**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015005432-3 B1**

**(22) Data do Depósito:** 11/09/2013

**(45) Data de Concessão:** 18/04/2023

**(54) Título:** ENZALUTAMIDA AMORFA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO DAS MESMAS

**(51) Int.Cl.:** C07D 233/86; A61K 31/4164; A61P 35/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 11/09/2012 US 61/699,351.

**(73) Titular(es):** MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS LLC; ASTELLAS PHARMA INC..

**(72) Inventor(es):** SHEILA MATZ; DOUGLAS ALAN LORENZ; JASON A. EVERETT; RANDY J. WALD; SANJAY KONAGURTHU; ATSUSHI KANBAYASHI; HIROYASU TOYOTA; KOJI NISHIMURA; RYOUSUKE IRIE; SHINSUKE OBA; TOSHIRO SAKAI; YUUKI TAKAISHI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2013059223 de 11/09/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/043208 de 20/03/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 11/03/2015

**(57) Resumo:** ENZALUTAMIDA AMORFA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO DAS MESMAS. A presente revelação proporciona formulações de enzalutamida e o uso das mesmas no tratamento de distúrbios hiperproliferativos.

# ENZALUTAMIDA AMORFA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO A MESMA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO DAS MESMAS

[001] O presente pedido reivindica prioridade e incorpora para fins de referência o Pedido de No 61/699,391 depositado em 11 de setembro de 2012.

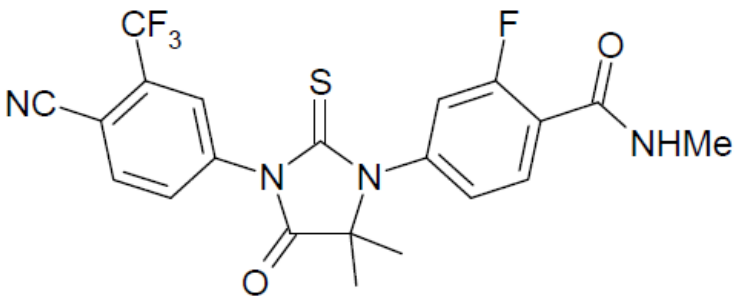
[002] Todos os documentos citados nesta revelação são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

## CAMPO TÉCNICO

[003] A presente revelação refere-se a formulações sólidas de enzalutamida. Mais particularmente, a presente revelação refere-se a formulações sólidas compreendendo enzalutamida amorfa, e a composições farmacêuticas compreendendo uma dispersão sólida contendo enzalutamida e pelo menos um polímero. Além do mais, a presente revelação refere-se a métodos para fabricação de tais formulações e composições, e ao uso das mesmas.

## ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] A enzalutamida é um inibidor da sinalização do receptor do androgênio. Seu nome químico é 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidanomidazolidina-1-i}-2-fluoro-*N*-metilbenzamida. Sua fórmula estrutural é:




[005] A enzalutamida é usada como um agente para o

tratamento do câncer de próstata resistente à castração. Vide, por exemplo, a US 7,709,517. A enzalutamida é disponibilizada comercialmente como uma cápsula macia (marca registrada “XTANDI®”) preenchida com um líquido compreendendo 40 mg de enzalutamida por uma cápsula e excipientes farmacêuticos. A dosagem diária é de 160 mg, portanto, um paciente precisa tomar quatro cápsulas por dia. Dentre outras coisas, um comprimido único adequado de tamanho razoável compreendendo a quantidade prescrita de enzalutamida e tendo solubilidade e/ou estabilidade frente à dissolução e absorção adequada e vantajosa seria vantajoso como uma alternativa adequada às cápsulas macias.

[006] A literatura de patente relata um composto moderadamente solúvel mantido em um polímero hidrossolúvel de formação de gel, tal como hidroxipropil metilcelulose ou hidroxipropilcelulose, como uma dispersão sólida, em que a composição contém uma substância salina para melhorar o tempo de desintegração e o perfil de dissolução, entre outros. Vide, por exemplo, a US2002/0031547. O uso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose em uma composição farmacêutica compreendendo um composto moderadamente solúvel, preparada por um método de secagem por atomização, também demonstrou melhorar a solubilidade aquosa e/ou a biodisponibilidade. Vide, por exemplo, a US2002/0009494. Entretanto, a combinação de fármacos com polímeros solubilizantes nem sempre melhora a biodisponibilidade para fármacos de baixa solubilidade. A solubilização de um fármaco específico depende de sua estrutura química e suas propriedades físicas; portanto, nem sempre é possível prever se algum polímero em

particular irá solubilizar um fármaco específico. Muitas vezes, é difícil e demorado selecionar polímeros que atinjam melhor solubilização, pois a interação fármaco-polímero ainda é mal compreendida. Por exemplo, a adição de polímeros pode de fato acelerar a dissolução de um fármaco ao invés de fornecer concentração aumentada.

**BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[007] A FIG. 1 mostra difratogramas PXRD da enzalutamida amorfa, três dispersões de enzalutamida secas por atomização com polímeros aumentadores de concentração, e enzalutamida cristalina. Vide o Exemplo 3.

[008] A Fig. 2 mostra imagens de eletromicrografia de varredura (SEM) da enzalutamida amorfa (100% seca por atomização) e dispersões secas por atomização (SDDs) compreendendo enzalutamida e HPMCAS ou PVPVA. Antes da exposição (inicial) e após 1 dia a um ambiente de 50°C/75%RH. Vide o Exemplo 6.

[009] A FIG. 3 é um perfil de dissolução das dispersões sólidas obtido pelo Exemplo 17 (1:3), 18 (1:2), 19 (1:1.5), 20 (1:1), 21 (1:0.67) e 22 (1:5) no Exemplo 25.

[010] A FIG. 4 é um perfil de dissolução dos comprimidos obtidos pelo Exemplo 16 (1:3), 18 (1:2) e 21 (1:0.67) no Exemplo 25.

[011] A FIG. 5 é um perfil de dissolução do comprimido inicial obtido pelo Exemplo 17 e do comprimido armazenado a 40$^{o}$C e a uma umidade relativa de 75% para 1 mês no Exemplo 26.

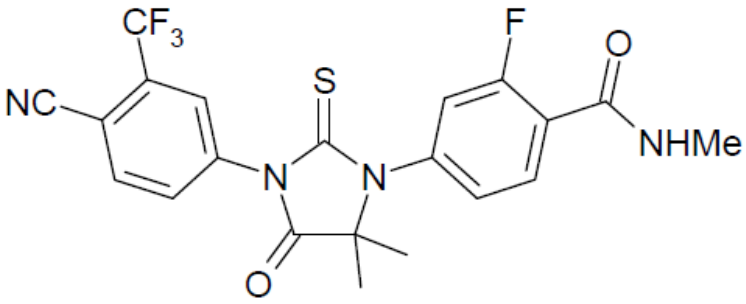
[012] A FIG. 6 é um espectro de difração de raios X das dispersões sólidas preparadas no Exemplo 16 (1:3), 18 (1:2), 22 (1:5) e 23 (1:3) e da substância de fármaco

cristalina obtida medindo-a imediatamente após sua preparação.

[013] A FIG. 7 é um espectro de difração de raios X da dispersão sólida que foi preparado no Exemplo 17 e armazenado a 40°C e a 75% de umidade relativa por 1 mês no Exemplo 29.

**DESCRIÇÃO DETALHADA**

[014] A enzalutamida é um inibidor da sinalização do receptor do androgênio. Seu nome químico é 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidanomidazolidin-1-i}-2-fluoro-*N*-metilbenzamida. Sua fórmula estrutural é:




[015] A enzalutamida é usada como um agente para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração que recebeu terapia com docetaxel; a enzalutamida também é revelada para o tratamento de câncer de mama, câncer de próstata, hiperplasia de próstata benigna e câncer de ovário; vide, por exemplo, a Patente US 7,709,517.

[016] A presente revelação proporciona uma dispersão sólida possuindo propriedades tal como solubilidade aprimorada e absorção da enzalutamida, e uma composição farmacêutica contendo a dispersão sólida que possui estabilidade frente à dissolução.

[017] Além disso, a presente revelação proporciona um

método para produção da composição farmacêutica que possui estabilidade frente à dissolução da enzalutamida.

[018] De acordo com a presente revelação, (1) uma composição farmacêutica que aprimora a solubilidade e a absorção da enzalutamida, (2) uma composição farmacêutica que possui propriedade de rápida desintegração e capacidade de dispersão da enzalutamida quando a referida composição farmacêutica (comprimido e similares) é usada, e (3) um processo de fabricação da composição farmacêutica que possui o referido efeito, podem ser proporcionados.

[019] Essas formas de dosagem proporcionam aprimoramentos excepcionalmente grandes na concentração aquosa em um ambiente de uso. Essas composições também oferecem a oportunidade de dosar toda a dose terapêutica diária de enzalutamida em uma única unidade de dosagem, por meio do aprimoramento da biodisponibilidade oral do fármaco.

