

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 883 187**

(51) Int. Cl.:

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

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2015 PCT/US2015/063671**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16090105**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2015 E 15820351 (3)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3226843**

(54) Título: **Composiciones anticancerosas**

(30) Prioridad:

05.12.2014 EP 14196605

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2021

(73) Titular/es:

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
10990 Wilshire Blvd. Suite 440
Los Angeles, CA 90024, US**

(72) Inventor/es:

VERRECK, GEERT

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 883 187 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 anticancerosas

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de ARN-509, que pueden ser administradas a un mamífero, particularmente a un ser humano, que padece de una enfermedad o afección relacionada con el receptor androgénico (RA), a saber, cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata sensible a las hormonas con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo. Las formulaciones comprenden una dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS se puede obtener, particularmente se obtiene, mediante la extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS y, opcionalmente, la molienda posterior de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS se puede obtener, particularmente se obtiene, mediante la deshidratación por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un disolvente adecuado.

La dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS puede ser formulada además con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una formulación farmacéutica, proporcionando dicha formulación una estabilidad mejorada o una vida útil mejorada. La formulación de la presente invención proporciona una liberación del fármaco rápida. Con la formulación de la presente invención, la cantidad de comprimidos que debe tomar el paciente, particularmente el paciente con cáncer, puede verse reducida y, de este modo, se puede mejorar el cumplimiento terapéutico y la eficiencia terapéutica.

El documento WO2015/118015 se refiere a “una composición farmacéutica sólida que comprende antagonistas del receptor androgénico, por ejemplo, Enzalutamida o ARN-509, así como a procesos para preparar la misma”.

El documento WO2013/152342 se refiere a “Métodos y composiciones para tratar el cáncer que comprenden administrar a un paciente un régimen combinado que comprende OS I-027 y un antagonista del receptor androgénico”.

FIGURAS

Fig. 1 : Patrón XRD de la Forma B de ARN-509.

Fig. 2 : Espectro IR de la Forma B de ARN-509.

Fig. 3 : Curva DSC de la Forma B de ARN-509.

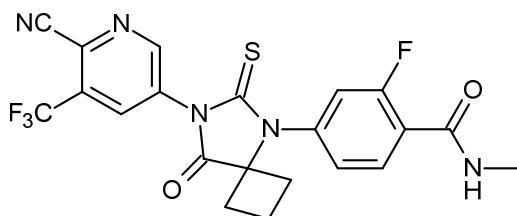
DESCRIPCIÓN DETALLADA

ARN-509 es un antagonista potente y específico del receptor androgénico (RA). El mecanismo de acción de ARN-509 es el antagonismo de la señalización del receptor androgénico por medio de la inhibición de la translocación nuclear del RA y de la unión de ADN a los elementos de respuesta androgénicos.

Las acciones de los andrógenos con los receptores androgénicos han sido relacionadas con varias enfermedades o afecciones, tales como cánceres dependientes de andrógenos, virilización en las mujeres y acné, entre otras. Los compuestos que disminuyen los efectos de los andrógenos con los receptores androgénicos y/o reducen las concentraciones de receptores androgénicos hallan uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que cumplen una función los receptores androgénicos.

Las enfermedades o afecciones relacionadas con los RA incluyen, a título meramente enunciativo, hiperplasia benigna de próstata, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias prostáticas, células tumorales benignas o malignas que contienen al receptor androgénico, hiperpilosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de la espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, complementación con andrógenos por disminución de niveles de testosterona relacionada con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer uterino, sofocos, atrofia muscular y debilidad por enfermedad de Kennedy, atrofia cutánea, pérdida ósea, anemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal. Debido al papel fundamental del RA en el desarrollo y la evolución del cáncer de próstata, ARN-509 sirve para el tratamiento del cáncer, particularmente el cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata sensible a las hormonas con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo.

La estructura química de ARN-509 es:



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 lipídica y no acuosa con la que se llenan cápsulas de gelatina blanda, cada una con un contenido de 30 mg de ARN-509. La dosis diaria que se está estudiando es de 240 mg/día por medio de administración oral (u 8 cápsulas de gelatina blanda). Se ha descubierto que, en el uso, las cápsulas de gelatina blanda que contienen ARN-509 tienen una vida útil de tan solo 6 meses y necesitan almacenamiento en cadena de frío.

Un aspecto de la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, particularmente formulaciones farmacéuticas sólidas, más particularmente formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral de ARN-509, donde dichas formulaciones poseen una estabilidad mejorada, una vida útil más prolongada, proporcionan una rápida liberación del fármaco o proporcionan una disminución en la cantidad de comprimidos que debe ingerir el paciente, particularmente el paciente con cáncer. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un medio para aumentar el cumplimiento terapéutico y la eficacia terapéutica.

La invención proporciona una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS.

Los copolímeros derivados de ésteres de los ácidos acrílico y metacrílico (poli(met)acrilatos) se conocen en la industria como Eudragit®. Eudragit® es el nombre comercial para una amplia gama de copolímeros 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 basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo (número CAS 25212-88-8; nombre químico/IUPAC: poli(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 dimetilaminoetilmetacrilato, butilmetacrilato y metilmetacrilato (número CAS 24938-16-7; nombre químico/IUPAC: poli(butilmethacrilato-co-(2- dimetilaminoetil) metacrilato-co-metilmetacrilato) 1:2:1 (Evonik Industries). El HPMCAS o succinato acetato de hidroxipropilmelcelulosa o succinato acetato de hipromelosa (número CAS 71138-97-1) es una mezcla de ácido acético y ésteres del ácido monosuccínico de hidroxipropilmelcelulosa (nombre IUPAC: celulosa, éter de 2-hidroxipropilmelilo, acetato, butanodioato de hidrógeno). Hay distintos grados disponibles que se diferencian en función del grado/relación de sustitución (contenido de acetilo, contenido de succinilo) y el tamaño de partícula (micronizado y granular). En un aspecto de la invención, el HPMCAS en las dispersiones con ARN-509 es HPMCAS LG (grado granular) o HPMCAS LF (grado micronizado) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), particularmente HPMCAS LG.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato seleccionado de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100, y HPMCAS.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato seleccionado de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100, y HPMCAS, seleccionado de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF.

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

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato seleccionado de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100, y HPMCAS.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato seleccionado de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100, y HPMCAS, seleccionado de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF.

Un grado que se prefiere de copolímero de poli(met)acrilato en las dispersiones sólidas de la invención es Eudragit® L 100-55.

Un grado que se prefiere de HPMCAS en las dispersiones sólidas de la invención es HPMCAS LG, debido a sus mejores y más seguras propiedades de manipulación.

En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida tal como se describe en la presente está en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferentemente de 1:1 a 1:5, más preferentemente de 1:1 a 1:3 o de 1:2 a 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:3.

En un aspecto de la invención, la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS en la dispersión sólida, tal como se describe en la presente, oscila entre 5:95 y 95:5, particularmente entre 10:90 y 90:10, más particularmente entre 25:75 y 75:25. Preferentemente, la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS en la dispersión sólida, tal como se describe en la presente, es de 50:50.

