(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106102716 A
(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201580015541.4

(22)申请日 2015.02.04

(30)优先权数据
14154047.6 2014.02.05 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/052311 2015.02.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/118015 EN 2015.08.13

(71)申请人 斯洛文尼亚莱柯制药股份有限公司
地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那

(72)发明人 R·格拉海克 A·莱巴尔
P·德拉克斯勒 B·佩泰克
J·奥帕拉 K·纳沃斯尼科
P·博齐克

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 张建 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

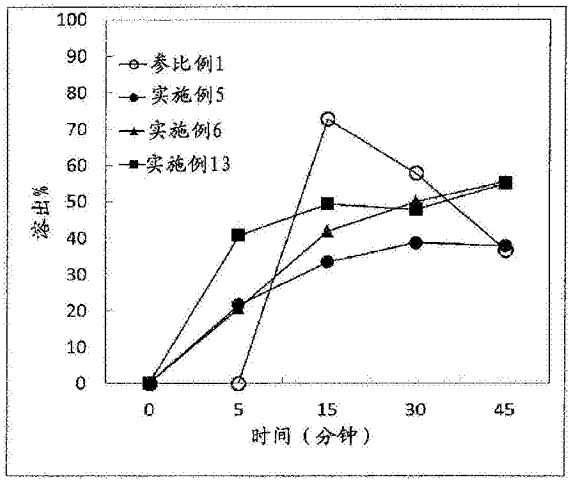
权利要求书2页 说明书24页 附图4页

(54)发明名称

雄激素受体拮抗剂的固体药物组合物

(57)摘要

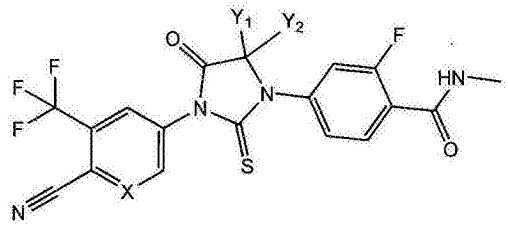
本发明属于制药工业领域，并且涉及包含雄激素受体拮抗剂例如恩扎鲁胺或ARN-509的固体药物组合物及其制备方法。所述固体药物组合物用于治疗前列腺癌。



CN 106102716 A

1.固体药物组合物,包含:

(a)式I的化合物



式1

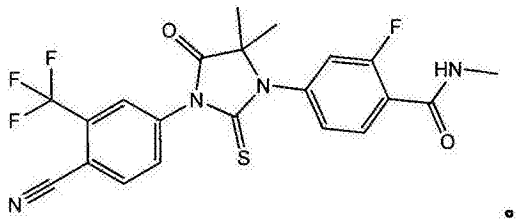
其中X是C或N,且Y_1和Y_2分别表示CH_3,或Y_1和Y_2互连成环丁烷环,

(b)载体,和

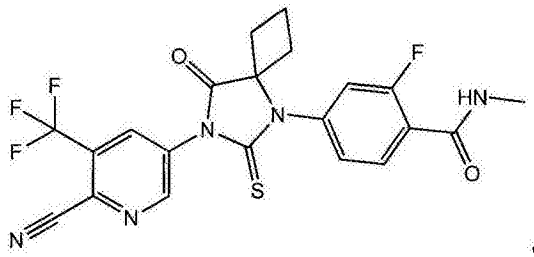
(c)表面活性剂

其中式1的化合物主要是无定形的。

2.根据上述权项中任一项的固体药物组合物,其中式1的化合物是表示为下式的恩扎鲁胺,因此,其中X=C且$Y_1=Y_2=CH_3$:



3.根据上述权项中任一项的固体药物组合物,其中式1的化合物是表示为下式的ARN-509,因此,其中X=N,且Y_1和Y_2互连成环丁烷环:



4.根据上述权利要求任一项的固体药物组合物,其中表面活性剂的量限于表面活性剂与式1的化合物的重量比不高于10:1,优选不高于5:1,更优选不高于2:1。

5.根据上述权利要求任一项的固体药物组合物,在该药物组合物在USP方法2(桨式法)中在禁食态人工肠液(FaSSIF)pH 6.5介质中在45分钟时和100rpm下进行溶出试验时具有不低于(NLT)35%的式1的化合物的溶出度。

6.根据上述权利要求任一项的固体药物组合物,其中式I的化合物在完整组合物中的量大于5%,优选大于10%,更优选大于15%。

7.根据上述权利要求任一项的固体药物组合物,其中所述表面活性剂选自月桂基硫酸钠;具有约2000-10000范围分子量的聚乙二醇;聚山梨醇酯类;脂肪酸酯类,优选丙二醇辛酸酯类;甘油和脂肪酸的酯类,优选油酸甘油酯和辛酸甘油酯;聚乙二醇和脂肪酸的酯类、蓖麻油乙氧基化物。

8.根据上述权利要求任一项的固体药物组合物,其中成分(a)和(b)合并成所述式1的

化合物被吸附在载体表面上的固体吸附物形式。

9.根据权利要求1-7任一项的固体药物组合物，其中成分(a)和(b)合并成所述式1的化合物与聚合物的固体分散体或固体溶液形式。

10.根据权利要求9的固体药物组合物，其中所述固体分散体或固体溶液使用亲水性、水溶性聚合物形成，优选所述聚合物选自亲水性、水溶性纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙烯醇(PVA)。

11.根据上述权利要求任一项的固体药物组合物，其为硬明胶胶囊或片剂的形式，优选薄膜包衣片。

12.用于制备根据权利要求1的固体药物组合物的方法，包含混合所述式1的化合物、所述载体和所述表面活性剂的一个或多个步骤。

13.根据权利要求12的方法，其中混合的一个或多个步骤包含：

a)提供式1的化合物在溶解该化合物的溶剂或溶剂混合物中的溶液，优选使用卤代烷类，特别是二氯甲烷或氯仿；

b)混合a)的溶液与固体吸附物载体，优选包括添加不同的第二溶剂，其具有低于用于步骤a)的溶剂的极性，更优选添加烷；

c)干燥b)的混合物，由此得到所述式1的化合物被吸附在所述吸附物载体表面上的固体吸附物；和

d)任选地进行另外的加工步骤，其选自制粒、压制、压片、制丸和包囊、包衣，如果适合，优选使用另外的赋形剂，

其中在步骤a)-d)的任意一个中添加所述表面活性剂。

14.根据权利要求12的方法，其中混合的一个或多个步骤包含：

a′)提供式1的化合物在溶解该化合物的溶剂或溶剂混合物中的溶液，且添加聚合物，得到还包含该聚合物作为载体的溶液或分散液，其中优选用于步骤a′)的溶剂选自酮类和醇类，更优选丙酮；

b′)任选地混合步骤a′)的溶液或分散液与一种或多种另外的赋形剂；

c)干燥a′)或b′)的混合物，得到包含所述式1的化合物与所述聚合物的固体分散体或固体溶液的组合物；和

d)任选地进行另外的加工步骤，其选自制粒、压制、压片、制丸和包囊、包衣，如果适合，优选使用另外的赋形剂，

其中在步骤a′)-d)的任意一个中添加所述表面活性剂。

15.根据权利要求1-11任一项的固体药物组合物，用于治疗前列腺癌，特别是用于治疗具有转移性去势治疗失败的前列腺癌的男性患者。

雄激素受体拮抗剂的固体药物组合物

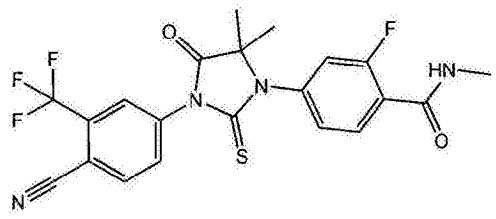
发明领域

[0001] 本发明属于制药工业领域，并且涉及雄激素受体拮抗剂的固体药物组合物及其制备方法。这类固体药物组合物用于治疗前列腺癌。

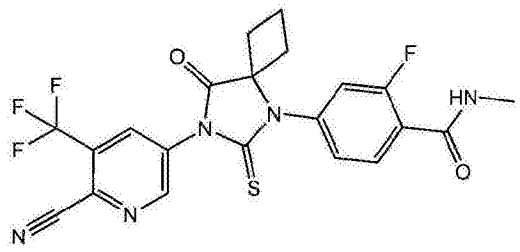
[0002] 背景技术的描述

[0003] 恩扎鲁胺(Enzalutamide)(化学名:4-{3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基}-2-氟-N-甲基苯甲酰胺)和ARN-509(化学名:4-[7-[6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺)是指示用于治疗具有转移性去势治疗失败的前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer)的男性患者的雄激素受体拮抗剂。如下所示的这些API的结构紧密相关：

[0004]



恩扎鲁胺



ARN-509

[0005] 恩扎鲁胺制剂的一般公开内容仅存在于WO2006/124118A1中，该文献在实施例56(恩扎鲁胺，随后称作RD162′)中公开其制备，并且一般性地描述了药物组合物和剂量。

[0006] ARN-509制剂的公开内容再次以一般性的方式存在于WO2007/126765A1中，在该文献的第[0055]段中公开了其制备(ARN-509随后称作A52)。一般性地描述了药物组合物和剂量，包括包含DMSO的液体混悬液形式的示例性口服测试制剂。由于高DMSO含量和不稳定的混悬液，所以这类测试制剂不适合于药物用途。

[0007] WO 2013/184681A1涉及ARN-509的晶型，并且公开了包含纯结晶API的胶囊(43页)。

[0008] 恩扎鲁胺和ARN-509是难溶性的；具体地，它们难溶于无水乙醇，且实际上不溶于pH 1-11的水。它们溶于丙酮和N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。此外，它们是非吸湿性的结晶固体，其在生理学pH范围内保持不电离。它们属于使用生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System)的2类药物。然而，药物的溶解度差代表了溶出瓶颈，由此关键性地影响药物的生物利用度。

[0009] 由于上述溶出度和生物利用度方面的限制，所以目前销售的恩扎鲁胺制剂**(Xtandi®)**包含40mg恩扎鲁胺，为在软胶囊内辛酰己酰聚氧甘油酯类(caprylocaproyl polyoxylglycerides)**(Labrasol®)**、抗氧化剂丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)混合物中的溶液。其它的非活性成分是明胶、山梨醇脱水山梨糖醇溶液、甘油、纯水、二氧化钛和黑色氧化铁。由于所有这些非活性成分存在，所以软胶囊极大(重量1460mg，体积约1.3cm^3)。

[0010] 这类制剂的溶出步骤在体内是完全通过旁路进行的，因为在施用时，恩扎鲁胺已经以溶于辛酰己酰聚氧甘油酯类(Labrasol®)的方式进入胃肠道。

[0011] 推荐剂量是每日给予160mg，1次，这代表了4粒胶囊，其各自包含40mg恩扎鲁胺。患者应当吞咽整个胶囊，不应当在吞咽前咀嚼、溶解或打开，因为如果打开胶囊且液体流出，则恩扎鲁胺自身对于接触该胶囊的患者或其他人而言代表风险。

[0012] Xtandi的患者的依从性由此因众多原因而成为问题。患者必须吞咽多粒相当大尺寸的胶囊，且确保对胶囊无损害，且由此的结果是在它们到达胃肠道之前发生渗漏。这特别地代表了对于患有该疾病和疗法自身存在副作用的患者(主要是中老年患者)是困难的。

[0013] 另一种患者的安全性担忧归因于在目前销售的恩扎鲁胺制剂中表面活性物质的极高含量。摄取每日一次推荐剂量(160mg)导致消化约3600mg辛酰己酰聚氧甘油酯类(Labrasol®)，这超过FDA的Inactive Ingredient Guide的(IIG；2013年10月的情况)70mg/天的每日极限的50倍。此外，Xtandi包含两种抗氧化剂丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)。BHA在一次推荐每日剂量中的量约为3.7mg且明显超过1mg/天的IIG每日极限。BHT在推荐每日剂量中的量约为0.22mg且与软胶囊的0.2mg/天的IIG每日极限相差无几。所有这些成分均占疗法期间患者的巨大生物负荷量，从而累加到疾病和恩扎鲁胺自身副作用的负担中。