**Enzalutamida amorfa**

[020] Em algumas modalidades, a enzalutamida é amorfa (isto é, em um estado não-cristalino). A enzalutamida amorfa se dissolve mais rapidamente e em maior grau do que a enzalutamida cristalina em um ambiente de uso aquoso, tal como um meio de dissolução aquoso de um teste de dissolução *in vitro* (por exemplo, solução salina tamponada de fosfato ou fluido duodenal jejuado modelo ou fluido gástrico simulado) ou o ambiente *in vivo* do estômago ou intestino delgado. Esta dissolução aprimorada resulta em maior biodisponibilidade oral da enzalutamida, comparado ao fármaco cristalino. Um exemplo de forma cristalina da enzalutamida é a Forma A, caracterizada pelo padrão de

difração de raios X obtido por pó designado como “Carga de Fármaco Cristalino” na FIG. 1.

[021] Em algumas modalidades, a enzalutamida é mais de 80% amorfa (isto é, contendo menos de 20% de enzalutamida cristalina). Em algumas modalidades, a enzalutamida é mais de 90% amorfa (isto é, contendo menos de 10% de enzalutamida cristalina). Em algumas modalidades, a enzalutamida é mais de 95% amorfa (isto é, contendo menos de 5% de enzalutamida cristalina). Em algumas modalidades, a enzalutamida não apresenta caráter cristalino quando medida por difração de raios X obtida por pó, por dispersão de raios X de ângulo baixo, por $^{13}$C-NMR ou por $^{19}$F-NMR.

[022] A enzalutamida amorfa pode ser preparada por qualquer meio conhecido, incluindo secagem por atomização, extrusão a quente, e precipitação a partir da solução ou adição de um não-solvente.

**Composições Farmacêuticas**

[023] A quantidade exata (dose eficaz) de enzalutamida irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo, por exemplo, da espécie, idade, peso e condição geral ou clínica do indivíduo, da gravidade ou mecanismo de qualquer distúrbio sendo tratado, do agente ou veículo específico utilizado, do método e cronograma de administração, entre outros.

[024] O modo de administração em particular e o regime de dosagem serão escolhidos pelo médico responsável, levando em conta os detalhes do caso (por exemplo, o indivíduo, a doença, o estado de doença envolvido, e se o tratamento é profilático). O tratamento pode envolver doses diárias ou várias vezes ao dia do(s) composto(s) por um

período de alguns dias a meses, ou até mesmo anos.

[025] Em geral, no entanto, uma dose adequada estará na faixa de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg, por exemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dia, tal como acima de aproximadamente 0,1 mg por quilograma, ou em uma faixa de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por quilograma de peso corporal do destinatário por dia. Por exemplo, uma dose adequada pode ser de aproximadamente 1 mg/kg, 10 mg/kg ou 50 mg/kg de peso corporal por dia.

[026] A enzalutamida é administrada de maneira conveniente na forma de dosagem unitária; por exemplo, contendo 0,05 a 10000 mg, 0,5 a 10000 mg, 5 a 1000 mg, 10 a 200 mg ou 40 a 160 mg de enzalutamida por forma de dosagem unitária.

[027] A enzalutamida pode ser apresentada de maneira conveniente em uma dose única ou como doses divididas administradas em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais sub-doses por dia. A própria sub-dose pode ser adicionalmente dividida, por exemplo, em uma série de administrações distintas com pouco intervalo entre elas; tais como múltiplas inalações por um insuflador.

[028] Em algumas modalidades, as composições compreendem enzalutamida amorfa e um polímero aumentador de concentração. Em algumas modalidades, as composições compreendem enzalutamida amorfa e mais de um polímero aumentador de concentração.

[029] A enzalutamida amorfa e um polímero aumentador de concentração podem ser misturados fisicamente, isto é, os

dois materiais, como pós separados, podem ser combinados por métodos conhecidos nas técnicas farmacêuticas, incluindo mistura a seco, granulação a seco e granulação por via úmida.

[030] Em algumas modalidades, as composições compreendem dispersões sólidas amorfas de enzalutamida e um polímero aumentador de concentração. Em algumas modalidades, pelo menos a maior parte da enzalutamida na composição é amorfa. Como usado aqui, o termo “a maior parte” da enzalutamida significa que pelo menos 60% da enzalutamida na composição está na forma amorfa, em vez de na forma cristalina. Em algumas modalidades, a enzalutamida na dispersão é substancialmente amorfa. Como usado aqui, “substancialmente amorfa” significa que a quantidade da enzalutamida na forma cristalina não excede aproximadamente 20%. Em algumas modalidades, a enzalutamida na dispersão é “quase completamente amorfa", o que significa que a quantidade da enzalutamida na forma cristalina não ultrapassa cerca de 10%. As quantidades de enzalutamida cristalina podem ser medidas por difração de raios X obtida por pó, dispersão de raios X de ângulo baixo, calorimetria exploratória diferencial (DSC), 19F-NMR de estado sólido, 13C-NMR de estado sólido ou qualquer outra medição quantitativa convencional.