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

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3, más particularmente donde la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende:

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50; o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o de 1:3, más particularmente donde la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en:

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS

LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
o
d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida tal como se describió anteriormente en la presente.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS, particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de copolímero de polí(met)acrilato con respecto a HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende:

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS, particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de copolímero de polí(met)acrilato con respecto a HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en:

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50;
o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente donde la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más particularmente donde la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

En un aspecto de la invención, las partículas, tal como se describen en la presente, se pueden obtener,

la presente, se pueden obtener, particularmente se obtienen, mediante la deshidratación por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

En un aspecto de la invención, las partículas, tal como se describen en la presente, se pueden obtener, particularmente se obtienen, mediante la deshidratación por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas, tal como se describen en la presente, se pueden obtener, particularmente se obtienen, mediante la deshidratación por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

En un aspecto de la invención, las partículas, tal como se describen en la presente, se pueden obtener, particularmente se obtienen, mediante la deshidratación por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas, tal como se describen en la presente, se pueden obtener, particularmente se obtienen, mediante la deshidratación por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida tal como se describe en la presente.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente partículas, tal como se describe en la presente.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de copolímero de polí(met)acrilato:HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LG oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF. En un aspecto,

la relación peso-peso de ARN-509:(Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de Eudragit® E 100:HPMCAS LF oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente partículas, que comprende una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente partículas, que comprende una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato:HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50. En un aspecto, la partícula se puede obtener, particularmente se obtiene, mediante deshidratación por aspersión, tal como se describe en la presente. En un aspecto, la partícula se puede obtener, particularmente se obtiene, mediante extrusión por fusión, tal como se describe en la presente. En un aspecto, el copolímero de poli(met)acrilato se selecciona de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100. En un aspecto, el HPMCAS se selecciona de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente partículas, que consiste en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente partículas, que consiste en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato:HPMCAS oscila entre 25:75 y 75:25 o es de 25:75, 50:50 o 75:25; con preferencia por 50:50. En un aspecto, la partícula se puede obtener, particularmente se obtiene, mediante deshidratación por aspersión, tal como se describe en la presente. En un aspecto, la partícula se puede obtener, particularmente se obtiene, mediante extrusión por fusión, tal como se describe en la presente. En un aspecto, el copolímero de poli(met)acrilato se selecciona de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100. En un aspecto, el HPMCAS se selecciona de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida, tal como se describe en la presente, en la que no hay ningún tensoactivo presente.

Un aspecto de la invención es una partícula, tal como se describe en la presente, en la que no hay ningún tensoactivo presente.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica, tal como se describe en la presente, en la que no hay ningún tensoactivo presente.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida, tal como se describe en la presente, en la que ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

Un aspecto de la invención es una partícula, tal como se describe en la presente, en la que ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica, tal como se describe en la presente, en la que ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

En las dispersiones sólidas o partículas o formulaciones farmacéuticas, tal como se describen en la presente, ARN-509 está presente en forma básica o como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, particularmente como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, ARN-509 está presente en forma básica.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden las formas salinas terapéuticamente activas y no tóxicas. Las formas salinas de adición ácida pueden ser obtenidas mediante el tratamiento de la forma básica de ARN-509 con un ácido adecuado, tales como ácidos inorgánicos, incluidos, a título meramente enunciativo, ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácidos similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; ácido metafosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos, incluidos, a título meramente enunciativo, 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 málico, 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-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, 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 pueden ser convertidas en la forma básica libre mediante tratamiento con una base adecuada.

También se incluyen los hidratos, las formas de adición disolventes y mezclas de estos que ARN-509 y sus sales son capaces de formar. Los ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares, por ejemplo, un etanolato.

En general, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos se encuentran comúnmente en el intervalo de 0.01 mg a 5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos son de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg por día. En otro aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos son de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg por día. En otro aspecto, la dosis empleada para el tratamiento de humanos adultos es de 240 mg por día. La dosis y frecuencia de administración exactas de ARN-509 podrá 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 en particular, así como también otra medicación que el individuo esté tomando, como es sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dichas dosis diarias pueden ser disminuidas o aumentadas según la respuesta del sujeto tratado y/o según la evaluación del médico que receta ARN-509. Por lo tanto, las dosis mencionadas en la presente constituyen meramente una orientación y con ellas no se pretende limitar el alcance o el uso de la invención en ninguna medida. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se presenta de manera conveniente en una única dosis o en dosis separadas que se administran de manera simultánea (o a lo largo de un corto período de tiempo) o en intervalos adecuados, 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 separadas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis separadas que se administran de manera simultánea (o a lo largo de un corto período de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis separadas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis separadas que se administran de manera simultánea (o a lo largo de un corto período de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis separadas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis separadas que se administran de manera simultánea (o a lo largo de un corto período 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 a diario, preferentemente de manera simultánea (o a lo largo de un corto período de tiempo).

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509. Cuatro de dichas formulaciones se administran a diario, preferentemente de manera simultánea (o a lo largo de un corto período de tiempo).

La formulación de la presente invención también puede utilizarse en combinación con otro agente anticánceroso, particularmente con otro agente contra el cáncer de próstata, más particularmente con un inhibidor de la biosíntesis androgénica que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), particularmente acetato de abiraterona. La formulación de la presente invención puede combinarse además con prednisona.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención y otro agente anticánceroso, particularmente otro agente contra el cáncer de próstata, más particularmente un inhibidor de la biosíntesis androgénica que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), particularmente acetato de abiraterona.

Dicha combinación puede comprender además prednisona.

El término "una dispersión sólida" se refiere a un sistema en un estado sólido (como opuesto a un estado gaseoso o líquido) que comprende al menos dos componentes, donde un componente se dispersa más o menos de manera uniforme en la totalidad del otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es químicamente uniforme u homogéneo o consiste en una fase según se define en la termodinámica, dicha dispersión sólida será denominada "una solución sólida" en la presente. Las soluciones sólidas son sistemas físicos que se prefieren debido a que los componentes en ellas suelen ser fácilmente biodisponibles

para los organismos a los que se administran. Esta ventaja probablemente halla su explicación en la facilidad con que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los jugos gástricos. La facilidad de disolución puede ser atribuida 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 los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en su totalidad que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes en su totalidad o poseen más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema en un estado sólido que comprende al menos dos componentes (a) (ingrediente activo) y (b) (polímero (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS)) y que tiene dominios o pequeñas regiones en las que (a) amorfos, microcristalinos o cristalinos o (b) amorfos, microcristalinos o cristalinos o ambos están dispersos más o menos de manera uniforme en otra fase que comprende (b) o (a) o una solución sólida que comprende (a) y (b). Dichos dominios son regiones marcadas de manera distintiva con alguna marca física, son de tamaño pequeño en comparación con el tamaño del sistema en su totalidad y se encuentran distribuidos de manera uniforme y aleatoria por todo el sistema.

Se prefieren dispersiones sólidas o partículas, tal como se describen en la presente, en las que ARN-509 es una fase no cristalina, ya que estas tienen una velocidad de disolución inherentemente más rápida que aquellas en las que una parte o la totalidad de ARN-509 se encuentra en una forma microcristalina o cristalina.

De manera alternativa, las dispersiones sólidas pueden estar en la forma de una dispersión en la que ARN-509 amorfos o microcristalino o copolímero de poli(met)acrilato amorfos o microcristalino o HPMCAS amorfos o microcristalino se encuentra disperso más o menos de manera uniforme en una solución sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS.

En un aspecto de la invención, ARN-509 está presente en las dispersiones sólidas, tal como se describen en la presente, en forma amorfia.