[0014] ARN-509是与恩扎鲁胺极为类似的分子。尽管物理特性、例如溶解性与恩扎鲁胺类似，但是首次临床试验启示该分子在相似的每日剂量下有效性高于恩扎鲁胺。

[0015] 因此，对提供恩扎鲁胺和ARN-509和极为相关的雄激素受体拮抗剂的组合物或制剂存在需求，且由此它是本发明的一个目的，该组合物或制剂具有改善的药物属性，包括相对快速的溶出度。应当作为改善的和优选的药物属性实现的另外期望的目的包括如下单独的属性且优选如下的组合属性：

[0016] -除主要得到的快速溶出以外，还确保高生物利用度，更优选进一步在生物相关介质例如人工胃液或人工肠液中获得相对低水平或缓慢的沉淀速率；

[0017] -提供在重量和物理体积方面小的剂型，以易于患者吞咽且接触少量每日推荐剂量单元，优选单一剂量单元，以便提高患者的依从性；

[0018] -对接触剂型的患者或其他人提供保护，以抵抗破碎或其它物理性接触活性成分、例如完整的固体制剂、例如具有固体含量的片剂(优选薄膜包衣片)或胶囊；

[0019] -包含少量表面活性物质、抗氧化剂和其它显著提高进行药物疗法的患者的生物负荷量的成分；

[0020] -化学上稳定。

[0021] 另一个目的在于提供方法，作为该方法，可以通过使用常规的制药技术，以相对低的成本有效地制备这类雄激素受体拮抗剂组合物或制剂，例如，可以单纯地使用混合、制粒、压片、制丸、包囊、包衣等加工。

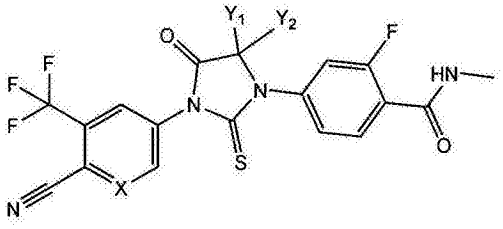
[0022] 这些目的和优选的目的从如下本发明的描述中显而易见，它们能够通过独立权利要求的主题实现。本发明的优选实施方案的一些由从属权利要求的主题定义。

[0023] 发明概述

[0024] 本发明在如下举出的条目中提供了各个方面、主题和优选实施方案，其单独或以组合方式代表了对于解决本发明的目的和其它目的做出的贡献：

[0025] (1)固体药物组合物,包含:

[0026] (a)式I的化合物

[0027] 

式1

[0028] 其中X是C或N,且Y_1和Y_2分别表示CH_3,或Y_1和Y_2互连成环丁烷环,

[0029] (b)载体,和

[0030] (c)表面活性剂

[0031] 其中式1的化合物主要是无定形的。

[0032] (2)根据条目(1)的固体药物组合物,其中表面活性剂的量限于表面活性剂与式1的化合物的重量比不高于10:1,优选不高于5:1,更优选不高于2:1。

[0033] (3)根据条目(1)或(2)的固体药物组合物,其中表面活性剂与式1的化合物的重量比在5:1-1:10、优选3:1-1:5、更优选2:1-1:2的范围。

[0034] (4)根据条目(1)-(3)任一项的固体药物组合物,其中表面活性剂在完整组合物中的量至少为0.5wt.%,条件是满足定义的与式1化合物的重量比。

[0035] (5)根据上述条目任一项的固体药物组合物,在该药物组合物在USP方法2(桨式法)中在禁食态人工肠液(FaSSIF)pH 6.5介质中在45分钟时和100rpm下进行溶出试验时具有不低于(NLT)35%的式1化合物的溶出度。

[0036] (6)根据条目(5)的固体药物组合物,在进行所述FaSSIF溶出试验时具有不低于(NLT)40%的式1化合物的溶出度。

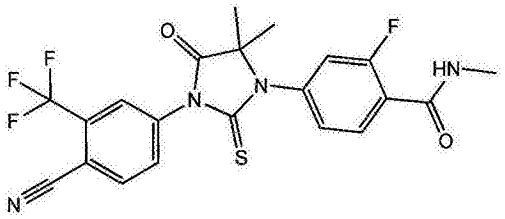
[0037] (7)根据上述权项中任一项的固体药物组合物,其中式1的化合物在完整组合物中的量大于5%、优选大于10%、更优选大于15%。

[0038] (8)根据上述条目任一项的固体药物组合物,其中式1的化合物是基本上无定形的且优选完全无定形的。

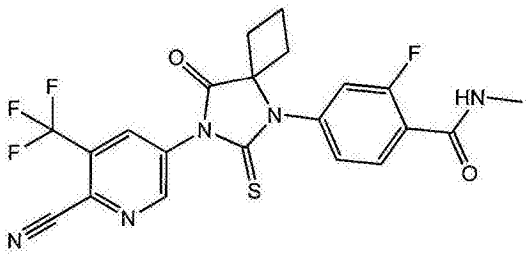
[0039] (9)根据上述条目任一项的固体药物组合物,其中所述表面活性剂选自月桂基硫酸钠;具有约2000-10000范围分子量的聚乙二醇;聚山梨醇酯类;脂肪酸酯类。优选丙二醇辛酸酯类,例如Capmul PG-8、Capryol 90;甘油和脂肪酸的酯类,优选油酸甘油酯类和辛酸甘油酯类(Capmul MCM);聚乙二醇和脂肪酸的酯类、蓖麻油乙氧基化物(甘油聚乙二醇蓖麻油酸酯)。

[0040] (10)根据上述条目任一项的固体药物组合物,其中所述表面活性剂选自月桂基硫酸钠;PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000或PEG 8000,更优选PEG 6000;吐温20或吐温80;和聚乙二醇和脂肪酸的酯类;最优选月桂基硫酸钠。

[0041] (11)根据上述权项中任一项的固体药物组合物,其中式1的化合物是表示为下式的恩扎鲁胺,因此,其中X=C,且$Y_1=Y_2=CH_3$:

[0042] 

[0043] (12)根据上述权项中任一项的固体药物组合物，其中式1的化合物是ARN-509，因此，其中X＝N，且Y_1和Y_2互连成环丁烷环，表示为下式：

[0044] 

[0045] (13)根据上述权项中任一项的固体药物组合物，其中式1的化合物和载体彼此结合，它们之间无分离。

[0046] (14)根据上述条目任一项的固体药物组合物，其中成分(a)和(b)合并成所述式1的化合物吸附在所述载体表面上的固体吸附物。

[0047] (15)根据上述条目任一项的固体药物组合物，其中所述载体是具有至少10m^2/g、更优选至少50m^2/g、更优选至少250m^2/g的BET-表面积的颗粒载体。

[0048] (16)根据上述条目任一项的固体药物组合物，其中所述载体选自硅酸铝(alumosilicate)和二氧化硅，优选自偏硅酸镁铝(magnesium aluminometasilicate)和胶体二氧化硅和多孔二氧化硅，最优选Syloid或微粉硅胶型二氧化硅或Neusilin。

[0049] (17)根据条目(14)-(16)任一项的固体药物组合物，其中式1的化合物在所述吸附物中的量相对于完整的吸附物分别约为2-约35wt.-%，优选约3-约30wt.-%，更优选约5-约25wt.-%，且甚至更优选约10-约20wt.-%重量。

[0050] (18)根据条目(1)-(13)任一项的固体药物组合物，其中成分(a)和(b)合并成所述式1的化合物与聚合物的固体分散体或固体溶液。

[0051] (19)根据条目(18)的固体药物组合物，其中所述聚合物和式1的化合物的固体分散体是基本上均匀的。

[0052] (20)根据条目(18)或(19)的固体药物组合物，其中所述载体由所述聚合物形成。

[0053] (21)根据条目(18)-(20)任一项的固体药物组合物，其中所述固体分散体使用亲水性聚合物形成，优选所述亲水性聚合物是水溶性的，更优选所述亲水性聚合物选自纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙烯醇(PVA)。

[0054] (22)根据条目(18)-(21)任一项的固体药物组合物，其中所述固体分散体使用至少一种聚合物形成，所述聚合物选自羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯酸(PAA)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(环氧乙烷)(PEO)、交聚维酮、醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMC-AS)、聚丙烯酸酯类及其混合物，优选所述至少一种聚合物优选自HPMC、HPMC-AS、HPC、PVP和PVA，特别是HPMC或HPMC-AS。

[0055] (23)根据条目(18)-(22)任一项的固体药物组合物，其中在所述固体分散体中，式

1的化合物和至少一种聚合物的重量比约为5:1-约1:40，优选约4:1-约1:20，更优选约2:1-约1:10。

[0056] (24)根据条目(1)-(13)和(18)-(23)任一项的固体药物组合物，其包含所述式1的化合物与聚合物的固体分散体与至少一种另外的赋形剂。

[0057] (25)根据条目(24)的固体药物组合物，其中形成另一种赋形剂与所述固体分散体的混合物，优选将所述固体分散体涂敷于另一种这类赋形剂上、倾倒在其上、否则就涂布于其上并且混合至形成颗粒。

[0058] (26)根据条目(24)或(25)的固体药物组合物，其中另一种赋形剂选自水不溶性聚合物；无机盐和金属硅酸盐物质，例如硅酸铝，优选偏硅酸铝，更优选偏硅酸镁铝，例如**Neusilin®**；颗粒糖，优选乳糖；纤维素和纤维素衍生物；淀粉；糖醇类；无机氧化物；优选糖类，例如乳糖(一水合物或无水物)；纤维素，例如微晶纤维素，例如**Avicel®**和硅化微晶纤维素，例如**Prosolv®**。

[0059] (27)根据上述条目任一项的固体药物组合物，其中所述表面活性剂和/或所述聚合物是能够抑制式1的化合物沉淀的物质。

[0060] (28)根据上述权项中任一项的固体药物组合物，还包含一种或多种药用赋形剂，其中所述赋形剂选自填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、成膜剂和包衣材料、甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0061] (29)根据上述条目任一项的固体药物组合物，其中全部成分(a)-(c)且优选全部无活性成分最初为固体物质。

[0062] (30)根据上述权项中任一项的固体药物组合物，其具有低于如上述IIG(2013年10月情况)所示的最大每日摄取极限的抗氧化剂含量，优选不含抗氧化剂丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)，更优选不含抗氧化剂。

[0063] (31)根据上述权项中任一项的固体药物组合物，其为硬明胶胶囊或片剂的形式，优选薄膜包衣片。

[0064] (32)根据条目(31)的固体药物组合物，其中所述硬明胶胶囊或所述片剂的一个剂量单元包含10mg-480mg含量的式1的化合物，优选包含40mg或160mg含量的式1的化合物。

[0065] (33)用于制备根据条目1的固体药物组合物的方法，包含混合所述式I的混合物、所述载体和所述表面活性剂的一个或多个步骤。

[0066] (34)根据条目(33)的方法，其中混合的一个或多个步骤包含：

[0067] a)提供式1的化合物在溶解该化合物的溶剂或溶剂混合物中的溶液；

[0068] b)混合a)的溶液与固体吸附物载体；和

[0069] c)干燥b)的混合物，由此得到所述式1的化合物被吸附在所述吸附物载体表面上的固体吸附物；

[0070] d)任选地进行另外的加工步骤，其选自制粒、压制、压片、制丸和包囊，如果适合，优选使用另外的赋形剂，

[0071] 其中在步骤a)-d)的任意一个中添加所述表面活性剂。

[0072] (35)根据条目(34)的方法，其中步骤a)和b)包括将式1的化合物溶于一种或多种第一溶剂，优选卤代烷类，特别是二氯甲烷或氯仿，然后添加所述固体吸附物载体，且然后