[031] As composições podem conter de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 % em peso de enzalutamida, dependendo da dose do fármaco e da eficácia do polímero aumentador de concentração. O aumento das concentrações de enzalutamida aquosa e da biodisponibilidade relativa são tipicamente melhores em níveis baixos de enzalutamida na dispersão,

tipicamente menores do que aproximadamente 75% em peso. Em algumas modalidades, as dispersões compreendem mais de 20% em peso e menos de 75% em peso de enzalutamida. Em algumas modalidades, as dispersões compreendem mais de 25% em peso e menos de 75% em peso de enzalutamida. Em algumas modalidades, as dispersões compreendem mais de 50% em peso e menos de 70% em peso de enzalutamida.

[032] A enzalutamida amorfa pode existir dentro da dispersão amorfa sólida como uma fase pura, como uma solução sólida de enzalutamida distribuída homogeneamente por todo o polímero, ou qualquer combinação desses estados ou estados que se situam entre os mesmos.

[033] Em algumas modalidades, a dispersão é substancialmente homogênea, de modo que a enzalutamida seja dispersa da maneira mais homogênea possível por todo o polímero. “Substancialmente homogênea” significa que a fração de enzalutamida que está presente em domínios amorfos relativamente puros dentro da dispersão sólida é relativamente pequena, da ordem de menos de 20%, e em algumas modalidades, menos de 10% da quantidade total de enzalutamida.

[034] Em algumas modalidades, a dispersão amorfa sólida pode ter alguns domínios ricos em enzalutamida. Em algumas modalidades, a própria dispersão tem uma única temperatura de transição vítrea (Tg) que demonstra que a dispersão é substancialmente homogênea. Isso contrasta com uma mistura física simples de partículas de enzalutamida amorfa e partículas poliméricas amorfas puras que geralmente exibe duas Tgs distintas, uma da enzalutamida e uma do polímero. A Tg, como usada aqui, é a temperatura característica em

que um material vítreo, após receber aquecimento gradual, passa por uma mudança física relativamente rápida (por exemplo, de 10 a 100) de um estado vítreo para um estado de borracha. A Tg de um material amorfo, tal como um polímero, fármaco ou dispersão, pode ser medida por várias técnicas, incluindo por um analisador mecânico dinâmico (DMA), um dilatômetro, analisador dielétrico e por um calorímetro exploratório diferencial (DSC). Os valores exatos medidos por cada técnica podem variar um pouco, mas geralmente estão dentro do intervalo de 10$^{o}$ a 30$^{o}$C em relação uns aos outros. Seja qual for a técnica utilizada, quando uma dispersão amorfa exibe uma única Tg, isso indica que a dispersão é substancialmente homogênea.

[035] As dispersões que são substancialmente homogêneas geralmente são mais estáveis fisicamente e possuem propriedades de aumento de concentração aprimoradas, e, por sua vez, maior biodisponibilidade, em relação às dispersões não-homogêneas.

[036] As composições compreendendo a enzalutamida e um polímero aumentador de concentração proporcionam concentração aumentada da enzalutamida dissolvida nos testes de dissolução *in vitro*. Foi determinado que a concentração de fármaco aumentada nos testes de dissolução *in vitro* em Solução (MFDS) Duoedenal Jejuada Modelo (MFD) ou Solução Salina Tamponada de Fosfato (PBS) é um bom indicador do desempenho e biodisponibilidade *in vivo*. Uma solução PBS apropriada é uma solução aquosa compreendendo 20 mM de fosfato de sódio (Na2HPO4), 47 mM de fosfato de potássio (KH2PO4), 87 mM de NaCl, e 0,2 mM de KCl, ajustada para o pH de 6.5 com NaOH. Uma solução MFD apropriada é a

mesma solução PBS onde adicionalmente estão presentes 7,3 mM de ácido taurocólico de sódio e 1,4 mM de 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina. Uma composição pode ser testada para a dissolução adicionando-a à solução MFD ou PBS com agitação para promover a dissolução. Geralmente, a quantidade de composição adicionada à solução em tal teste é uma quantidade que, se todo o fármaco na composição tiver sido dissolvido, produziria uma concentração de enzalutamida que é de pelo menos aproximadamente 2 vezes, e, em algumas modalidades, pelo menos 5 vezes a solubilidade de equilíbrio da enzalutamida cristalina isoladamente na solução de teste.