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

Existen varias técnicas para preparar las dispersiones sólidas de la invención, que incluyen la extrusión por fusión (por ejemplo, la extrusión por fusión en caliente), la deshidratación por aspersión y la evaporación de solución, particularmente la extrusión por fusión y la deshidratación por aspersión, con preferencia por la deshidratación por aspersión.

Las partículas de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante la preparación, en primer lugar, de una dispersión sólida de los componentes y luego mediante la molienda o trituración opcional de dicha dispersión.

El proceso de extrusión por fusión comprende los siguientes pasos:

- a) mezclar ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS,
- b) mezclar opcionalmente aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar la mezcla así obtenida hasta obtener un material fundido homogéneo,
- d) empujar el material fundido así obtenido a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar el material fundido hasta que se solidifique.

Los términos "fundido" y "fusión" no solo hacen referencia a la alteración desde un estado sólido a un estado líquido, sino que también pueden hacer referencia a la transición a un estado vítreo o un estado elástico, y en el cual es posible que un componente de la mezcla se incruste de manera más o menos homogénea en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro o los otros componentes se disolverán en el material fundido, y se formará así una solución, que al enfriarse puede formar una solución sólida que posee propiedades de disolución beneficiosas.

Un parámetro importante de la extrusión por fusión es la temperatura a la que funciona la máquina de moldeo por fusión y extrusión. Para el proceso de extrusión por fusión de la presente invención, la temperatura de funcionamiento preferentemente oscila entre alrededor de 160°C y alrededor de 190°C, más preferentemente entre alrededor de 160°C y 175°C. El límite inferior de temperatura es definido por el punto en el que ARN-509 aún se está fundiendo durante la extrusión con un conjunto de condiciones de extrusión determinadas. Si ARN-509 no está completamente fundido, es posible que el material extrudido no proporcione la biodisponibilidad deseada. Si la viscosidad de la mezcla es demasiado alta, el proceso de extrusión por fusión será difícil. Con temperaturas más altas, los componentes pueden descomponerse hasta llegar a un nivel inaceptable. Un experto en la técnica reconocerá cuál es el intervalo de temperatura más adecuado que debe usarse.

La velocidad de rendimiento también es importante debido a que los componentes podrían empezar a descomponerse si permanecen demasiado tiempo en contacto con el elemento de calor.

Podrá apreciarse que el experto en la técnica será capaz de optimizar los parámetros del proceso de extrusión por fusión dentro de los intervalos proporcionados anteriormente. Las temperaturas de trabajo también serán determinadas por el tipo de máquina de moldeo por extrusión o el tipo de configuración que se utilice dentro de ella. La mayor parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la máquina de moldeo por extrusión puede ser proporcionada por los elementos de calor. Sin embargo, la fricción del material dentro de la máquina de moldeo por extrusión también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y contribuir a la formación de un fundido homogéneo de los componentes.

Un experto en la técnica podrá reconocer cuál es la máquina de moldeo por extrusión más adecuada, tales como, por ejemplo, una máquina de moldeo por extrusión de un solo husillo, de dos husillos o de múltiples husillos, para la preparación del objeto de la presente invención.

La deshidratación por aspersión de una mezcla de los componentes en un disolvente adecuado también proporciona una dispersión sólida de dichos componentes o partículas que comprenden o consisten 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 o el HPMCAS no sean lo suficientemente estables como para resistir las condiciones de extrusión y cuando el disolvente residual pueda ser eliminado eficazmente de la dispersión sólida. Otra preparación posible consiste en preparar una mezcla de los componentes en un disolvente adecuado, verter dicha mezcla sobre una superficie grande para formar una capa fina, y evaporar el disolvente de allí.

Los disolventes adecuados para la deshidratación por aspersión pueden ser cualquier disolvente orgánico en el que sean miscibles ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato, particularmente Eudragit® L 100-55 o Eudragit® E 100 y HPMCAS, particularmente HPMCAS LG o HPMCAS LF. En un aspecto de la invención, el punto de ebullición del disolvente es menor que la T_g (temperatura de transición vítrea) de la dispersión sólida. Además, el disolvente debería tener una toxicidad relativamente baja y ser eliminado de la dispersión a un nivel que sea aceptable según las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH). La eliminación del disolvente a este nivel puede requerir una etapa posterior a la deshidratación, tal como, por ejemplo, un secado en bandeja posterior al proceso de deshidratación por aspersión. Los disolventes incluyen alcoholos tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol, particularmente metanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y propilacetato; y varios otros disolventes, tales como acetonitrilo, diclorometano, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. También pueden utilizarse disolventes menos volátiles, tales como la dimetilcetamida o el dimetilsulfóxido. En un aspecto de la invención, el disolvente adecuado para la deshidratación por aspersión es una mezcla de disolventes. En un aspecto de la invención, el disolvente para la deshidratación por aspersión es una mezcla de un alcohol y acetona, particularmente una mezcla de metanol y acetona, más particularmente una mezcla de metanol y acetona 1:9 (p:p). En un aspecto de la invención, el disolvente para la deshidratación por aspersión es una mezcla de un alcohol y diclorometano, particularmente una mezcla de metanol y diclorometano, más particularmente una mezcla de metanol y diclorometano 6:4 (p:p) o 5:5 (p:p), con preferencia por 5:5 (p:p).

Las partículas descritas en la presente tienen un d_{50} de alrededor de 1500 μm , de alrededor de 1000 μm , de alrededor de 500 μm , de alrededor de 400 μm , de alrededor de 250 μm , de alrededor de 200 μm , de alrededor de 150 μm , de alrededor de 125 μm , de alrededor de 100 μm , de alrededor de 70 μm , de alrededor de 65 μm , de alrededor de 60 μm , de alrededor de 55 μm , de alrededor de 50 μm , de alrededor de 45 μm , de alrededor de 40 μm , de alrededor de 35 μm , de alrededor de 30 μm , de alrededor de 25 μm o de alrededor de 20 μm . Las partículas obtenidas mediante deshidratación por aspersión tienen preferentemente un valor de d_{50} dentro del intervalo de alrededor de 20 μm a alrededor de 100 μm , particularmente un valor de d_{50} dentro del intervalo de alrededor de 20 μm a alrededor de 70 μm , más particularmente un valor de d_{50} dentro del intervalo de alrededor de 20 μm , de alrededor de 25 μm , de alrededor de 30 μm , de alrededor de 35 μm , de alrededor de 40 μm , de alrededor de 45 μm , de alrededor de 50 μm , de alrededor de 55 μm , de alrededor de 60 μm , de alrededor de 65 μm o de alrededor de 70 μm .

Tal como se utiliza en la presente, el término d_{50} tiene el significado convencional conocido por el experto en la técnica y puede ser medido por medio de técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación fotónica, difracción láser o centrifugación de discos. La d_{50} mencionada en la presente puede estar relacionada con las distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, con "un d_{50} de 50 μm " se hace referencia a que al menos un 50% del volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 50 μm . Lo mismo es válido para otros tamaños de partícula mencionados. De manera similar, el tamaño de partícula d_{50} puede estar relacionado con las distribuciones de peso de las partículas. En ese caso, con "un d_{50} de 50 μm " se hace referencia a que al menos un 50% del peso de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 50 μm . Lo mismo es válido para otros tamaños de partícula mencionados. Por lo general, la distribución de volumen y peso resulta en el mismo valor o en uno parecido que para el tamaño de partícula medio.