任选地添加不同的具有低于第一溶剂极性的第二溶剂，优选烷类，特别是正己烷，然后进行干燥步骤c)。

[0073] (36)根据条目(33)的方法，其中混合的一个或多个步骤包含：

[0074] a′)提供式1的化合物在溶解该化合物的溶剂或溶剂混合物中的溶液，且添加聚合物，得到还包含该聚合物的溶液或分散液；

[0075] b′)任选地混合a′)的溶液或分散液与一种或多种另外的赋形剂；和

[0076] c′)干燥a′或b′)的混合物，得到包含所述式1的化合物与所述聚合物的固体分散体或固体溶液的组合物；

[0077] d)任选地进行另外的加工步骤，其选自制粒、压制、压片、制丸和包囊、包衣，如果适合，优选使用另外的赋形剂，

[0078] 其中在步骤a′)-d)的任意一个中添加所述表面活性剂。

[0079] (37)根据条目(36)的方法，其中用于步骤a′)的溶剂选自酮类和醇类，优选丙酮。

[0080] (38)根据条目(34)一(37)任一项的方法，其中干燥步骤c)通过真空干燥、旋转蒸发、冷冻干燥、流化床干燥、喷雾干燥、托盘干燥、微波干燥或导致溶剂蒸发的其它方法的任意一种进行。

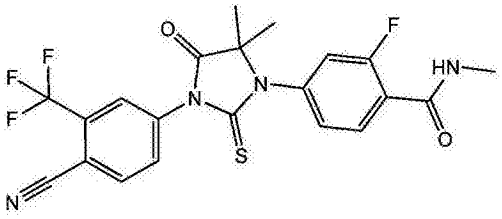
[0081] (39)根据条目(33)-(38)任一项的方法，其中观察到为条目(2)-(4)、(7)-(32)设定的特征或条件的任意一个。

[0082] (40)根据条目(1)-(32)任一项的固体药物组合物，其用于治疗前列腺癌，特别是用于治疗具有转移性去势治疗失败的前列腺癌的男性患者。

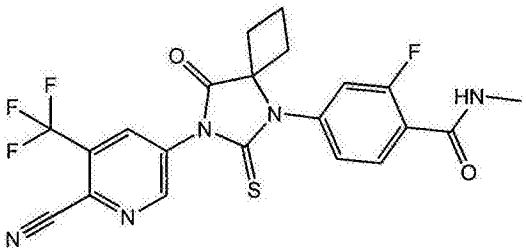
[0083] 定义

[0084] 本文所用的术语"式1的化合物"具体地包括恩扎鲁胺或ARN-509以及极为相关的预期具有相同特性的化合物，包括作为雄激素受体拮抗剂的活性。本说明书中的活性化合物有时也可以共同称作"API"或"API化合物"。

[0085] 优选地，式1的化合物在本文公开的所有方面、实施方案和描述中是指下式表示的恩扎鲁胺(因此，在式1中，X＝C且$Y_1＝Y_2＝CH_3$)：

[0086] 

[0087] 或下式表示的ARN-509(因此，在式1中，X＝N且Y_1和Y_2互连成环丁烷环化合物)：

[0088] 

[0089] 在本发明的上下文中，术语"无定形式1的化合物"、"无定形恩扎鲁胺"或"无定形ARN-509"表示相应的化合物主要以无定形态、优选基本上无定形态存在于组合物或其部分中(即药物组合物、固体分散体或吸附物)。"主要"无定形表示"超过50％"，"基本上"无定形

表示至少90％、优选95％或97％、更优选全部相应的化合物是无定形的。换句话说，“无定形”是指少量且优选基本上无量、更优选不存在值得注意的量的相应化合物的结晶部分，例如，正如在X-射线粉末衍射(XRPD)分析时所测定的。为了评价本发明的完整的最终包含API的组合物是否仅或基本上仅包含无定形API，可以将指定组合物的XRPD图案与安慰剂-组合物、即不含活性API化合物的组合物的XRPD图案比较；如果包含API的组合物和安慰剂组合物彼此在XRPD相当，则API应当仅以无定形形式存在。特别地，首先使用结晶副本形式作为参比、其次使用单独的也作为参比的另一种相关成分(用于固体分散体的吸附物底物或聚合物)、且第三使用所述样品进行XRD测量，且然后比较测量结果。如果样品的测量值和XRPD结果相当于第二种参比，则不存在第一种参比的″结晶″峰，然后证实无定形形式。根据所述样品中″结晶″峰的度/量级确定无定形比。

[0090] 本文所用的术语″表面活性剂″为本领域技术人员通常所理解的含义，即自身可以降低两种液体或液体与固体之间表面张力(或界面张力)的物质。优选地，本文所用的术语″表面活性剂″是指能够作为湿润剂、乳化剂、洗涤剂和分散剂起作用的物质，更优选能够作为湿润剂起作用的物质。作为表面活性剂的一般功能可以典型地预先为本领域技术人员所公知。更具体地，上述举出的所用表面活性剂的能力可以通过式1的化合物在指定组合物或制剂中的溶出度与相同组合物或制剂、但不含表面活性剂在相同确定的条件下比较是否得到增强的简单测量值来测试，所述相同确定的条件例如溶出介质、温度和搅拌条件，例本文优选的USP方法2(桨式法)中在禁食态人工肠液如(FaSSIF)pH 6.5介质在45分钟和100rpm下的溶出试验。本发明所用的适合的、优选的和最优选的表面活性剂在本文的另外部分中进一步描述。

[0091] 本发明含义范围内的“载体”在本文中也可以称作“载体颗粒”或“载体粒子”。在如本文另外部分中进一步描述的具体实施方案中，用于″吸附物″的载体是固体吸附物支持材料，而用于固体溶液或固体分散体的载体是适合的聚合物。作为从三种列举的成分(a)、(b)和(c)定义中自我显而易见理解的，无活性成分(b)和(c)各自分别累加到活性成分(a)中。即所述载体用于本发明，也用于表面活性剂。相应的物质是不同的以便完成其相应的功能。还可以混合另外常用的赋形剂，例如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂等，正如本文另外部分进一步描述的。

[0092] 本文所用的表述“吸附物”特指式1的化合物、特别是恩扎鲁胺或ARN-509是-优选均衡地且优选均匀地-分布于颗粒物质(有时也称作吸附物底物)内和/或外表面。例如，可以通过Raman成像、XPS或ESCA分析底物表面上存在和分布的API。API优选以层形式被吸附在其(外且任选地也在内)表面上；层厚度可以从单层或分子水平的层扩展至nm和μm范围的较大厚度，例如约50μm。这还可以取决于底物的类型。此外，无活性赋形剂、例如表面活性剂和聚合物可以包括在吸附在底物上的API层中，这可以产生相应增加的层厚度。在吸附物的一个优选的实施方案中，API沉积在适合的底物的内和/或外表面上，其中API是其游离形式和/或无API颗粒或API沉淀物在底物上形成。当制备所述吸附物时，其中溶解式1的化合物、特别是恩扎鲁胺或ARN-509、优选完全溶于选择的溶剂或溶剂混合物的溶液被涂布于固体支持物上，且随后典型地通过蒸发除去溶剂或溶剂混合物。将式1的化合物涂布于固体支持物(吸附物载体)的可能性包括将式1的化合物溶于一种或多种第一溶剂，然后添加固体吸附物载体，且然后进行溶剂蒸发/干燥。作为另一种优选的方式，在溶剂蒸发/干燥前，加入

具有极性低于第一溶剂的不同的第二溶剂。在最后举出的优选的实施方案中，改变成极性降低的溶剂系统有效地促使式1的化合物粘附于固体支持物表面。甚至更优选地，缓慢地添加第二溶剂促进吸附过程受控且由此得到无定形形式的高比例的式1的化合物。吸附过程受控还有利式1的化合物在吸附物形式中得到稳定。

[0093] 在本发明的含义范围内，术语“固体分散体”(或“固体溶液”)表示式1的化合物、特别是恩扎鲁胺或ARN-509的状态，其中它的大部分、优选90％、95％或全部存在于固体分散体中的化合物以分子形式分散于作为载体起作用的固体聚合物中，典型地与聚合物基质形成均匀的单相系统。优选将活性化合物在固体分散体或固体溶液中减小至其分子大小或至多nm-大小的API颗粒。在本发明的一个优选的实施方案中，固体分散体是固体溶液。

[0094] 为了表征固体分散体的物理性质，可以使用热分析(例如冷却曲线、融化、热显微镜检查和DTA方法)、x-射线衍射、显微镜法、分光镜法、溶出度和热力学方法等技术。还能够使用上述列出的方法的两种(乃至多种)以便得到固体分散系统的完整图像(如果需要)。

[0095] 在本发明优选实施方案的情况中，其中在另一种赋形剂上携带固体分散体/固体溶液或其与另外的组分/成分混合，上述定义涉及真固体分散体/固体溶液部分；对于表征固体分散体/固体溶液的情况表征而言，可以忽略任选地存在于完整药物组合物中的另外的组分/成分或另外的赋形剂。

[0096] 本发明上下文中的术语“约”或“基本上”表示精确间隔，即本领域技术人员应当理解仍然可以确保所述特征的技术效果。术语″约″典型地表示来自所示数值的偏差为±10％，且优选±5％。

[0097] 发明详述

[0098] 本发明现在通过优选实施方案和实施例更详细地描述，然而，呈现这些实施方案和实施例仅用于示例目的，而不应当被理解为以任何方式限定本发明的范围。

[0099] 本发明克服了销售的填充入胶囊的液体恩扎鲁胺组合物(**Xtandi®**)的现有技术制剂的缺陷，该制剂通过提供药物组合物的完全固体形式而需要大量**labrasol®**或结晶ARN-509-填充剂的胶囊组合物，已知其来自WO 2013/184681 A1，其具有差API水溶性，API化合物、特别是恩扎鲁胺或ARN-509从其中快速溶出或释放，由此确保该生物利用度和有效性，尤其是在入人工胃液或肠液中测试的生物相关介质中。通过能够形成这类固体剂型，但不牺牲溶解性，本发明为接触该剂型的患者或其他人提供了防止破碎或活性成分的其它物理性接触时的渗漏。此外，可能的情况是，如果期望，可以使得式1的化合物、特别是恩扎鲁胺或ARN-509的药物组合物的物理性体积小，以便易于患者吞咽并带来每日推荐剂量的少量单元，优选单一剂量单元，由此提高患者的依从性。甚至更令人惊奇地，在相对于式1的化合物较低含量的表面活性剂比例的情况下可以实现这些优点，由此，例如与已经销售的产品**Xtandi®**相比显著地降低了生物负荷量。此外，甚至可能地，本发明药物组合物的优点可以在没有或降低抗氧化剂含量和/或其它成分下实现，而所述抗氧化剂和/或其它成分可能显著性地提高进行药物疗法的生物负荷量。因此，本发明的固体药物组合物具有改善的总体药物属性。

[0100] 此外，尽管存在牵涉的API化合物的溶解度和稳定性挑战，但是令人惊奇地发现，本发明的药物组合物可以在能够承受的成本下并且以稳定的方式配制，即可以使用常规的

制药技术加工，例如混合、制粒、压片、制丸、包囊、包衣等。

[0101] 特别有益地，本发明的优点可以在相对于式1的化合物相对低比例的表面活性剂的情况下实现，特别是不高于10:1，优选不高于5:1，更优选不高于2:1，例如5:1-1:10、优选3:1-1:5、更优选2:1-1:2的有益范围。作为这种有限的比例且根据的期望的式1的化合物剂量的不同，表面活性剂在完整组合物中的总量可以保持相对低，而可以在至少0.5wt.%的有益范围，同时注意到上述举出的API化合物比例。

[0102] 作为成分(c)的特别适合的表面活性剂可以选自阴离子表面活性剂，优选月桂基硫酸钠；聚乙二醇类(PEGs)，优选具有约2000-10000分子量的那些PEGs，更优选PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000；聚山梨醇酯类，优选吐温20、吐温80或司盘80；脂肪酸酯类，优选丙二醇辛酸酯类，例如Capmul PG-8、Capryol 90；甘油和脂肪酸的酯类，优选油酸甘油酯类和辛酸甘油酯类(Capmul MCM)；聚乙二醇和脂肪酸的酯类，例如Labrasol和Solutol；蓖麻油乙氧基化物(甘油聚乙二醇蓖麻酸酯)，例如克列莫佛EL和克列莫佛RH 40。更优选表面活性剂选自：月桂基硫酸钠；PEG 3350、PEG 4000、PEG 600或PEG 8000，且优选PEG 6000；吐温20或吐温80；和聚乙二醇和脂肪酸的酯类，最优选月桂基硫酸钠和PEG 6000且特别是月桂基硫酸钠。