[037] Em algumas modalidades, as composições proporcionam uma Concentração Máxima de Fármaco (MDC) que é de pelo menos aproximadamente 2 vezes a concentração máxima de uma composição controle compreendendo uma quantidade equivalente de enzalutamida cristalina, mas isenta do polímero aumentador de concentração, durante os primeiros 90 minutos após a dosagem da dispersão no meio *in vitro*. Em outras palavras, se a concentração máxima proporcionada pela composição controle for de 10 µg/mL, então uma composição proporciona uma MDC de pelo menos aproximadamente 20 µg/mL A composição de comparação geralmente é enzalutamida cristalina. Em algumas modalidades, a MDC da enzalutamida obtida com as composições é de pelo menos aproximadamente 5 vezes a concentração máxima da composição controle. Em algumas modalidades, a MDC da enzalutamida obtida com as composições é de pelo menos aproximadamente 10 vezes a concentração máxima da composição controle.

[038] Em algumas modalidades, as composições, quando testadas no teste *in vitro* descrito acima, exibem uma concentração de enzalutamida uma hora após alcançarem $C_{max}$ que é pelo menos 80% da concentração $C_{max}$, em que $C_{max}$ é a concentração máxima de enzalutamida alcançada no teste *in vitro*.

[039] Em algumas modalidades, as composições proporcionam, em um ambiente de uso aquoso, uma concentração de enzalutamida versus Área Sob a Curva ($AUC_{90}$), para qualquer período de pelo menos 90 minutos entre o tempo de introdução no ambiente de uso e aproximadamente 270 minutos após a introdução no ambiente de uso, que é de pelo menos 2 vezes a $AUC_{90}$ de uma composição controle compreendendo uma quantidade equivalente de enzalutamida cristalina não-dispersa. Em algumas modalidades, as composições proporcionam, em um ambiente de uso aquoso, uma concentração versus tempo $AUC_{90}$, para qualquer período de pelo menos 90 minutos entre o tempo de introdução no ambiente de uso e cerca de 270 minutos após a introdução ao ambiente de uso, que é de pelo menos 5 vezes, em algumas modalidades, pelo menos aproximadamente 10 vezes, a de uma composição controle como descrito acima. Tais aprimoramentos grandes nos valores de concentração aquosa versus tempo $AUC_{90}$ são surpreendentes, dada a solubilidade aquosa extremamente baixa e a hidrofobicidade da enzalutamida.

[040] Em algumas modalidades, as composições atendem tanto aos critérios $C_{max}$ quanto $AUC_{90}$ quando testadas *in vitro*. O teste *in vitro* para avaliar a concentração de fármaco aumentada em solução aquosa pode ser realizado (1)

adicionando-se com agitação uma quantidade suficiente de composição controle, isto é, a enzalutamida cristalina isoladamente, ao meio de teste *in vitro*, tipicamente solução MFD ou PBS, para determinar a concentração máxima da enzalutamida obtida sob as condições do teste; (2) adicionando-se com agitação uma quantidade suficiente de composição de teste (por exemplo, a enzalutamida e o polímero) em um meio de teste equivalente, de modo que se toda a enzalutamida tiver sido dissolvida, a concentração teórica de enzalutamida excederia a concentração máxima observada e enzalutamida por um fator de aproximadamente 20; e (3) comparando-se a MDC medida e/ou concentração aquosa versus tempo $AUC_{90}$ da composição de teste no meio de teste com a concentração máxima, e/ou a concentração aquosa versus tempo $AUC_{90}$ da composição de controle. Ao realizar tal teste de dissolução, a quantidade de composição de teste ou composição controle usada é uma quantidade tal que, se toda a enzalutamida tiver se dissolvido, a concentração de enzalutamida de teste seria de pelo menos 20 vezes a da concentração de enzalutamida controle.

[041] A concentração da enzalutamida dissolvida é tipicamente medida em função do tempo pela amostragem do meio de teste e representando graficamente a concentração de enzalutamida no meio de teste vs. tempo de modo que a MDC possa ser averiguada. A MDC é levada ao valor máximo de enzalutamida dissolvida medido pela duração do teste. A concentração aquosa da enzalutamida versus tempo $AUC_{90}$ é calculada integrando-se a curva concentração versus tempo em qualquer período de tempo de 90 minutos entre o tempo de introdução da composição no ambiente de uso aquoso (tempo