El tamaño de partícula puede ser un factor importante para determinar la velocidad de compresión de los comprimidos, particularmente la fluidez y, por lo tanto, la factibilidad de producción a gran escala de una forma o formulación farmacéutica en particular, así como la calidad del producto final. Por ejemplo, para las cápsulas, el tamaño de partícula puede oscilar preferentemente entre alrededor de 100 y alrededor de 1500 μm (d_{50}); para los

comprimidos, el tamaño de partícula es preferentemente menor de 250 µm, más preferentemente menor de 100 µm (d_{50}). Las partículas que son demasiado pequeñas (< 10-20 µm) a menudo producen pegajosidad en las prensas de comprimidos y problemas de fabricación.

Las partículas o dispersiones sólidas, tal como se describen en la presente, pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificantes, saporíferos, colorantes, conservantes y similares. Especialmente en el caso de la preparación mediante extrusión por fusión en caliente, dichos excipientes no deberían ser sensibles al calor, en otras palabras, no deberían mostrar ninguna degradación ni descomposición apreciable a la temperatura de funcionamiento de la máquina de moldeo por extrusión.

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 1,000 g/mol; polipropilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 200 g/mol; éteres de glicol tales como éter monoisopropílico de monopropilenglicol; éter monoetílico de propilenglicol; éter monoetílico de dietilenglicol; plastificantes estéricos, 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-propanediol y similares. De estos se prefieren los polietilenglicoles de bajo peso molecular, etilenglicol, polipropilenglicoles de bajo peso molecular y, especialmente, propilenglicol.

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

Las dispersiones sólidas o partículas de la presente invención pueden ser formuladas en formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de ARN-509. Si bien, en primera instancia, se contemplan formulaciones farmacéuticas para la administración oral, tales como comprimidos y cápsulas, las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención pueden utilizarse también para preparar formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, para la administración rectal. Las formulaciones que se prefieren son las que están adaptadas para la administración oral y con forma de comprimido. Estas pueden ser producidas mediante técnicas de elaboración de comprimidos convencionales con ingredientes o excipientes convencionales (vehículo farmacéuticamente aceptable) y con máquinas de elaboración de comprimidos convencionales. Para facilitar la ingestión de dicha formulación por parte de un mamífero, es conveniente proporcionarla a las formulaciones, particularmente a los comprimidos, una forma adecuada. Un recubrimiento con película en el comprimido puede contribuir aún más a facilitar su ingestión.

Las formulaciones de la invención, particularmente los comprimidos, pueden incluir uno o más excipientes convencionales (vehículo farmacéuticamente aceptable), tales como desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes. Algunos excipientes puede servir para diversos fines. Preferentemente, las formulaciones de la presente invención incluyen un desintegrante, un diluyente o relleno, un lubricante y un deslizante.

Los desintegrantes adecuados son aquellos que poseen un largo coeficiente de expansión. Algunos ejemplos de estos son los polímeros reticulados hidrofílicos, insolubles o con poca solubilidad 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 alrededor de 3 y alrededor de 15% (p/p) y, preferentemente, oscilar entre alrededor de 3 y 7%, particularmente es de alrededor de 5% (p/p). Debido a que los desintegrantes, por naturaleza, proporcionan formulaciones de liberación sostenida cuando se emplean a granel, resulta beneficioso diluirlos con una sustancia inerte que se denomina diluyente o relleno.

Existen varios materiales que pueden utilizarse como diluyentes o rellenos. Algunos ejemplos son monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina (Avicel™), celulosa microcristalina silicificada), fosfato de calcio dibásico anhidro o deshidratado y otros conocidos en la técnica, así como mezclas de estos (por ejemplo, mezcla de monohidrato de lactosa deshidratada por aspersión (75%) con celulosa microcristalina (25%), disponible en el mercado como Microcelac™). Se prefieren la celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina silicificada. La cantidad de diluyente o relleno en los comprimidos puede oscilar a conveniencia entre alrededor de 20% y alrededor de 70% (p/p) y, preferentemente, oscila entre alrededor de 55% y alrededor de 60% (p/p).

En la fabricación de algunas formas farmacéuticas es posible emplear lubricantes y deslizantes, y estos normalmente se emplearán en la producción de comprimidos. Ejemplos de lubricantes y deslizantes son los aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, sílice coloidal, talco de sílice coloidal anhidra, mezclas de estos y otros que se conocen en la técnica. Los lubricantes de interés son el estearato de magnesio y mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal. Un lubricante que se prefiere es el estearato de magnesio. Un deslizante

que se prefiere es la sílice coloidal anhidra.

Los deslizantes generalmente conforman entre 0.2 y 7.0% del peso total del comprimido, particularmente entre 0.5 y 1.5%, más particularmente entre 1 y 1.5% (p/p).

Los lubricantes generalmente conforman entre 0.2 y 7.0% del peso total del comprimido, particularmente entre 0.2 y 1%, más particularmente entre 0.5 y 1% (p/p).

También pueden añadirse otros excipientes, tales como agentes colorantes y pigmentos, a las formulaciones de la invención. Los agentes colorantes y pigmentos incluyen dióxido de titanio y tintes adecuados para los alimentos. Un agente colorante es un ingrediente opcional en la formulación de la invención pero, cuando se utiliza, el agente colorante puede estar presente en una cantidad de hasta 3.5% en función del peso total del comprimido.

Los saporíferos son opcionales en la formulación y pueden elegirse de entre aceites saporíferos sintéticos y aceites naturales o aromáticos saporíferos, extractos de hojas de plantas, flores, frutas y demás, y combinaciones de estos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo. Otros saporíferos útiles son vainilla, aceite cítrico, incluidos de limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias frutales, incluidas de manzana, banana, pera, durazno, fresa, framuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco y demás. La cantidad de saporífero dependerá de una cantidad de factores, que incluyen el efecto organoléptico deseado. En general, el saporífero estará presente en una cantidad de alrededor de 0% a alrededor de 3% (p/p).

Como es sabido en la técnica, las mezclas para comprimidos pueden ser granuladas en seco o granuladas en húmedo antes del proceso de compresión. El proceso de compresión en sí mismo es por lo demás estándar y se realiza fácilmente mediante la elaboración de un comprimido con una forma adecuada a partir de una combinación o mezcla deseada de ingredientes por medio del uso de una prensa compactadora convencional.

Los comprimidos de la presente invención pueden llevar además un recubrimiento pelicular, por ejemplo, para mejorar el sabor, facilitar la ingestión y proporcionar un aspecto elegante. En la técnica se conocen muchos materiales poliméricos adecuados para el recubrimiento pelicular. Un material para recubrimiento pelicular que se prefiere es Opadry II 85F210036 Green. En la presente también pueden utilizarse otros polímeros formadores de película adecuados, incluidos hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), especialmente HPMC 2910 5 mPa.s y copolímero de acrilato-metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento pelicular puede comprender además un plastificante (por ejemplo, propilenglicol) y, opcionalmente, un pigmento (por ejemplo, dióxido de titanio). La suspensión de recubrimiento pelicular también puede contener talco como un antiadhesivo. En los comprimidos según la presente invención, el recubrimiento pelicular, en términos del peso, preferentemente representa alrededor del 3% (p/p) o menos del peso total del comprimido.