[0103] 此外，自身是固体物质并且限制表面活性剂的量(尽管自身是液体)的表面活性剂的应用通过促使产生完全干燥的和固体的药物组合物提供了优势。作为适合的，上述举出了自身是固体的表面活性剂月桂基硫酸钠、表面活性剂物质的干燥类型的脂肪酸酯类等。

[0104] 在本发明API化合物、载体和表面活性剂的优选的实施方案中，式1的化合物和载体彼此结合，它们之间不存在分离。这意味着API化合物的无定形相的比例可以增加乃至可以制备并且主要且优选基本上乃至完全保持在无定形相中，这不仅有利于API溶出，而且可以有助于式1的化合物的稳定。此外，在有利于溶出特性的情况下，适当和紧密结合、尤其是如下进一步所述的通过吸附物和固体分散体的实施方案优选可以起作用，即化合物1不以颗粒形式(至少粗颗粒)、不以沉淀形式和/或不以结晶形式(至少基本上)存在于组合物中。

[0105] 已经发现，可以通过以固体吸附物形式合并成分(a)和(b)实现式1的化合物与载体之间的特别有效和有益的结合，其中活性化合物被吸附在载体表面上。更令人惊奇地发现，通过合并所述吸附物与所述表面活性剂可以显著性地促进式1的化合物的溶出，特别是与当将式1的化合物与相同的表面活性剂合并、但不存在于吸附物载体上时得到的非常差的溶出度相比时。

[0106] 因此，吸附物(i)的载体具有可以吸附式1的化合物的外和/或内表面。当最初作为优先选择的多孔时，吸附物载体的孔至少部分通过吸附过程被式1的化合物填充。此外，本发明使用的吸附物中的载体可以在吸附式1的化合物的过程中和之后不改变、至少不必改变其形态，即所述吸附物的物理形状和外部结构相当于、至少基本上相当于单独的底物的物理形状和外部结构。该标准是一种指示，即薄层、甚至是降至单层、而且达到较高的层厚度在底物-外和/或内-表面上形成，这有利于化合物溶出。还可以预示更难以溶解API化合物的粗颗粒、沉淀和/或晶体的情况降至最低限度或不存在。

[0107] 可以根据DIN EN 623-2测定期望的多孔率，其中多孔率优选至少是20％、30％、40％、50％或60％。另外优选的多孔率为10-70％，另外优选20-70％，甚至还优选30-70％或40-70％。本文所用的术语“多孔率”是指开孔的多孔率，其可以使用上述举出的方法测定。

底物的开孔在制备吸附物的过程中典型地易于接近包含API的溶剂。

[0108] 另外优选，所述底物具有高BET-表面积。本领域技术人员分别基于相应底物可以具有的BET-表面积知晓何种BET-表面积是“高的”。例如，BET-表面积至少是10m^2/g，优选至少50m^2/g，更优选至少250m^2/g。可以根据已知方法测定底物的BET-表面积，例如如下论文中所述的方法：J.Am.Chem.Soc.60，309(1938)。另外，具有确定BET-表面的底物可以具有如上述所定义的多孔率。API吸附过程之前和之后的比较中的BET-表面积减小可以预示，底物的表面层可以有效地载有API，且随后其多孔率和比表面积相应地减小。例如，可以通过SEM(放大倍数，例如100倍-10000倍)或Raman成像分析得到的吸附物。

[0109] 用于所述吸附物的载体的材料可以适当地选自颗粒和/或多孔底物无机氧化物和颗粒和/或多孔底物水不溶性聚合物。用于颗粒无机氧化物的物质可以选自SiO_2、TiO_2、ZnO_2、ZnO、Al_2O_3、$CaCO_3$、$Ca_2(PO4)_2$和沸石，优选所述无机氧化物是颗粒SiO_2，更优选胶体或烟雾二氧化硅或多孔二氧化硅。用于适合的载体的商购实例是**Aerosil®**90、130、150、200或380或**Aerosil®**OX 50、EG 50或TT 600(Evonik Degussa GmbH，德国)或Syloid系列，例如，可以使用Syloid 244或Syloid AL-1(Grace Davison，USA)；HDK热解硅胶系列，例如HDK N20(Wacker Chemie AG，德国)；Porasil和Lichrosorp。优选可以使用**Aerosil®**200或Syloid 244，更优选可以使用Syloid AL-1。作为水不溶性聚合物类型的载体，可以举出硅化微晶纤维素，例如得自JRS Pharma的材料，其在商品名**PROSOLV®**SMCC下销售。

[0110] 能够以溶出和/或稳定有益的方式调整API化合物在所述吸附物中的含量。例如，相对于完整吸附物，式1的化合物在所述吸附物中的适合用量在约2-约35wt.-%，优选约3-约30wt.-%，更优选约5-约25wt.-%，且甚至更优选约10-约20wt.-%，分别以％重量计。

[0111] 根据本发明的另一个优选的实施方案，其单独使用或于本文所述的另外的实施方案联用，所述固体药物组合物包含式I的化合物，特别是恩扎鲁胺或ARN-509，特别是含有聚合物的固体分散体形式。用于所述固体分散体的聚合物适当地选自亲水性聚合物，优选水溶性聚合物。优选的聚合物是这样一种聚合物，其使得式1的化合物主要、优选基本上且最优选完全以无定形形式存在于固体药物组合物中并且有益地以这种形式保持长时。因此，所述固体分散体可以使用至少一种聚合物形成，所述聚合物选自羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯酸(PAA)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(环氧乙烷)(PEO)、交聚维酮、醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMC-AS)、聚丙烯酸酯类、阿拉伯树胶、黄原胶、黄蓍胶、阿拉伯胶、鹿角菜胶、瓜尔胶、豆角胶、果胶、藻酸盐及其混合物。优选所述至少一种聚合物选自HPMC、HPC、PVP和PVA，特别是HPMC或HPMC-AS。

[0112] 当所述聚合物选自适合的亲水性纤维素衍生物和PVA时，它不仅可以用作适合的固体分散体的基质聚合物，而且同时还可以作为可湿性促进剂起作用。

[0113] 在特别优选的实施方案中，选择所述聚合物，通过这种方式，以固体溶液形式和/或所述聚合物和式1的化合物的固体分散体形式包含的式1的化合物基本上是均匀的。水溶性聚合物共同溶解式1的化合物的潜能可以通过聚合物-化合物相互作用的增加和/或将所述化合物包埋在所述聚合物中得以促进。

[0114] 在混合了所述聚合物的式1的化合物的固体分散体中，式1的化合物与至少一种聚

合物的重量比适当地在约5:1-约1:40,优选约4:1-约1:20,更优选约2:1-约1:10。

[0115] 为了得到固体分散体,优选固体溶液,将期望的少量比例的式1的化合物溶于适合于溶解它的溶剂或溶剂混合物,至少在制备所述固体分散体过程中的一个时间点。在制备这类液体溶液并且加入聚合物之后,除去溶剂,并且干燥该混合物。因此,可以生成本发明含义范围内的固体分散体或固体溶液。"期望的少量比例的式1的化合物"是指最初使用的化合物的至少80%、优选至少90%且更优选至少95%应当优选溶于适合的溶剂。此外,所述聚合物应当分散于溶剂中。优选地,当制备固体分散体时,全部使用的化合物和全部的聚合物应当完全分散。

[0116] 当在一个优选的实施方案中,固体分散体与另一种赋形剂混合时,所述另一种赋形剂优选是另一种颗粒物质,能够形成颗粒,其中至少部分所述固体分散体或固体溶液存在于这类颗粒物质上,由此提供有用的产品或中间体产品。得到这类颗粒的适合的方法可以包括将API化合物溶于溶剂,在适合的溶剂中添加聚合物,使得到的其混合物接触另一种赋形剂,例如一种或多种填充剂,将得到的混合物制粒,任选地与另外的赋形剂例如崩解剂混合,且最终通过溶剂蒸发除去溶剂和任选地干燥。

[0117] 特别适合于与固体分散体混合的赋形剂可以选自水不溶性聚合物;无机盐和金属硅酸盐物质,例如硅酸镁铝,例如**Neusilin®**;糖类和糖醇类。水不溶性聚合物可以选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联醋酸邻苯二甲酸纤维素、交联醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯/聚乙烯醇共聚物、聚乙烯/聚乙烯吡咯烷酮共聚物、交联羧甲基纤维素、羟基乙酸淀粉钠和交联苯乙烯二乙烯基苯,优选所述的不溶性聚合物是淀粉和淀粉衍生物、水不溶性纤维素衍生物和微晶纤维素(例如**Avicel®**);且优选的糖是乳糖(一水合物或无水物)。

[0118] 有益地,当适当选择时,这类另一种赋形剂还可以起增加完整组合物的可湿性的作用,例如当使用适合的颗粒糖类和糖醇类、例如乳糖和/或适合的颗粒无机物、例如**Neusilin®**时。

[0119] 与另外的实施方案相同,使用上述固体分散体的固体药物组合物还包含主要为无定形形式、优选基本上无定形形式的式1的化合物且不含大量、优选不含可注意到的或可测量的量的式1的化合物的结晶部分,正如例如在X-射线粉末衍射(XRPD)测量时测定的。作为测定式1的化合物在固体分散体中是否是无定形的另一种适合的方法,可以使用DSC,其中不存在显著的熔化峰可以预示不存在化合物的仅不显著性的结晶部分(通常<2%)。

[0120] 此外,为了有利于溶出特性,化合物1不以颗粒形式和/或不以沉淀形式存在于固体分散体中。可以通过本领域技术人员公知的任意适合的方法评价存在(或不存在)式1的化合物的颗粒或沉淀,例如,通过Raman成像、通过电子显微镜观察(例如扫描电子显微镜检查,SEM)等。

[0121] 基于恩扎鲁胺的BCS分类,溶出度是恩扎鲁胺生物利用度的关键因素。另一方面,基于以生理学为基础的药代动力学(PBPK)模型,可以推断,恩扎鲁胺的生物利用度在短时间时不会显著地受到从剂型中的溶出度影响。PBPK模型建立于公布的体内数据("NDA 203415 Review XtandiTM-Enzalutamide,Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s),FDA")和使用GastroPlusTM 8.0软件(Simulations PIlus,

Inc.)的在FASSIF介质中的溶解度。由于使用研发的模型，所以对于Xtandi和实施例5、6和13计算恩扎鲁胺单剂量摄取后的恩扎鲁胺血浆浓度的时间曲线(参见图6)。

[0122] 该模型证实了Xtandi的体内沉淀和来自实施例5、6和13的样品的逐步体内溶出。来自Xtandi和其它实施例中的吸附的恩扎鲁胺的速率和用量差异在治疗上并不显著，其中Cmax和AUC比高于80％。基于使用该模型的模拟，将得到于Xtandi相差无几的生物利用度的溶出度阈值设定至在45分钟内在500ml FaSSIF pH 6.5介质内溶出的恩扎鲁胺剂量为NLT 35％。

[0123] 使用本发明变得可能的情况是，式1的化合物的溶解度在如人工胃液或肠液中测试的生物相关介质中令人惊奇地改善。当在USP方法2(桨式法)中在45分钟时和100rpm下，对所述药物组合物进行在禁食态人工肠液(FaSSIF)pH 6.5介质中的溶出试验时，本发明的固体药物组合物由此可以实现期望的式1的化合物的不低于(NLT)35％、更优选NLT 40％乃至更高阈值的最小的溶出比。