igual a zero) e 270 minutos após a introdução ao ambiente de uso (tempo igual a 270 minutos). Tipicamente, quando a composição atinge sua MDC rapidamente, em menos de aproximadamente 30 minutos, o intervalo de tempo usado para calcular $AUC_{90}$ é do tempo igual a zero ao tempo igual a 90 minutos. No entanto, se a $AUC_{90}$ ao longo de qualquer período de tempo de 90 minutos descrito acima de uma composição satisfazer a esse critério, ela é incorporada nas composições descritas nesta revelação. O período de tempo 270 min é escolhido em função de sua relevância fisiológica. A absorção do fármaco em mamíferos geralmente ocorre no intestino delgado, e o tempo de trânsito do intestino delgado em humanos é de aproximadamente 4.5 horas, ou 270 minutos. Na situação *in vivo*, por exemplo, após a dosagem oral a um humano, é importante que a dispersão de enzalutamida não-dissolvida/polímero seja capaz de dissolver e realimentar o fluido gastrintestinal com fármaco dissolvido à medida que o fármaco é removido do sistema por absorção através da parede gastrintestinal para a corrente sanguínea. A capacidade de uma dispersão realizar esta função de realimentação pode ser testada *in vitro* no chamado “teste de membrana”. Em algumas modalidades, as dispersões de enzalutamida/polímero possuem alta capacidade de suportar o fluxo transmembrana no teste de membrana *in vitro*.

[042] Em algumas modalidades, quando dosadas oralmente a um humano ou outro mamífero, as composições proporcionam uma área sob a curva concentração plasmática de enzalutamida versus tempo (AUC) que é de pelo menos 1,25 vez a observada quando uma composição controle

compreendendo uma quantidade equivalente de fármaco cristalino é dosada. Nota-se que também se pode dizer que tais composições possuem uma biodisponibilidade relativa de pelo menos aproximadamente 1.25. Em algumas modalidades, as composições dosadas oralmente a um humano ou outro animal proporcionam uma área AUC de enzalutamida plasmática que é de pelo menos 2 vezes a observada quando uma composição controle compreendendo uma quantidade equivalente de fármaco cristalino é dosada. Em algumas modalidades, a AUC *in vivo* é a $AUC_{0\text{-}7dias}$, como descrito abaixo. Assim, as composições podem ser avaliadas tanto em testes *in vitro* como *in vivo*, ou ambos.

[043] A biodisponibilidade relativa da enzalutamida nas dispersões pode ser testada *in vivo* em animais ou humanos usando métodos convencionais para fazer tal determinação. Um teste *in vivo*, tal como um estudo farmacocinético cruzado, pode ser usado para determinar se uma composição de enzalutamida e polímero aumentador de concentração (ou uma composição composta de enzalutamida amorfa sem um polímero aumentador de concentração) proporciona uma biodisponibilidade relativa aumentada comparado a uma composição controle composta de enzalutamida cristalina, mas nenhum polímero como descrito acima. Em um estudo cruzado *in vivo*, uma “composição de teste” de enzalutamida e polímero é dosada a metade de um grupo de indivíduos de teste, e, após um período de eliminação apropriado (pelo menos 42 dias), os mesmos indivíduos são dosados com uma “composição controle” que compreende uma quantidade equivalente de enzalutamida cristalina sem nenhum polímero aumentador de concentração presente. A outra metade do

grupo é dosada primeiro com a composição controle, seguido pela composição de teste. A biodisponibilidade relativa é medida como a área sob a curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo (AUC) determinada para o grupo de teste dividido pela AUC plasmática proporcionada pela composição controle. Em algumas modalidades, esta razão teste/controle é determinada para cada indivíduo, e então se calcula a média de todas as razões para todos os indivíduos no estudo. Determinações *in vivo* da AUC podem ser feitas representando-se graficamente a concentração plasmática do fármaco ao longo da ordenada (eixo y) versus tempo ao longo da abscissa (eixo x), e usando o método da regra trapezoidal.

[044] Assim, como observado acima, uma modalidade é aquela em que a biodisponibilidade relativa da composição de teste é de pelo menos aproximadamente 1.25 em relação a uma composição controle composta de enzalutamida cristalina, mas sem nenhum polímero aumentador de concentração como descrito acima. (Isto é, a AUC *in vivo* proporcionada pela composição de teste é de pelo menos aproximadamente 1.25 vez a AUC *in vivo* proporcionada pela composição controle). Em algumas modalidades, a biodisponibilidade relativa da composição de teste é de pelo menos aproximadamente 2, em relação a uma composição controle composta de enzalutamida cristalina, mas sem nenhum polímero aumentador de concentração presente, como descrito acima. A determinação das AUCs é um procedimento bem conhecido e é descrito, por exemplo, em Welling, “Pharmacokinetics Processes and Mathematics,” ACS Monograph 185 (1986).