Las formulaciones preferidas son aquellas en las que el peso de las partículas o dispersiones sólidas, tal como se describen en la presente, oscila entre 20 y 40%, particularmente entre 30 y 40% del peso total de la formulación.

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

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

Las máquinas de moldeo por extrusión adecuadas que pueden utilizarse con el mini-extrusor Haake, el extrusor Leistritz de 18 mm y el extrusor Leistritz de 27 mm.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar partículas o dispersiones sólidas, tal como se describen en la presente, que comprende mezclar ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un disolvente adecuado y someter dicha mezcla a deshidratación por aspersión. 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 la que la relación de diclorometano y metanol en la mezcla es de 4:6 (p/p) o 5:5 (p/p), con preferencia por 5:5 (p/p).

Una forma cristalina de ARN-509 que se prefiere para preparar las dispersiones sólidas o partículas, tal como se describen en la presente, es la Forma B, que es una forma cristalina anhidra (véase más adelante y también se hace referencia a WO2013/184681).

Otro objeto de la invención es proporcionar un proceso para preparar una formulación farmacéutica, tal como se describe en la presente, particularmente en la forma de un comprimido o una cápsula, que se caracteriza por la

mezcla de una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida o partículas, tal como se describen en la presente, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y la compresión de dicha mezcla para obtener comprimidos o usar dicha mezcla como relleno de cápsulas.

Además, la presente invención se refiere a una dispersión sólida o partículas, tal como se describen en la presente, que se usan en la preparación de una formulación farmacéutica para ser administrada, particularmente mediante administración oral, a un mamífero, particularmente a un ser humano, que padece de una enfermedad o afección relacionada con el receptor androgénico (RA), particularmente cáncer, más particularmente cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata sensible a las hormonas con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo.

La presente invención también se refiere al uso de una dispersión sólida o partículas, tal como se describen en la presente, para la preparación de una formulación farmacéutica para ser administrada, particularmente mediante administración oral, a un mamífero, particularmente a un ser humano, que padece de una enfermedad o afección relacionada con el receptor androgénico (RA), particularmente cáncer, más particularmente cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata sensible a las hormonas con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo.

La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección relacionada con el receptor androgénico (RA), particularmente cáncer, más particularmente cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata resistente a la castración con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo, en un mamífero, particularmente un ser humano, que comprende administrar, particularmente por vía oral, a dicho mamífero, particularmente humano, una cantidad anticancerosa eficaz de una formulación farmacéutica tal como se describe en la presente.

La invención se refiere además a, pero no reivindica, el uso de una formulación farmacéutica, tal como se especifica en la presente, en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o afección relacionada con el receptor androgénico (RA), a saber, cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata sensible a las hormonas con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo. O, de manera alternativa, la invención se refiere a una formulación farmacéutica, tal como se especifica en la presente, que se usa en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el receptor androgénico (RA), a saber, cáncer de próstata, incluidos, a título meramente enunciativo, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración, cáncer de próstata con metástasis resistente a la castración sin tratamiento previo con quimioterapia, cáncer de próstata sensible a las hormonas con recidiva bioquímica o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y de alto riesgo.

La invención también se refiere a, pero no reivindica, un paquete farmacéutico adecuado para la comercialización que comprende un envase, una formulación farmacéutica, tal como se describe en la presente, y material escrito relacionado con dicho paquete.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alrededor de", en relación con un valor numérico, posee su significado usual en el contexto del valor numérico. Cuando es necesario, la expresión "alrededor de" puede ser sustituida por los valores numéricos $\pm 10\%$ o $\pm 5\%$ o $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$.

Todos los documentos citados en la presente se incorporan en su totalidad a modo de referencia.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1: Formas de ARN-509

Para la preparación de diferentes formas (cristalinas) de ARN-509, se hace referencia a WO2013/184681. Es posible utilizar diferentes formas (cristalinas o amorfas) de ARN-509 para preparar las dispersiones sólidas, partículas o formulaciones de acuerdo con la presente invención.

Una forma de ARN-509 cuyo uso se prefiere en la preparación de una dispersión sólida, partícula o formulación según la presente invención es la Forma B de ARN-509, que es un cristal anhidro. Se preparó mediante la suspensión de la Forma A de ARN-509 (se hace referencia a WO2013/184681, lo que incluye a los datos de difracción) en agua USP y el calentamiento de la suspensión hasta $55 \pm 5^\circ\text{C}$, manteniendo dicha temperatura durante

al menos 24 horas, a lo que siguió el enfriamiento de la suspensión hasta $25\pm5^{\circ}\text{C}$. La suspensión obtenida se filtró, y la pasta húmeda se lavó una vez con agua USP. La pasta húmeda se descargó del filtro y se secó al vacío para producir la Forma B de 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 de ARN-509

Difracción de rayos X de polvos

Los análisis de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se llevaron a cabo en un difractómetro PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. El instrumento se encuentra equipado con un tubo de rayos X Cu LFF.

El compuesto se esparció en un portamuestras que no genera ruido de fondo.

PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

| | |
|-------------------------|----------------------|
| voltaje del generador: | 45 kV |
| amperaje del generador: | 45 kV |
| geometría: | Bragg-Brentano |
| plataforma: | plataforma giratoria |

CONDICIONES DE MEDICIÓN

| | |
|---|--------------------------|
| modo de barrido: | continuo |
| intervalo de barrido: | 3 a $50^{\circ} 2\theta$ |
| tamaño de paso: | 0.02°/paso |
| tiempo de conteo: | 30 seg/paso |
| tiempo de revolución del dispositivo de rotación: | 1 seg |
| tipo de radiación: | CuK α |

Vía del haz incidente

| | |
|----------------------------------|----------|
| rendija program. de divergencia: | 15 mm |
| Rendija Soller: | 0.04 rad |
| máscara de haz: | 15 mm |
| rendija antidiifusora: | 1° |
| cuchilla de haz: | + |

Vía del haz difractado

| | |
|----------------------------|-------------|
| escudo antidiifusor largo: | |
| Rendija Soller | 0.04 rad |
| Filtro de Ni | |
| detector: | X'Celerator |

El patrón de difracción de rayos X de polvos de la Forma B de ARN-509 muestra picos de difracción sin la presencia de una aureola, lo que indica que este compuesto está presente como un producto cristalino. El patrón XRD de la Forma B de ARN-509 se muestra en la Figura 1.

Espectrometría infrarroja (Micro ATR-IR)

Las muestras fueron analizadas con un accesorio de microATR adecuado.

| | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| aparato: | espectrómetro FTIR Thermo Nexus 670 |
| número de barridos: | 32 |
| resolución: | 1 cm $^{-1}$ |
| intervalo de longitud de onda: | 4000 a 400 cm $^{-1}$ |
| detector: | DTGS con ventanas de KBr |
| divisor de haz: | Ge en KBr |
| accesorio micro ATR: | Harrick Split Pea con cristal de Si |

El espectro de la Forma B de ARN-509 se muestra en la Figura 2.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El compuesto fue transferido a un platillo de muestras de aluminio estándar TA-Instrument. El platillo de muestras se

cerró con la tapa correspondiente y se registró la curva de DSC en un MTDSC Q1000 de TA-Instruments equipado con una unidad de refrigeración RCS, con los siguientes parámetros:

| | |
|----------------------------|----------|
| temperatura inicial | 25°C |
| velocidad de calentamiento | 10°C/min |
| temperatura final: | 250°C |

La curva DSC de la Forma B de ARN-509 muestra la fusión del producto a 194.9°C con un calor de fusión de 73 J/g. Véase la Figura 3.