[0124] 优选地，本发明的固体药物组合物包含能够抑制式1的化合物沉淀的物质。更优选地，选择表面活性剂和/或聚合物，使得它也作为抑制式1的化合物沉淀的物质起作用。无论物质是否具有这种能力，都可以在预先掺入最终组合物之前选择这类物质时，通过简单的参比试验测定。为了这一目的，制备期望的式1的化合物(例如12mg恩扎鲁胺)的饱和溶液，通过将其与适量的选择的测试物质一起完全溶于有限体积的适合的溶剂(例如0.27ml吐温80)来进行。然后将该溶液转入较高体积的介质，以便在生理pH值下(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液)在不同测试物质之间充分区分。选择介质的量以便反映出全剂量式1的化合物在约250ml的生理体积中的溶出度。例如，首先将12mg恩扎鲁胺溶于0.27ml吐温80，形成饱和溶液。向该溶液中加入0.15mg测试物质(羟丙基甲基纤维素)。然后将该溶液转入15ml pH 6.8磷酸盐缓冲液，相当于约200mg恩扎鲁胺溶于250ml介质。这种转移代表0时，且测定从该点向前的仍然溶解的化合物浓度，在10-360分钟的时间点重复溶解浓度测量。在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的浓度的时间依赖性减少是化合物沉淀的量度。对于那些测试物质或在各时间点在测试介质中递送最高浓度的式1的化合物的溶剂鉴定最佳沉淀抑制能力。

[0125] 通过另外观察该特征，可能的情况是，式1的化合物、特别是恩扎鲁胺或ARN-509一旦溶解，则保持溶解，无沉淀或具有减少的沉淀。能够抑制式1的化合物沉淀的物质可以选自适合的聚合物，适合地是亲水性和水溶性聚合物。另外优选的沉淀抑制可以同时进行，条件是选择适合的表面活性剂和/或抑制沉淀的聚合物存在于组合物中，例如HPMC、HPC、PVA、PVP或PEG。已经发现，通过合并API化合物与表面活性剂和亲水性水溶性聚合物、例如HPMC对于沉淀有特别有益的抑制作用，导致与相应单独的表面活性剂相比溶液的稳定性显著提高。

[0126] 使用固体制剂可以特别地确保本发明组合物的稳定性，其中无成分以液体形式保留。这显著地减少了接触不同成分的颗粒，导致诱导活性成分降解的反应可能性较小。因此，优选全部成分(a)-(c)、且更优选全部无活性成分最初为固体物质。

[0127] 本发明的固体药物组合物还可以包含一种或多种另外的药用赋形剂。非上述那些的有用的赋形剂或另外的用量的已经同样描述的发挥有益功能、而展示出一种或多种另外的功能的物质可以选自典型的填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、成膜剂和包衣材料、矫味剂、增塑剂和着色剂，例如色素。还可以使用药物组合物领域中已知的其它赋形剂。

[0128] 如果使用(任选地除上述功能外),则填充剂可以选自不同等级的淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、稻米淀粉、小麦淀粉、预胶化淀粉、完全预胶化淀粉;纤维素衍生物,例如微晶纤维素或硅化微晶纤维素;糖醇类,例如甘露糖醇、赤藓醇、山梨醇、木糖醇;单糖类,如葡萄糖;寡糖类,如蔗糖和乳糖,例如一水合乳糖、无水乳糖、喷雾干燥的乳糖或无水乳糖;钙盐,例如磷酸氢钙;特别优选所述填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、一水合乳糖、喷雾干燥的乳糖和无水乳糖。

[0129] 如果使用(任选地除上述功能外),则崩解剂可以选自羧甲纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠(纤维素羧甲基醚钠盐,交联)、淀粉、改性淀粉例如预胶化淀粉、淀粉衍生物例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)和低取代的羟丙基纤维素,和崩解助剂,例如偏硅酸镁铝和离子交换树脂,如聚克立林钾;特别优选所述崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和交聚维酮。

[0130] 如果使用,则润滑剂可以选自硬脂酸、滑石粉、山嵛酸甘油酯、硬脂酰醇富马酸钠和硬脂酸镁;特别优选所述润滑剂是硬脂酸镁和硬脂酰醇富马酸钠。

[0131] 如果使用(任选地除上述功能外),则粘合剂可以选自聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、聚乙烯醇、乙烯基吡咯烷酮与其它乙烯基衍生物的共聚物(交聚维酮)、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、粉状阿拉伯胶、明胶、瓜尔胶、卡波姆例如卡波普、聚甲基丙烯酸酯类和预胶化淀粉。

[0132] 如果使用,则稀释剂可以相当于上述列出的填充剂。

[0133] 如果使用,则助流剂可以选自胶体二氧化硅、疏水性胶体二氧化硅和三硅酸镁,例如滑石粉;特别优选所述助流剂选自胶体二氧化硅和疏水性胶体二氧化硅。

[0134] 适合的甜味剂可以选自阿司帕坦、糖精钠、甘草酸二钾、阿司帕坦、蜜叶糖、索马汀等。

[0135] 优选地,如果使用(任选地除上述功能外),则另外使用的赋形剂是微晶纤维素、硅化微晶纤维素、无水乳糖、一水合乳糖、喷雾干燥的乳糖、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、低取代的羟丙基纤维素、交聚维酮、硬脂酸镁和硬脂酰醇富马酸钠。

[0136] 如果使用,则例如用于制备包含API的片剂上的薄膜涂层的适合的成膜剂和包衣材料可以包括、但不限于羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素,HPMC)、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、虫胶、液体葡萄糖、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物例如**Kollidon®**VA64 BASF、丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯类与甲基丙烯酸酯三甲铵(trimethylammoniummethylacrylate)的共聚物、二甲氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯类的共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯类的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物和丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物。

[0137] 如果使用,则增塑剂可以包括、但不限于聚乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯和甘油。优选指定聚乙二醇。

[0138] 如果使用,则适合的着色剂可以包括、但不限于色素、无机颜料、FD&C红色No.3、FD&C红色No.20、FD&C黄色No.6、FD&C蓝色No.2、D&C绿色No.5、D&C橙色No.5、D&C红色No.8、焦糖、红色氧化铁、黄色氧化铁和二氧化钛。

[0139] 特别地,可以用本发明固体药物组合物实现的特别有益的特征是尺寸的紧密性。

因此，根据本发明使得如下情况成为可能：优选可以将恩扎鲁胺的全推荐每日剂量(160mg)配制成单一剂型，或几个剂量单元，以便满足期望或推荐的每日剂量，例如每日4-倍的40mg剂量单元。为了实现这一目的，根据另一个优选的实施方案，已经发现成功地选择了具有混合或多种功能的赋形剂，从而尽可能多地实现了上述举出的有用的问题解决和赋形剂功能。

[0140] 在Xtandi中，患者消化4粒软胶囊，每个具有约1.3cm^3体积，为恩扎鲁胺的全每日剂量(160mg)。在本发明的组合物中，能够将各剂量单元(40mg恩扎鲁胺)的体积降至0.6cm^3或以下，甚至降至低至0.17cm^3或以下，同时仍然符合期望的溶出标准。后面的数值代表与现存销售的制剂相比超过7-倍的改善，并且将最高推荐每日剂量的恩扎鲁胺(160mg)配制成具有低至680mg重量的单一片剂成为可能。

[0141] 因此，与现有技术相比具有优点的本发明的固体药物组合物具有高药物载量。优选式1的化合物在完整组合物中的量大于5％，更优选大于10％，甚至更优选大于15％。

[0142] 另外优选地，由于对于用本发明固体药物组合物可实现甚至良好的稳定性性能是可接受的，所以能够将在销售的Xtandi产品要求的抗氧化剂以相对减少的量使用，或该组合物甚至不含抗氧化剂，优选不含人工抗氧化剂，且特别是不含抗氧化剂丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)。

[0143] 作为适合的剂型，本发明的固体药物组合物是胶囊或片剂形式，优选胶囊或薄膜包衣片。例如，可以给胶囊例如明胶胶囊填充使用上述固体分散体或吸附物形成的颗粒，或压制片剂，分别包括使用这类颗粒和任选地进一步进行薄膜包衣并且任选地使用用于这类技术的常规赋形剂。

[0144] 本发明的固体药物组合物特别用于医疗，特别是用于治疗前列腺癌，且特别是具有转移性去势治疗失败的前列腺癌的男性患者。

[0145] 此外，根据本发明的另一个方面，发现可以以简单和稳定的方式制备式1的化合物、特别是恩扎鲁胺和ARN-509的固体组合物或制剂，从而能够以相对低的成本使用常用的制药技术。

[0146] 根据这另一个方面，所述制剂方法可以单纯包含混合所述式I的化合物、所述载体和所述表面活性剂的一个或多个步骤。

[0147] 特别地，用于制备式1的化合物、包括恩扎鲁胺和ARN-509的方法可以包含下列步骤：

[0148] a)提供式1的化合物在溶解该化合物的溶剂或溶剂混合物中的溶液，优选使用卤代烷类，特别是二氯甲烷或氯仿；

[0149] b)混合a)的溶液与固体吸附物载体，优选包括添加具有低于步骤a)中使用溶剂的极性的不同的第二溶剂，更优选添加烷；

[0150] c)干燥b)的混合物，由此得到吸附在所述固体吸附物载体上的所述式1的化合物的固体吸附物；和

[0151] d)任选地进行进一步加工步骤，其选自制粒、压制、压片、制丸和包囊、包衣，如果适合，优选使用另外的赋形剂，

[0152] 其中在步骤a)-d)的任意一个中添加所述表面活性剂；

[0153] 或

[0154] a′)提供式1的化合物在溶解该化合物的溶剂或溶剂混合物中的溶液，且添加聚合物，得到还包含该聚合物作为载体的溶液或分散液，其中优选用于步骤a′)的溶剂选自酮类和醇类，更优选丙酮；

[0155] b′)任选地混合步骤a′)的溶液或分散液与一种或多种另外的赋形剂；

[0156] c)干燥a′)或b′)的混合物，得到包含所述式1的化合物与所述聚合物的固体分散体或固体溶液的组合物；和

[0157] d)任选地进行另外的加工步骤，其选自制粒、压制、压片、制丸和包囊、包衣，如果适合，优选使用另外的赋形剂，

[0158] 其中在步骤a′)-d)中的任意一个中添加所述表面活性剂。

[0159] 如上所述，干燥步骤c)用于蒸发溶剂，且可以通过真空干燥、旋转蒸发(优选真空蒸发)、冷冻干燥(冻干)、流化床干燥、喷雾干燥、托盘干燥、微波干燥或导致溶剂蒸发的其它方法的任意一种进行，相应地优选包括在相应的干燥步骤中以相对缓慢速度蒸发溶剂。

[0160] 用于步骤a)、a′)、b)或b′)的任一个的溶剂可以适当地根据环境选择。优选a)和b)中的混合步骤包括将式1的化合物完全溶于一种或多种第一溶剂，优选卤代烷类，特别是二氯甲烷或氯仿，然后(任选地，但优选地)添加固体吸附物载体，且(任选地)然后添加不同的第二溶剂，其具有低于第一溶剂的极性，优选烷类，特别是正己烷。对于步骤a′)，当制备所述固体分散体/固体溶液时，所述溶剂可以选自酮类和醇类，优选丙酮。

[0161] 此外，在相应的适当步骤时，还可以加入如上文详细描述的有用物质和/或赋形剂。

[0162] 本发明的口服固体剂型优选是压制或非压制的剂型。优选地，本发明的口服固体剂型是颗粒；胶囊，例如填充颗粒的胶囊；小药囊；丸剂；糖锭剂；锭剂；药片；软锭剂；或片剂诸如非包衣片、包衣片、泡腾片、可溶性片、分散片或挤出物(extrudate)。更优选的剂型是填充包含API的颗粒的胶囊或压制剂型，例如片剂。可以通过压制优选通过制粒方法生产的颗粒或颗粒聚集物或颗粒的均一体积制备片剂。最优选地，所述药物组合物是速释片。另外最优选地，式1的化合物且特别是恩扎鲁胺和ARN-509以纯的无定形形式存在于制备的药物组合物中。

