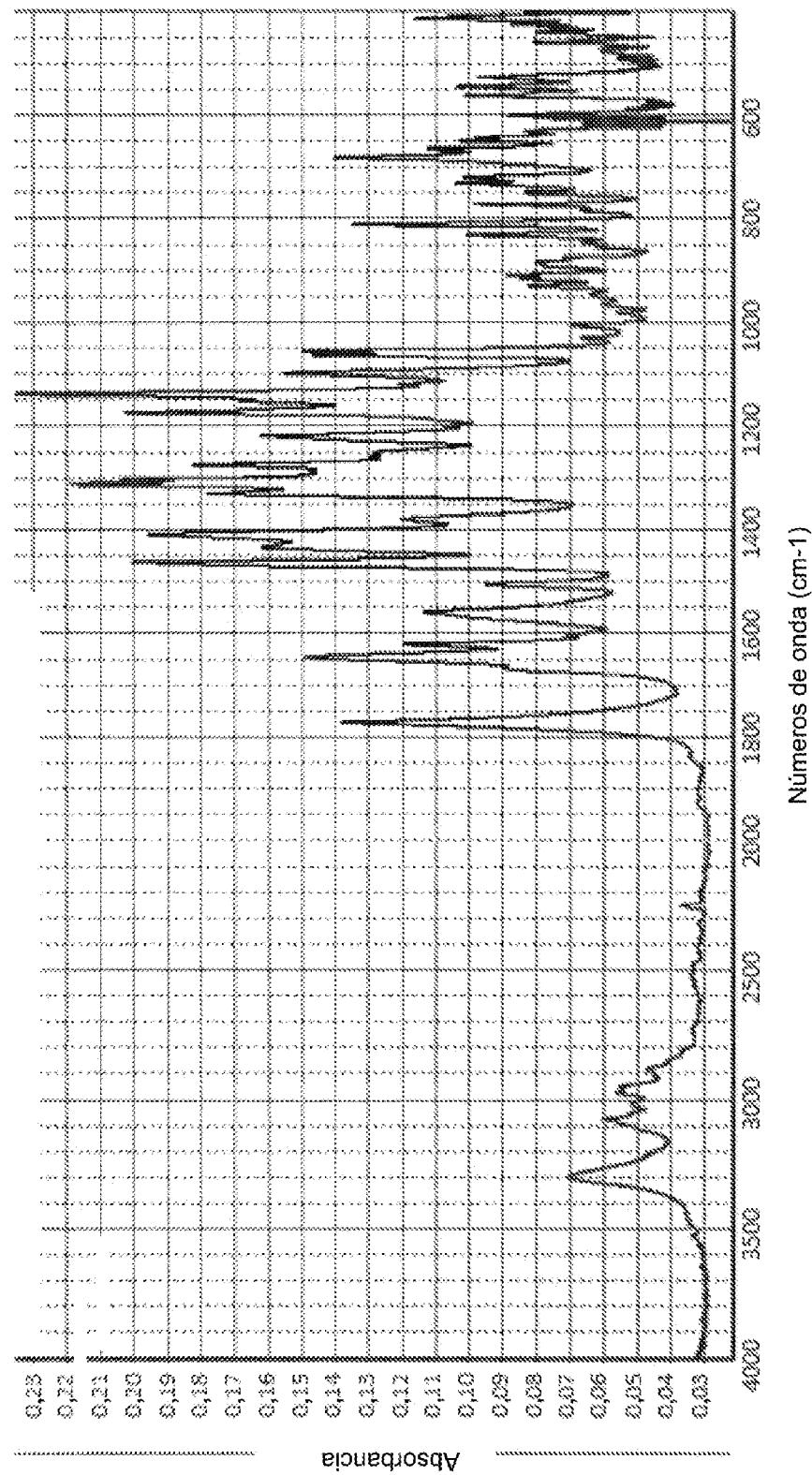


Figura 3: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma B del ARN-509.