Ejemplo 3.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L-100-55: HPMCAS LG 1:1.5:1.5

| | |
|-----------------------------|-----------|
| ARN-509 | 250.0 mg |
| Eudragit® L-100-55 | 375.0 mg |
| HPMCAS LG | 375.0 mg |
| Diclorometano, ^a | 9500.0 mg |
| Metanol ^a | 9500.0 mg |

^a Eliminado durante el procesamiento

(las cantidades indicadas son para 1 g de SDP (producto secado por aspersión)

El diclorometano y el metanol fueron transferidos a un recipiente adecuado y se inició la agitación. En agitación continua, se añadió la Forma B de ARN-509 a la mezcla disolvente y se agitó hasta que se disolviera. Se añadió Eudragit® L 100-55 a la mezcla y se agitó. Se añadió el HPMCAS a la mezcla y la mezcla entera se agitó durante la noche. Cuando los ingredientes estuvieron completamente mezclados, la mezcla se sometió a deshidratación por aspersión mediante el uso de una secadora por aspersión, por ejemplo, la minisecadora por aspersión Buchi con los siguientes parámetros: velocidad de aspersión en el intervalo de 7.3 – 7.5 gramos/minutos, temperatura de salida en el intervalo de 40°C – 42°C y temperatura de condensador en el intervalo de -19°C a -20°C. El producto deshidratado por aspersión (SDP) fue sometido a deshidratación en una secadora adecuada, por ejemplo, una secadora de bandejas con vacío, flujo de nitrógeno y una temperatura de secado de 40°C.

Los siguientes productos deshidratados por aspersión fueron preparados de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3.1:

SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0.75:2.25 (deshidratado por aspersión a partir de una mezcla en diclorometano/metanol 40/60)

SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2.25:0.75 (deshidratado por aspersión a partir de una mezcla en diclorometano/metanol 50/50)

Ejemplo 3.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1.5:1.5

| | |
|---|----------|
| Polvo secado por aspersión de 3.1 (SDP) | 240.0 mg |
| Sílice coloidal anhidra | 9.1 mg |
| Croscarmelosa sódica | 35.0 mg |
| Celulosa microcristalina silicificada | 412.4 mg |
| Esterato de magnesio | 3.5 mg |
| (cantidades para 1 comprimido) | |

El SDP, parte (2955/4124) de la celulosa microcristalina silicificada, parte (10/13) de la sílice coloidal anhidra y parte (1/2) de la croscarmelosa sódica se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea con una mezcladora adecuada. Se elaboró un granulado seco mediante el uso de una técnica de compactación adecuada. Lo que sobró de la celulosa microcristalina silicificada (1169/4124), sílice coloidal anhidra (3/13) y croscarmelosa sódica (1/2) se tamizó, se añadió al granulado seco y se volvió a mezclar con una mezcladora adecuada. Se tamizó y se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se volvió a mezclar con una mezcladora adecuada. La mezcla se compactó para obtener comprimidos con una prensa compactadora excéntrica.

Los siguientes comprimidos 3.3 y 3.4 fueron preparados de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3.2:

ES 2 883 187 T3

Comprimido 3.3

| | |
|--|----------|
| SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0.75: | 240.0 mg |
| Sílice coloidal anhidra | 9.1 mg |
| Croscarmelosa sódica | 35.0 mg |
| Celulosa microcristalina silicificada | 412.4 mg |
| Esterato de magnesio | 3.5 mg |
| (cantidades para 1 comprimido) | |

Comprimido 3.4

| | |
|---------------------------------------|----------|
| SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: | 240.0 mg |
| HPMCAS LG: 1:2.25:0.75 | |
| Sílice coloidal anhidra | 9.1 mg |
| Croscarmelosa sódica | 35.0 mg |
| Celulosa microcristalina silicificada | 412.4 mg |
| Esterato de magnesio | 3.5 mg |
| (cantidades para 1 comprimido) | |

Ejemplo 4.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1.5:1.5 mediante extrusión por fusión en caliente (HME)

| | |
|--------------------|----------|
| ARN-509 | 250.0 mg |
| Eudragit® L-100-55 | 375.0 mg |
| HPMCAS LG | 375.0 mg |

(las cantidades indicadas son para 1 g de producto HME)

El HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado mediante el uso de una mezcladora adecuada. La extrusión por fusión en caliente se llevó a cabo en una máquina de moldeo por extrusión adecuada, con una temperatura máxima de 165°C y una velocidad de husillo de 80 rpm. El material extrudido por fusión en caliente se recogió y se molió en un molino adecuado. El material extrudido por fusión en caliente molido se tamizó mediante el uso de un tamiz adecuado.

Ejemplo 4.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1.5:1.5

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Polvo HME de 4.1 | 240.0 mg |
| Sílice coloidal anhidra | 9.1 mg |
| Croscarmelosa sódica | 35.0 mg |
| Celulosa microcristalina silicificada | 412.4 mg |
| Esterato de magnesio | 3.5 mg |
| (cantidades para 1 comprimido) | |

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el material extrudido por fusión en caliente se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de una mezcladora adecuada. Se tamizó y se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se volvió a mezclar con una mezcladora adecuada. La mezcla se compactó para obtener comprimidos con una prensa compactadora excéntrica.

Ejemplo 5.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0.75:2.25 mediante extrusión por fusión en caliente (HME)

| | |
|--------------------|----------|
| ARN-509 | 250.0 mg |
| Eudragit® L-100-55 | 187.5 mg |
| HPMCAS LG | 562.5 mg |

(las cantidades indicadas son para 1 g de producto HME)

El HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado mediante el uso de una mezcladora adecuada. La extrusión por fusión en caliente se llevó a cabo en una máquina de moldeo por extrusión adecuada, con una temperatura máxima de 170°C y una velocidad de husillo de 80 rpm. El material extrudido por fusión en caliente se recogió y se molió en un molino adecuado. El material extrudido por fusión en caliente molido se tamizó mediante el uso de un tamiz adecuado.

Ejemplo 5.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0.75:2.25

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Polvo HME de 5.1 | 240.0 mg |
| Sílice coloidal anhidra | 9.1 mg |
| Croscarmelosa sódica | 35.0 mg |
| Celulosa microcristalina silicificada | 412.4 mg |

| | |
|--|--------|
| Esterato de magnesio (cantidades para 1 comprimido) | 3.5 mg |
|--|--------|

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el material extrudido por fusión en caliente se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de una mezcladora adecuada. Se tamizó y se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se volvió a mezclar con una mezcladora adecuada. La mezcla se compactó para obtener comprimidos con una prensa compactadora excéntrica.

Ejemplo 6.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2.25:0.75 mediante extrusión por fusión en caliente (HME)

| | |
|--------------------|----------|
| ARN-509 | 250.0 mg |
| Eudragit® L-100-55 | 562.5 mg |
| HPMCAS LG | 187.5 mg |

(las cantidades indicadas son para 1 g de producto HME)

El HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado mediante el uso de una mezcladora adecuada. La extrusión por fusión en caliente se llevó a cabo en una máquina de moldeo por extrusión adecuada, con una temperatura máxima de 165°C y una velocidad de husillo de 80 rpm. El material extrudido por fusión en caliente se recogió y se molió en un molino adecuado. El material extrudido por fusión en caliente molido se tamizó mediante el uso de un tamiz adecuado.