[0163] 附图简述

[0164] 图1显示恩扎鲁胺从Xtandi(参比例1)和来自实施例5、6和13的组合物中溶出的比较；

[0165] 图2显示恩扎鲁胺从参比例3-6溶出的比较；

[0166] 图3显示恩扎鲁胺从实施例3和4和参比例8中溶出的比较；

[0167] 图4显示恩扎鲁胺从实施例13和参比例9中溶出的比较；

[0168] 图5A-5C显示XRD衍射图，该图显示出吸附物中的完全无定形恩扎鲁胺(实施例1a；图5A)、恩扎鲁胺的固体分散体(参比例9；图5B)和吸附物中的ARN-509(实施例10；图5C)；

[0169] 图6显示Xtandi(参比例1)和实施例5、6和13的恩扎鲁胺单剂量摄取后恩扎鲁胺血浆浓度的模拟时间曲线。

实施例

[0170] 在描述溶出测试方法和稳定性测试方法后，随即描述实验、实施例和参比例。

[0171] 药物释放测试

[0172] 为了评价制备实施例的生物利用度，我们测定了API在具有pH 6.5的FaSSIF(禁食态人工肠液)中的溶出度。这种介质包含胆汁盐，它模拟胃肠道条件。因此，在FaSSIF中的体外溶出测试适用于预测生物利用度。将制备的样品的溶出性能与Xtandi或/和恩扎鲁胺API比较。为可接受的溶出度设置阈值，这确保所需的生物利用度水平，如在45分钟时NLT 35％的溶于FaSSIF pH 6.5的剂量。已经使用方法2(桨式法)；100rpm；和500ml溶出介质。

[0173] 稳定性

[0174] 通过高效液相色谱法，使用如下色谱方法追踪恩扎鲁胺降解产物：

[0175] 将制剂溶于50w/w％乙腈在水中的混合物，得到约0.4mg/ml恩扎鲁胺浓度。将样品溶液注入带有BEH Shield RP18柱(1.7微米颗粒)的HPLC系统，使用二元梯度洗脱。流动相A由0.05％三氟乙酸水溶液组成，且流动相B由0.05％三氟乙酸的乙腈溶液组成。根据如下程序进行梯度洗脱：流动相A(％)/时间(min)：80％/0min；20％/5min；80％/5.5min。将检测器设定至270nm波长，并且相对于恩扎鲁胺外标不应用响应因子定量杂质。

[0176] 通过在开放玻璃小瓶中暴露于升温(50℃，30％相对湿度)14天监测制剂的稳定性。储存后，分析制剂并且通过HPLC测定降解产物的量。通过从压缩样品的降解总量中扣除未压缩(对照)样品的降解产物的总量确定降解程度。

[0177] 参比例1和2：目前销售的含有和不含抗氧化剂的产品

[0178] 将目前销售的产品Xtandi(参比例1)配制成恩扎鲁胺溶于表面活性剂辛酰己酰聚氧甘油酯类**(Labrasol®)**与添加的抗氧化剂(BHA和BHT)的饱和溶液，将其填充入软胶囊。

[0179] 恩扎鲁胺从Xtandi中的溶出展示出在图1中，在该图中，对于软胶囊崩解需要约5-10分钟的延迟时间。因沉淀导致恩扎鲁胺浓度在＞15min时显著下降。

[0180] 将参比例1和2的关键性能属性采集在表1中。参比例1的特征在于快速溶出和良好的稳定性，然而，条件是较大的剂量单元尺寸和高成分含量，这增加了对患者的生物负荷量(表面活性剂分子，抗氧化剂)。添加抗氧化剂是必不可少的，因为恩扎鲁胺在单独的**Labrasol®**中的溶液(参比例2)是非常不稳定的。

[0181]

参比例:	在 45 min 时在 FaSSIF pH 6.5 中的溶出%	14-天降解产物在 50°C/30 RH (%) 时增加	单一剂量单元的体积(cm3)	表面活性成分 /40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
1) Xtandi	59.3	无增加	1.3	900	是
2) Labrasol 中的恩扎鲁胺	预计与 Xtandi 相同	14.55	1.3	900	无

[0182] 表1：参比例1和2的性能属性

[0183] 参比例3：含有填充剂的一般制剂中的结晶恩扎鲁胺

[0184] 与Xtand液体制剂(参比例1)相反，制备了由1:20之比的结晶恩扎鲁胺和乳糖组成的完全固体的制剂(参见下表)。该制剂的特征在于与Xtandi相比溶出缓慢，正如可以通过

图2与图1比较观察到的。仅3.6%的剂量在45分钟内在500ml FaSSIF pH6.5中溶出。

[0185] 参比例4:具有表面活性剂的结晶恩扎鲁胺

[0186] 制备了由按照1:5之比的结晶恩扎鲁胺和月桂基硫酸钠(SLS)组成的完全固体制剂(参见下表)。该制剂的特征在于与Xtandi相比溶出缓慢,正如可以通过图2与图1比较观察到的。仅8.6%的剂量在45分钟内在500ml FaSSIF pH6.5中溶出。

[0187] 参比例5和6:添加助悬稳定剂的具有减小粒径的结晶恩扎鲁胺

[0188] 参比例5和6示例尽管通过在助悬稳定剂的存在下湿磨粒径减小,但是对恩扎鲁胺溶出的影响不足。成分如下表中所示。作为助悬稳定剂,将表面活性剂用于参比例5,且聚合物用于参比例6。向该混悬液中加入蔗糖,然后冷冻干燥,并且填充入胶囊。如下生产纳米混悬液。将稳定剂溶于水,加入恩扎鲁胺(具有粒径d05=35μm),将其均匀混悬于溶液中并且加入氧化锆研磨珠。在行星式球磨机中以500rpm研磨两种混悬液3小时。使用激光衍射法分析得到的纳米混悬液。中值粒径(d05)测定为参比例40.37μm和参比例50.12μm,将其视为于湿磨的实际极限值接近。

[0189] 总结参比例3-6的组成的表:

[0190]

成分	*功能*	*参比例3 mg/单位*	*参比例4 mg/单位*	*参比例5 mg/单位*	*参比例6 mg/单位*
恩扎鲁胺	**活性成分**	**40.00**	**40.00**	**40.00**	**40.00**
乳糖	**填充剂**	**760.00**	/	/	/
蔗糖	**填充剂**	/	/	**120.00**	**120.00**
月桂基硫酸钠	**表面活性剂**	/	**200.00**	**20.00**	/
HPMC	**聚合物**	/	/	/	**20.00**
总计		***800.00***	***240.00***	***180.00***	***180.00***

[0191] 颗粒分筛显著改善溶出度。从表中显而易见。

[0192]

实施例:	在45min时在FaSSIF pH6.5中溶出的%
参比例3	3.6
参比例4	8.6
参比例5	7.8
参比例6	9.5

[0193] 在图2中,展示了有关来自参比例3、4、5和6的制剂的恩扎鲁胺溶出度的结果。参比例3是乳糖和具有低于40um的粒径参数d05的结晶恩扎鲁胺的混合物。参比例4是来自参比例3的API和月桂基硫酸钠的混合物。参比例5和6包含具有d05降至约0.1um的粒径的恩扎鲁胺,这基本上是API湿磨的实际极限。参比例5和6的制剂还分别包含表面活性剂和聚合物,这确保微粉化API颗粒混悬液的稳定。

[0194] 从展示在图2上的溶出度结果中显而易见，对于包含微粉化API的制剂和包含大量表面活性剂的制剂而言都存在溶出度增加。然而，全部3种改进的制剂(参比例4、5和6)、尽管它们包含表面活性剂和沉淀抑制剂，仍难以满足约4倍的溶出标准(在生物相关介质中NLT 35％)。从这些结果中，显而易见的是，尽管与在助悬稳定剂和/或沉淀抑制剂方面起作用的表面活性剂或聚合物联用，但是结晶API粒径降至工业适用的湿磨的实际极限得到的溶出度增强不足。

[0195] 参比例7：ARN-509

[0196] 将40.00mg ARN-509填充剂入硬明胶胶囊。在45分钟内在500ml FaSSIF pH 6.5中12.2％的剂量溶出。

[0197] 实施例1a：在Syloid上10％恩扎鲁胺吸附物的制备方法

[0198] 将1g恩扎鲁胺溶于25ml二氯甲烷。向该溶液中加入10g干燥的多孔二氧化硅Syloid AL1(最初具有750m^2/g的BET比表面积)并且搅拌。向该溶液中缓慢地加入100ml正己烷并且搅拌。在1小时期限内减压缓慢地除去溶剂。在50℃和10mbar下进一步除去溶剂8小时。

[0199] 实施例1b：在Syloid上5％恩扎鲁胺吸附物的制备方法

[0200] 将0.5g恩扎鲁胺溶于25ml二氯甲烷。向该溶液中加入10g干燥的多孔二氧化硅Syloid AL1并且搅拌。向该溶液中缓慢地加入100ml正己烷并且搅拌。在1小时期限内减压缓慢地除去溶剂。在50℃和10mbar下进一步除去溶剂8小时。

[0201] 实施例1c：在Syloid上20％恩扎鲁胺吸附物的制备方法

[0202] 将2g恩扎鲁胺溶于25ml二氯甲烷。向该溶液中加入10g干燥的多孔二氧化硅Syloid AL1并且搅拌。向该溶液中缓慢地加入100ml正己烷并且搅拌。在1小时期限内减压缓慢地除去溶剂。在50℃和10mbar下进一步除去溶剂8小时。

[0203] 实施例1d：在Neusilin上10％恩扎鲁胺吸附物的制备方法

[0204] 将1g恩扎鲁胺溶于25ml二氯甲烷。向该溶液中加入10g干燥的Neusilin并且搅拌。向该溶液中缓慢地加入100ml正己烷并且搅拌。在1小时期限内减压缓慢地除去溶剂。在50℃和10mbar下进一步除去溶剂8小时。

[0205] 实施例2a：在Syloid上10％ARN-509吸附物的制备方法

[0206] 将1g恩扎鲁胺溶于25ml二氯甲烷。向该溶液中加入10g干燥的Neusilin并且搅拌。向该溶液中缓慢地加入100ml正己烷并且搅拌。在1小时期限内减压缓慢地除去溶剂。在50℃和10mbar下进一步除去溶剂8小时。

[0207] 实施例2b：在Neusilin上10％ARN-509吸附物的制备方法

[0208] 将1g恩扎鲁胺溶于25ml二氯甲烷。向该溶液中加入10g干燥的Neusilin并且搅拌。向该溶液中缓慢地加入100ml正己烷并且搅拌。在1小时期限内减压缓慢地除去溶剂。在50℃和10mbar下进一步除去溶剂8小时。

[0209] 实施例3和4和参比例8：恩扎鲁胺吸附物和表面活性剂的最终剂型

[0210] 如下成分清单中所示制备不同的组合物，其中根据实施例1b和使用增强湿润的不同成分制备5％恩扎鲁胺吸附物：乳糖作为亲水性物质，和/或SLS(月桂基硫酸钠)作为表面活性物质(固体表面活性剂)。

[0211] 通过用研杵和研钵共同混合恩扎鲁胺吸附物、乳糖和/或SLS制备样品。将得到的

颗粒填充入硬明胶胶囊或压制成片剂，相当于40mg恩扎鲁胺/胶囊/片。

[0212] 总结实施例3和4和参比例8的组成的表：

[0213]

成分	功能	实施例3 mg/单位	实施例4 mg/单位	参比例8 mg/单位
恩扎鲁胺吸附物(5%)	活性成分	800.00	800.00	800.00
乳糖	填充剂	/	100.00	200.00
月桂基硫酸钠	表面活性剂	200.00	100.00	/
总计		1000.00	1000.00	1000.00

[0214] 结果如下表和图3中所示。全部样品显示可接受的稳定性。吸附物的应用(实施例3和4)与参比例3-6相比显著地改善了溶出度几倍。表面活性剂(SLS)的应用导致溶出度高于亲水性物质(乳糖)的应用，不过，两种物质都作为湿润促进剂起作用。在具有表面活性剂的样品中，满足在45min时的溶出阈值NLT 35%。

[0215]

实施例:	在 45 min 时在 FaSSIF pH 6.5 中溶出的%	单一剂量单元的体积(cm3)	表面活性成分 /40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
实施例3	54.3	0.75	200	无
实施例4	42.7	0.75	100	无
参比例8	26.4	0.75	0	无