[045] Para realizar as medições AUC *in vivo* para enzalutamida, o as composições de teste e controle de enzalutamida devem ser dosadas a uma dose de 16 mg para um grupo de pelo menos 24 indivíduos no estado jejuado. Amostras de sangue devem ser coletadas no tempo 0 (pré-dose), e em tempos pós-dose de 15, 30 e 45 minutos; e em 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 12 horas; e em 0 e 12 horas no dia 2; e em 0 hora nos dias 3, 5 e 7 (em que 0 hora nos dias 2, 3, 5 e 7 corresponde ao tempo do dia em que a dosagem ocorreu no dia 1).

[046] A biodisponibilidade relativa é medida usando $AUC_{0\text{-}7dias}$. O valor absoluto da $AUC_{0\text{-}7dias}$ também é usado para determinar se uma formulação de dispersão se enquadra nas composições desta revelação; isto é, composições farmacêuticas compreendendo uma dispersão amorfa sólida de enzalutamida e um polímero aumentador de concentração, que, quando dosado a um grupo de 24 ou mais humanos a uma dose de 160 mg, proporciona uma área média sob a curva de concentração plasmática de enzalutamida vs. tempo a partir do tempo de dosagem a 7 dias após a dosagem, $AUC_{0\text{-}7dias}$, que é superior a 150 μg•h/ml. Essa restrição aplica-se igualmente a outras doses, proporcionando uma $AUC_{0\text{-}7dias}$ plasmática que é superior a (150 μg•h/ml)/(160 mg) ou, de maneira mais geral, superior a 0,94 μg•h/ml•mg, em que mg refere-se ao peso da dose de enzalutamida.

[047] A inspeção das curvas de concentração plasmática de enzalutamida versus tempo para os indivíduos dosados fornecerá a concentração de enzalutamida máxima $C_{max}$ alcançada durante o período pós-dose. Uma média $C_{max}$ pode ser calculada para o grupo de indivíduos. Esta revelação

proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma dispersão amorfa sólida de enzalutamida e um polímero aumentador de concentração, a referida dispersão, quando dosada a um grupo de 24 ou mais humanos a uma dose de 160 mg proporcionando uma concentração plasmática de enzalutamida média máxima $C_{max}$ que é superior a 2 µg/ml, em algumas modalidades, superior a 2,5 µg/ml. Essa restrição aplica-se igualmente a outras doses, proporcionando um $C_{max}$ maior do que (2 µg/ml)/(160 mg), onde mg refere-se ao peso da dose de enzalutamida. Em algumas modalidades, $C_{max}$ é maior do que (2,5 µg/ml)/(160 mg); essa restrição pode ser expressa como proporcionando um $C_{max}$ maior do que 12,5 ng/ml•mg. Em algumas modalidades, $C_{max}$ é maior do que 15,6 ng ng/ml•mg.

**Polímeros Aumentadores de Concentração**

[048] Os polímeros aumentadores de concentração adequados para uso nas composições são inertes, no sentido de que eles não reagem quimicamente com a enzalutamida, são farmaceuticamente aceitáveis (isto é, são atóxicos) e possuem pelo menos alguma solubilidade em solução aquosa em pHs fisiologicamente relevantes (por exemplo, de 1 a 8). O polímero aumentador de concentração pode ser neutro ou ionizável, e deve ter uma solubilidade aquosa de pelo menos 0,1 mg/mL em pelo menos uma parte da faixa de pH de 1 a 8.

[049] Um polímero é um “polímero aumentador de concentração” se ele satisfaz a pelo menos uma, ou, em algumas modalidades, ambas as condições a seguir. A primeira condição é que o polímero aumentador de concentração aumente a MDC *in vitro* da enzalutamida no ambiente de uso em relação a uma composição controle

consistindo de uma quantidade equivalente de enzalutamida cristalina, mas nenhum polímero. Isto é, uma vez que a composição seja introduzida em um ambiente de uso, o polímero aumenta a concentração aquosa de enzalutamida em relação à composição controle. Em algumas modalidades, o polímero aumenta a MDC da enzalutamida em solução aquosa em pelo menos 2 vezes em relação a uma composição controle, em algumas modalidades, em pelo menos 5 vezes; em algumas modalidades, em pelo menos 10 vezes. A segunda condição é que o polímero aumentador de concentração aumente a $AUC_{90}$ da enzalutamida no ambiente de uso *in vitro* em relação a uma composição controle consistindo de enzalutamida, mas nenhum polímero como descrito. Isto é, no ambiente de uso, a composição compreendendo a enzalutamida e o polímero aumentador de concentração proporciona uma área sob a curva de concentração versus tempo ($AUC_{90}$) para qualquer período de 90 minutos entre o tempo de introdução no ambiente de uso e aproximadamente 270 minutos após a introdução ao ambiente de uso que é de pelo menos 2 vezes a da composição de controle compreendendo uma quantidade equivalente de enzalutamida, mas nenhum polímero. Em algumas modalidades, a AUC proporcionada pela composição é de pelo menos 5 vezes; em algumas modalidades, pelo menos 10 vezes a da composição controle.