Ejemplo 6.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2.25:0.75

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Polvo HME de 6.1 | 240.0 mg |
| Sílice coloidal anhidra | 9.1 mg |
| Croscarmelosa sódica | 35.0 mg |
| Celulosa microcristalina silicificada | 412.4 mg |
| Esterato de magnesio | 3.5 mg |
| (cantidades para 1 comprimido) | |

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el material extrudido por fusión en caliente se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de una mezcladora adecuada. Se tamizó y se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se volvió a mezclar con una mezcladora adecuada. La mezcla se compactó para obtener comprimidos con una prensa compactadora excéntrica.

Ejemplo 7: Estudio de disolución in vitro

Método de disolución

Los comprimidos se colocaron en 300 ml de SGFsp (simulación de jugos gástricos sin pepsina) durante 15 minutos, paleta, 100 rpm (rondas por minuto), luego en 900 ml de FaSSIF (simulación de fluido intestinal en ayunas), paleta, 100 rpm. El % de ARN-509 disuelto se midió con detección UHPLC-UV a 242 nm.

La dosis por recipiente fue de 120 mg. Se utilizaron comprimidos de 60 mg. Dos comprimidos por recipiente.

Resultados (% disuelto en función de tiempo (minutos).

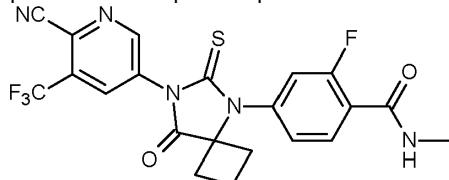
| Tiempo (minutos) | 5 | 14 | 20 | 25 | 35 | 45 | 60 | 75 | 105 | 135 | 285 |
|-------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Comprimidos del Ej. 3.2 | 4.3 | 6.9 | 67.3 | 73.5 | 73.6 | 73.0 | 71.4 | 71.7 | 68.4 | 66.5 | 63.7 |
| | 4.4 | 6.9 | 65.6 | 69.8 | 70.5 | 69.4 | 68.4 | 66.9 | 65.0 | 63.4 | 56.9 |
| Comprimidos 3.3 | 4.3 | 6.2 | 54.1 | 64.4 | 66.6 | 66.9 | 66.4 | 66.9 | 62.4 | 64.0 | 61.7 |
| | 4.1 | 6.4 | 54.9 | 62.0 | 59.8 | 64.5 | 59.7 | 63.3 | 63.2 | 61.9 | 58.8 |
| Comprimidos 3.4 | 4.6 | 7.1 | 77.1 | 77.5 | 75.9 | 72.5 | 69.1 | 64.2 | 65.2 | 61.0 | 57.1 |
| | 4.6 | 7.2 | 75.5 | 77.4 | 75.3 | 72.7 | 66.7 | 66.4 | 64.2 | 59.9 | 44.2 |
| Comprimidos del Ej. 4.2 | 3.1 | 4.7 | 78.4 | 88.7 | 86.8 | 85.7 | 84.5 | 73.7 | 37.6 | 24.3 | 19.5 |

ES 2 883 187 T3

| Tiempo (minutos) | 5 | 14 | 20 | 25 | 35 | 45 | 60 | 75 | 105 | 135 | 285 |
|----------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 3.2 | 4.8 | 78.3 | 88.0 | 83.8 | 85.9 | 84.2 | 62.2 | 29.0 | 22.7 | 18.9 |
| Comprimidos del Ej. 5.2 | 3.5 | 5.3 | 61.7 | 77.9 | 80.3 | 80.4 | 79.0 | 76.4 | 75.5 | 75.0 | 59.2 |
| | 3.3 | 5.4 | 66.7 | 79.0 | 81.3 | 79.8 | 77.5 | 78.0 | 74.3 | 71.8 | 57.4 |
| Comprimidos del Ej. 6.2 | 2.2 | 3.4 | 76.7 | 85.2 | 85.1 | 78.5 | 49.8 | 21.4 | 17.7 | 17.1 | 15.7 |

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende



(ARN- 509),

un copolímero de poli(met)acrilato y succinato acetato de hidroxipropilmelcelulosa (HPMCAS).

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

3. La dispersión sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida está en el intervalo de 1:1 a 1:5.

4. La dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 3, donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida es de 1:3.

5. La dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 3, donde la relación peso-peso de ARN-509:(copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida es de 1:2.

6. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS en la dispersión sólida oscila entre 5:95 y 95:5.

7. La dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 6, donde la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS en la dispersión sólida oscila entre 25:75 y 75:25.

8. La dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 7, donde la relación peso-peso de copolímero de poli(met)acrilato con respecto a HPMCAS en la dispersión sólida es de 50:50.

9. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde ARN-509 está presente en forma amorfa.

10. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la dispersión es una solución sólida.

11. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el copolímero de poli(met)acrilato es polí(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1.

12. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde HPMCAS es HPMCAS LG (grado granular).

13. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se puede obtener por medio de deshidratación por aspersión.

14. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que se puede obtener mediante extrusión por fusión en caliente.

15. Una partícula que consiste en una dispersión sólida tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

16. Una partícula que comprende una dispersión sólida tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14.

17. Una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14.

18. Una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una partícula de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16.

19. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, donde la formulación comprende 60 mg de ARN-509.
20. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, donde la formulación comprende 120 mg de ARN-509.
21. La formulación de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, donde la formulación comprende 240 mg de ARN-509.
22. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, donde el peso de la dispersión sólida oscila entre 20 y 40% del peso total de la formulación.
23. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, donde la formulación es un comprimido.
24. La formulación de acuerdo con la reivindicación 23 que es adecuada para la administración oral.
25. Un proceso para preparar la dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende las etapas de mezclar ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un disolvente adecuado y someter dicha mezcla a deshidratación por aspersión.
26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, donde el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol.
27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 26, donde la relación peso:peso del diclorometano con respecto al metanol en la mezcla es de 50:50.
28. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 17 a 24 para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.
29. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 28, donde la formulación es para la administración oral.
30. Una combinación de una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24 y otro agente anticáncer.
31. La combinación de acuerdo con la reivindicación 30, donde el otro agente anticáncer es un inhibidor de la biosíntesis androgénica.
32. La combinación de acuerdo con la reivindicación 30, donde el otro agente anticáncer es acetato de abiraterona.
33. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32 que comprende además prednisona.