[0216] 实施例5和6:恩扎鲁胺吸附物和表面活性剂的最终剂型

[0217] 我们根据实施例1c与不同表面活性分子和聚合物制备了具有20%恩扎鲁胺吸附物的不同组合物，所述表面活性分子和聚合物为月桂基硫酸钠(SLS)和聚乙二醇6000(PEG 6000)。

[0218] 通过用研杵和研钵共同混合恩扎鲁胺吸附物和其它成分生产样品。将得到的颗粒填充入硬明胶胶囊或压制成片剂，相当于40mg恩扎鲁胺/胶囊/片。

[0219]

成分	功能	实施例5 mg/单位	实施例6 mg/单位
恩扎鲁胺吸附物20%	活性成分	200.00	200.00
SLS	表面活性剂	20.00	
PEG 6000	表面活性剂	/	40.00
Ac-Di-Sol	崩解剂	11.00	/
硬脂酸镁	润滑剂	1.10	/
总计		232.10	240.00

[0220] 全部样品显示可接受的稳定性。尽管表面活性成分的量降至低至20.00mg/单剂量恩扎鲁胺(40.00mg),但是高度浓缩的吸附物(20%)的应用与Xtandi相比得到了可接受的溶出度(参见图1)。这代表了超过Xtandi 44-倍的改善。在这种低水平下,目前SLS的IIG每日摄取极限(51.7mg)完全满足单剂量(40.00mg)和双重(80.00mg)剂量的恩扎鲁胺并且与满足最大推荐每日剂量的恩扎鲁胺(160.00mg)接近。目前PEG 6000的IIG每日摄取极限(375mg)在实施例6中得到完全满足,甚至对于最大推荐每日剂量的恩扎鲁胺。此外,全部样品显示出剂量单元大小的显著减小。在0.17cm3,剂型大小的改善超过Xtandi 7-倍并且使得将最高推荐每日剂量的恩扎鲁胺(160.00mg)配制成具有重量低至680mg的单一片剂成为可能。

[0221]

实施例:	在 45 min 时在 FaSSIF pH 6.5 中溶出的%	单一剂量单元的体积 (cm3)	表面活性成分 /40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
实施例 5	37.9	0.19	20	无
实施例 6	55.5	0.17	40	无

[0222] 实施例7和8:恩扎鲁胺吸附物和表面活性剂的最终剂型

[0223] 使用来自实施例1d)的Neusilin上的10%恩扎鲁胺吸附物和月桂基硫酸钠(SLS)制备组合物。通过用研杵和研钵共同混合恩扎鲁胺吸附物和其它成分生产样品。加入Ac-Di-Sol和硬脂酸镁。将得到的颗粒填充入硬明胶胶囊或压制成片剂,相当于40mg恩扎鲁胺/胶囊/片(参见下表的成分)。

[0224]

成分	功能	实施例7 mg/单位	实施例8 mg/单位
恩扎鲁胺吸附物10%	活性成分	400.00	400.00
SLS	表面活性剂	40.00	20.00
Ac-Di-Sol	崩解剂	/	21.00
硬脂酸镁	润滑剂	/	2.10
总计		440.00	443.10

[0225] 两个实施例均显示可接受的稳定性。在45min时的溶出阈值NLT 35%对于两种样品都得到满足，甚至在表面活性成分含量低至20.00mg/单剂量的恩扎鲁胺(40.00mg)的情况下。

[0226]

实施例:	在45 min时在FaSSIF pH 6.5中溶出的%	单一剂量单元的体积(cm3)	表面活性成分/40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
实施例7	65.7	0.35	40	无
实施例8	64.5	0.35	20	无

[0227] 实施例9和10:ARN-509吸附物和表面活性剂的最终剂型

[0228] 使用来自实施例2a)的Syloid上的10%ARN-509吸附物和月桂基硫酸钠(SLS)制备组合物。通过用研杵和研钵共同混合ARN-509吸附物和其它成分生产样品。加入Ac-Di-Sol和硬脂酸镁。将得到的颗粒填充入硬明胶胶囊或压制成片剂，相当于40mg恩扎鲁胺/胶囊/片。

[0229]

成分	功能	实施例9 mg/单位	实施例10 mg/单位
ARN-509吸附物10%	活性成分	400.00	400.00
SLS	表面活性剂	40.00	40.00
Ac-Di-Sol	崩解剂	/	22.00
硬脂酸镁	润滑剂	/	2.20
总计		440.00	464.10

[0230] 两个实施例的溶出度均显著地超过参比例6(现有技术)的溶出度5-7倍。此外，通过形成小的剂型体积和低含量的表面活性物质是非常有益的。

[0231]

实施例:	在 45 min 时在 FaSSIF pH 6.5 中溶出的%	单一剂量单元的体积 (cm3)	表面活性成分 /40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
实施例 9	77.6	0.35	40	无
实施例 10	61.9	0.35	40	无

[0232] 实施例11和参比例9:ARN-509吸附物和表面活性剂的最终剂型

[0233] 使用来自实施例2b的Neusilin上的10%ARN-509吸附物和月桂基硫酸钠(SLS)制备组合物。通过用研杵和研钵共同混合ARN-509吸附物和其它成分生产样品。将得到的颗粒填充入硬明胶胶囊或压制成片剂,相当于40mg恩扎鲁胺/胶囊/片。

[0234]

成分	功能	实施例 11 mg/单位	参比例 9 mg/单位
ARN-509 吸附物 10%	活性成分	400.00	400.00
SLS	表面活性剂	13.00	
总计		413.00	400.00

[0235] 两个实施例的溶出度均显著地超过参比例6(纯ARN-509)的溶出度3-4倍并且在明显较小的剂型体积下与Xtandi的溶出度相差无几或优于它。通过添加低至13.00mg/单剂量的ARN-509(40.00mg)用量的表面活性物质显著地改善了溶出度。这代表几乎超过Xtandi70倍的改善。在这种低水平下,目前SLS的IIG每日摄取极限(51.7mg)对于160.00mg的ARN-509每日剂量得到满足。

[0236]

实施例:	在 45 min 时在 FaSSIF pH 6.5 中溶出的%	单一剂量单元的体积 (cm3)	表面活性成分 /40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
实施例 11	47.5	0.33	13	无
参比例 9	39.8	0.33	0	无

[0237] 参比例10和实施例12:恩扎鲁胺固体分散体的最终剂型

[0238] 将恩扎鲁胺完全溶于丙酮。加入羟丙基甲基纤维素(HPMC)和月桂基硫酸钠(SLS)并且分散。将该混合物倾入为微晶纤维素(Avicel)的固体载体,并且混合至形成颗粒。然后在40℃下在真空干燥器内将颗粒干燥2小时。将干燥颗粒填充入硬明胶胶囊,相当于40mg恩扎鲁胺/胶囊。

[0239]

成分	功能	参比例10 mg/单位	实施例12 mg/单位
恩扎鲁胺	活性成分	40.00	40.00
HPMC	聚合物	40.00	40.00
Avicel	填充剂	440.00	440.00
SLS	表面活性剂	/	40.00
总计		520.00	560.00

[0240] 全部样品均显示出可接受的稳定性。在两个实施例中，发现恩扎鲁胺仅以无定形形式存在(图5B)。在45min时的溶出阈值NLT 35％对于两个实施例都得到满足。导入表面活性剂显著地改善了溶出度。在45min时，实施例12的溶出水平(图4)以低于22倍的表面活性剂含量优于Xtandi的溶出水平。

[0241]

实施例:	在 45 min 时在 FaSSIF pH 6.5 中溶出的%	单一剂量单元的体积(cm3)	表面活性成分 /40 mg API (mg)	包含抗氧化剂
参比例 10	40.2	0.40	0	无
实施例 12	55.4	0.43	40	无

[0242] 实施例13:无定形形式的确认

[0243] 通过X-射线衍射图和如图5A-5C中所示相应结果证实的，吸附物(图5A中所示的实施例1a的恩扎鲁胺样品和图5C中所示的实施例10的ARN-509样品)内的分子和本发明的固体分散体(图5B中所示的参比例9的恩扎鲁胺样品)内的分子分散体的沉积使得它们防止了重结晶，即它们产生完全无定形的活性成分。

[0244] 本发明片剂的XRP衍射图仅显示安慰剂峰，因此，证实仅无定形恩扎鲁胺或ARN-509存在于样品中。

[0245] 实施例14:沉淀抑制

[0246] 设计另一种实验以便进一步研究是否可能何种类型的物质(和由此这类物质)一旦是溶解状态的液体可以对稳定式1的化合物发挥作用。

[0247] 为了达到这一目的，研究将表面活性剂(表面活性剂)或适合的聚合物导入组合物。正如下表中示例的，展示出因恩扎鲁胺从3种不同液体制剂中沉淀导致的恩扎鲁胺浓度在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的时间依赖性减少。

[0248] 在第一种参比测试制剂中，将12mg恩扎鲁胺完全溶于0.27ml Labrasol。在第二种测试制剂中，将12mg恩扎鲁胺完全溶于0.27ml吐温80。在第三种测试制剂中，将12mg恩扎鲁胺完全溶于0.27ml吐温80并且加入0.15mg HPMC。应当注意，恩扎鲁胺的溶解度在吐温和

Labrasol中基本上相同(约36mg恩扎鲁胺/1ml吐温80或Labrasol)。将3种测试制剂溶于15ml pH 6.8磷酸盐缓冲液并且在10-360分钟的时间点测定恩扎鲁胺浓度。

[0249] 通过比较3种测试制剂在各时间点的恩扎鲁胺浓度(参见下表),可以观察到,吐温80抑制恩扎鲁胺沉淀远优于Labrasol。还可以观察到,添加用量相对于恩扎鲁胺低至1%的HPMC稳定地维持恩扎鲁胺溶于该介质中的显著高的浓度;在比较中,这一结果又增加约2倍或以上。特别地,添加亲水性聚合物、例如HPMC导致沉淀抑制的显著性改善超过Xtandi中的Labrasol。

[0250] 因此,本实验性检验证实导入抑制式1的化合物沉淀的赋形剂,例如相对选择的和适合亲水性的水溶性聚合物,对本发明固体药物组合物的改善溶出性能方面做出了改进(溶出稳定性与化合物沉淀减少或不存在)。

[0251]

	溶出的恩扎鲁胺%		
时间(min)	Labrasol	吐温 80	吐温 80 + HPMC
10	0.49	4.72	11.04
20	0.52	4.12	8.02
60	0.08	3.78	8.96
120	0.06	3.20	6.74
240	0.03	3.22	8.28
360	0.06	3.30	7.98

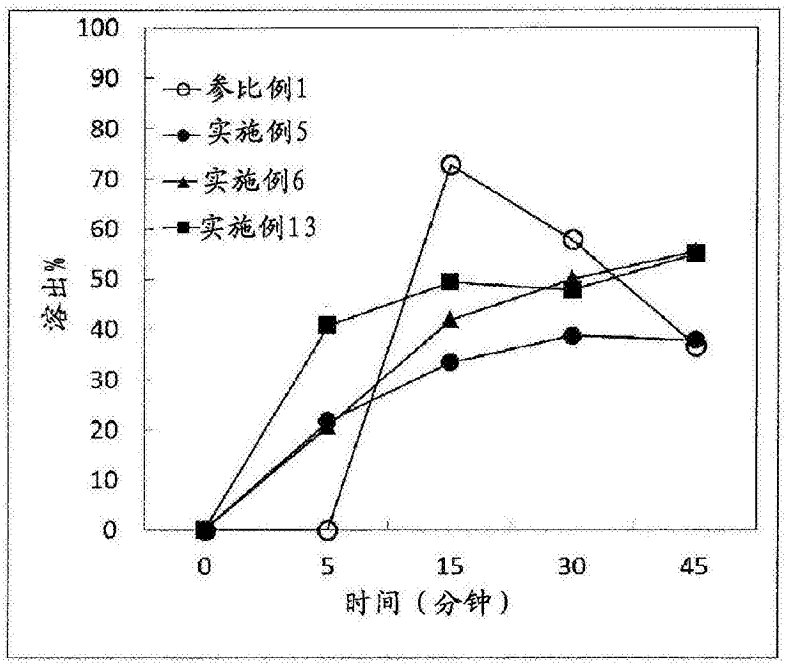

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶出%
参比例1
实施例5
实施例6
实施例13
0
5
15
30
45
时间（分钟）