Figura 1: XRD de polvos. Parámetros de difracción de la Forma B de ARN-509

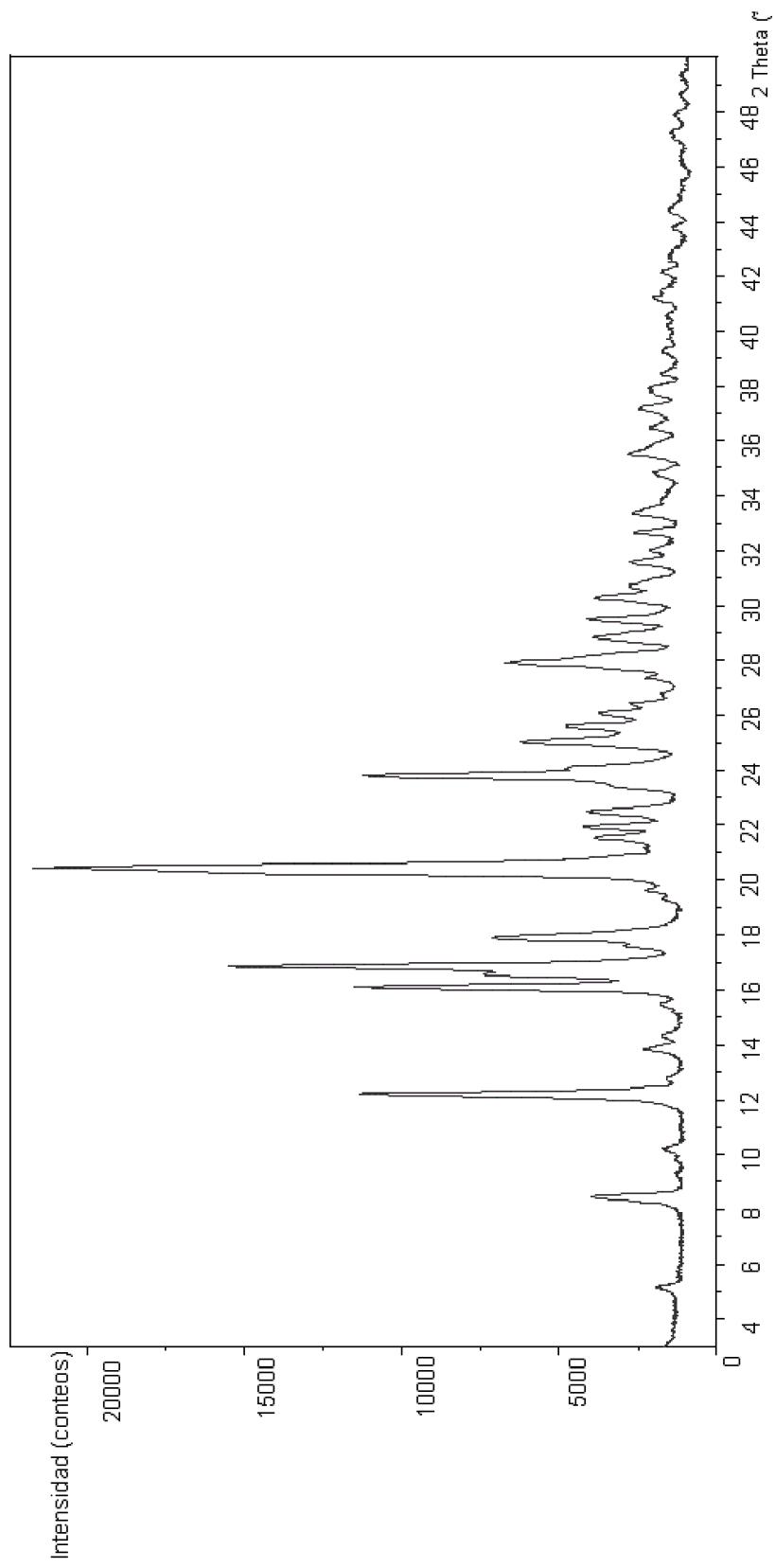


Figura 2: Espectrometría infrarroja (microATR) de la Forma B de ARN-509.

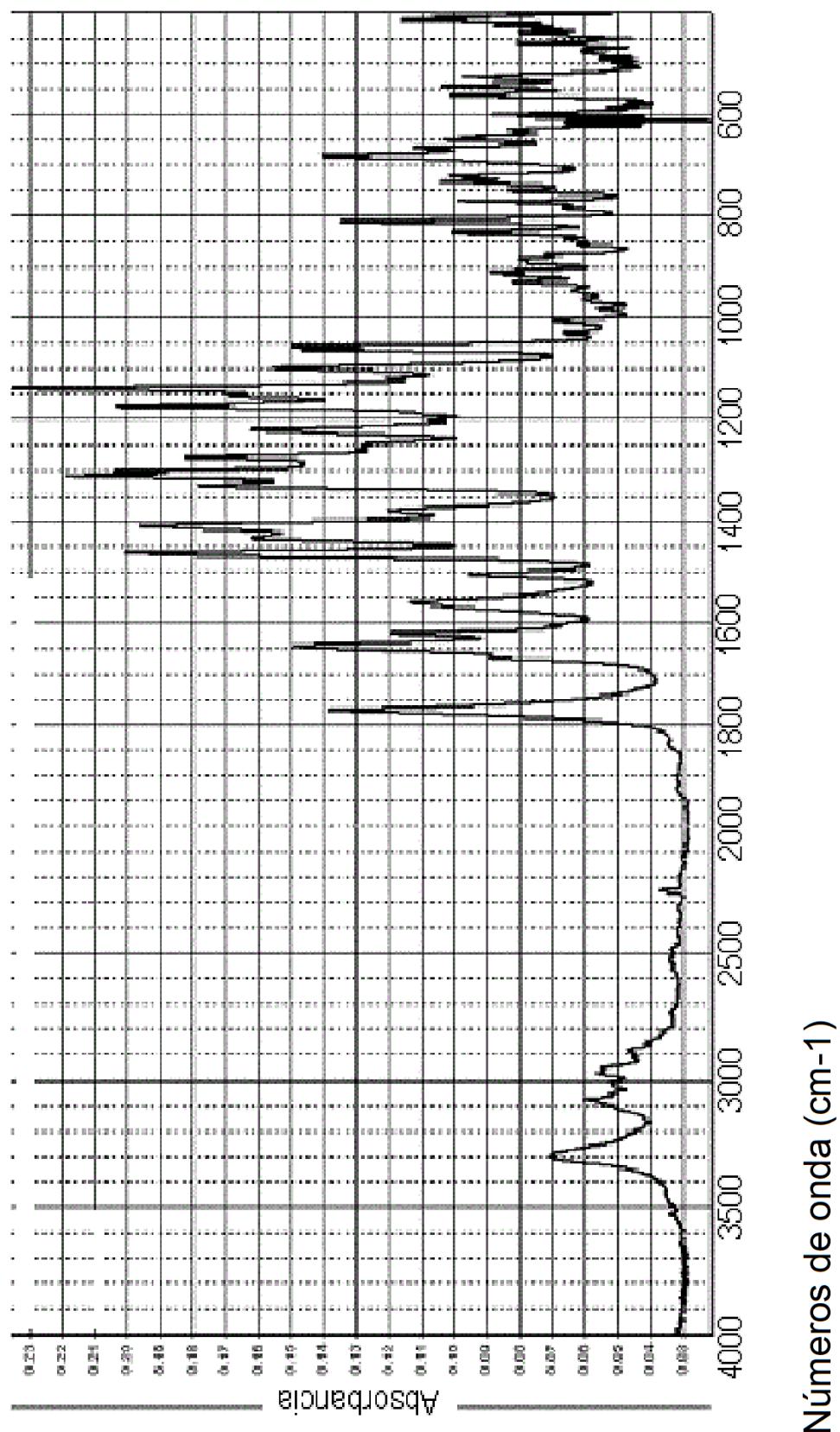


Figura 3: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma B de ARN-509.