图1

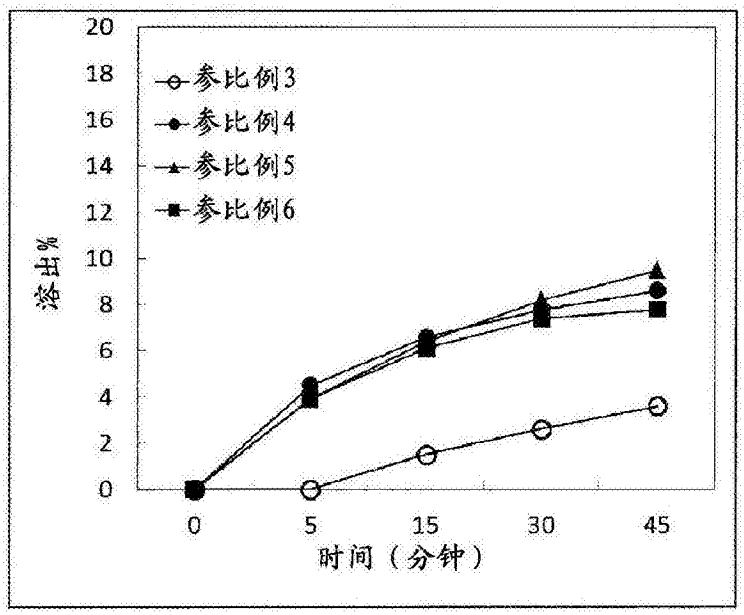

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
溶出%
参比例3
参比例4
参比例5
参比例6
0
5
15
30
45
时间（分钟）

图2

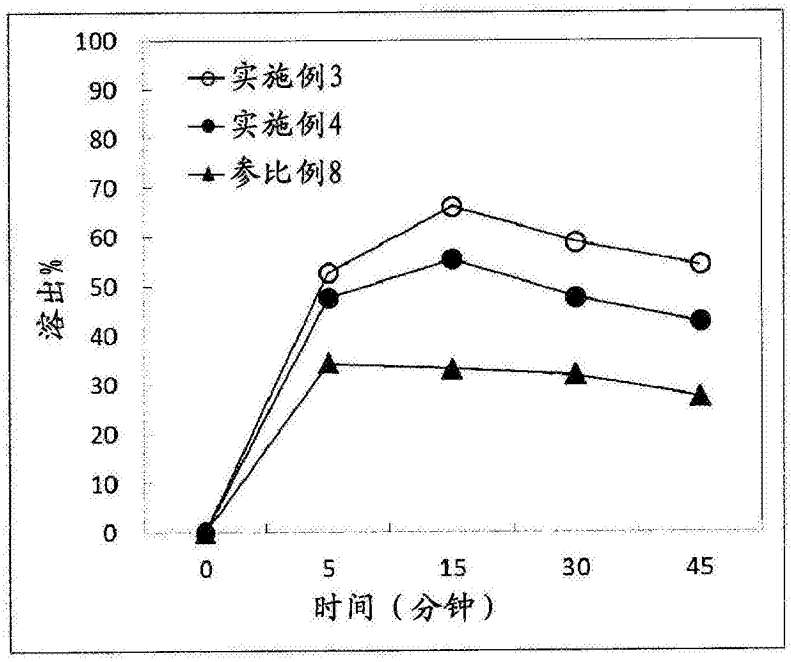

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶出%
实施例3
实施例4
参比例8
0
5
15
30
45
时间（分钟）

图3

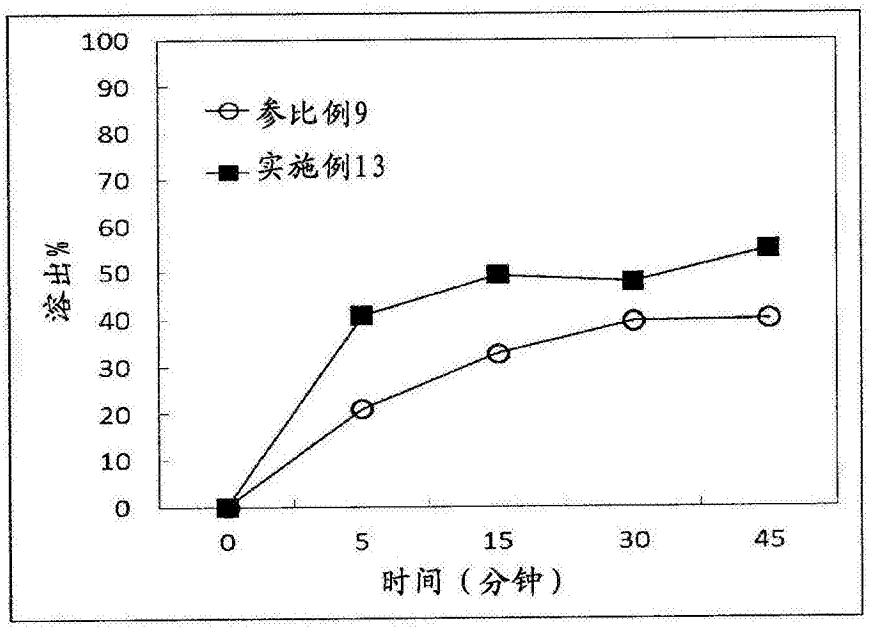

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶出%
参比例9
实施例13
0
5
15
30
45
时间（分钟）

图4

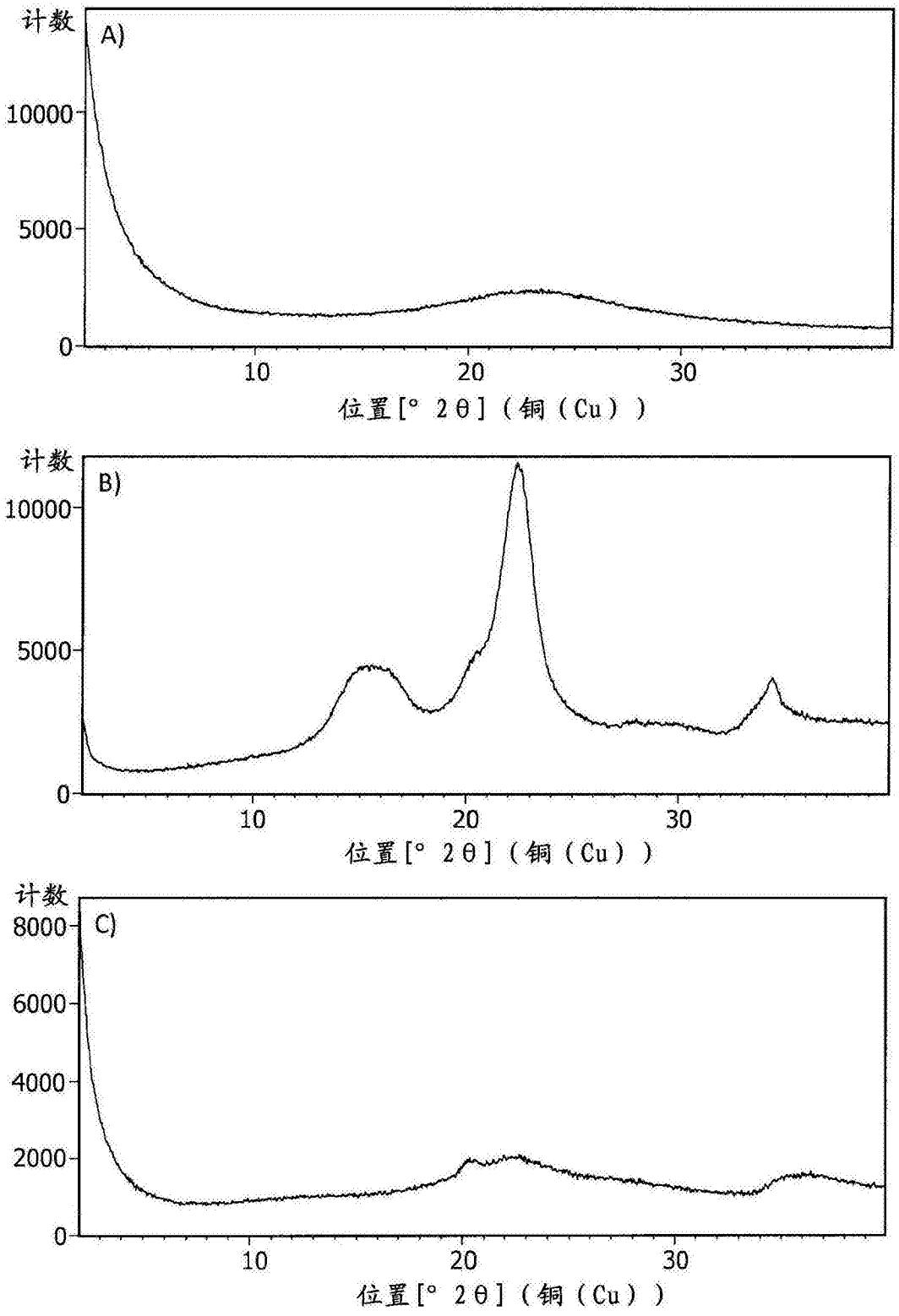

计数
A)
10000
5000
0
10
20
30
位置[° 2θ]（铜（Cu））
计数
B)
10000
5000
0
10
20
30
位置[° 2θ]（铜（Cu））
计数
C)
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
位置[° 2θ]（铜（Cu））

图5

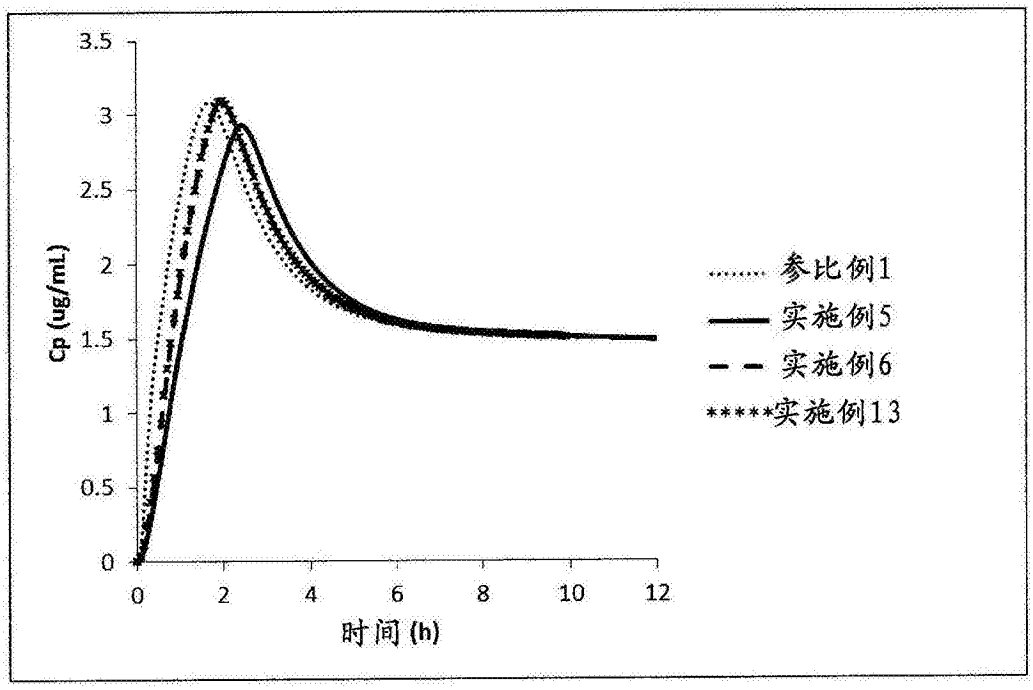


图6