[050] Os polímeros aumentadores de concentração podem ser celulósicos ou não-celulósicos. Os polímeros podem ser neutros ou ionizáveis em solução aquosa. Em algumas modalidades, os polímeros são ionizáveis e celulósicos. Em algumas modalidades, os polímeros são polímeros ionizáveis celulósicos.

[051] Em algumas modalidades, os polímeros são de natureza “anfifílica”, o que significa que o polímero tem partes hidrófobas e hidrófilas. A parte hidrófoba pode compreender grupos, tais como grupos de hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos. A parte hidrófila pode compreender tanto grupos ionizáveis quanto não-ionizáveis que são capazes de ligação de hidrogênio, tais como hidroxilas, ácidos carboxílicos, ésteres, aminas ou amidas. Os conteúdos relativos dos grupos hidrófobos, ionizáveis, hidrófilos e não-ionizáveis no polímero podem ser otimizados para proporcionar funcionalidade aprimorada como um polímero aumentador de concentração.

[052] Os polímeros anfifílicos podem ter interações relativamente fortes com a enzalutamida e podem promover a formação de vários tipos de conjuntos polímero/fármaco no ambiente de uso. Além disso, a repulsão das cargas similares dos grupos ionizados de tais polímeros pode servir para limitar o tamanho dos conjuntos polímero/fármaco à escala de nanômetros ou submícrons. Por exemplo, embora não seja a intenção se limitar a uma teoria em particular, tais conjuntos polímero/fármaco podem compreender agrupamentos de enzalutamida hidrófobos circundados pelo polímero com as regiões hidrófobas do polímero voltadas para dentro em direção à enzalutamida e as regiões hidrófilas do polímero voltadas para fora em direção ao ambiente aquoso. Como alternativa, os grupos funcionais polares do polímero podem se associar, por exemplo, por meio de ligações de hidrogênio, a grupos polares da enzalutamida. No caso dos polímeros ionizáveis, as regiões hidrófilas do polímero incluiriam os grupos

funcionais ionizados. Tais conjuntos polímero/fármaco em solução podem se assemelhar bem a estruturas do tipo micela poliméricas carregadas. Em todo caso, independente do mecanismo de ação, os inventores observaram que tais polímeros anfifílicos, particularmente os polímeros celulósicos ionizáveis, demonstraram aprimorar a MDC e/ou a $AUC_{90}$ da enzalutamida em solução aquosa *in vitro* em relação às composições controle cristalinas isentas de tais polímeros.

[053] Surpreendentemente, tais polímeros anfifílicos podem aumentar consideravelmente a concentração máxima de enzalutamida obtida quando a enzalutamida é dosada para um ambiente de uso. Além disso, tais polímeros anfifílicos interagem com a enzalutamida impedindo a precipitação ou cristalização da enzalutamida a partir da solução, embora sua concentração esteja substancialmente acima de sua concentração de equilíbrio. Em algumas modalidades, quando as composições são dispersões amorfas sólidas de enzalutamida e do polímero aumentador de concentração, as composições proporcionam uma concentração de fármaco consideravelmente aprimorada, particularmente quando as dispersões são substancialmente homogêneas. A concentração máxima do fármaco pode ser de 5 vezes, e algumas vezes maior do que 10 vezes a concentração de equilíbrio da enzalutamida cristalina. Tais concentrações de enzalutamida aprimoradas, por sua vez, levam a uma biodisponibilidade relativa substancialmente aprimorada para enzalutamida.

[054] Uma classe de polímeros compreende polímeros não-celulósicos neutros, incluindo, sem restrição, polímeros vinílicos e copolímeros contendo substituintes hidroxila,

alquilacilóxi e álcoois polivinílicos de amido cíclico que têm pelo menos uma parte de suas unidades repetidoras na forma de (acetato de vinila) não-hidrolisada; copolímeros de álcool polivinílico – acetato de polivinila; polivinil pirrolidona; acetato de polivinilpirrolidona vinila; e copolímeros de polietileno – álcool polivinílico.

[055] Outra classe de polímeros compreende polímeros celulósicos não-celulósicos, incluindo, sem restrição, polímeros vinílicos funcionalizados com ácido carboxílico, tais como os polimetacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico e poliacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico, tal como o EUDRAGITS® fabricado pela Rohm Tech Inc., de Malden, Mass.; poliacrilatos e polimetacrilatos funcionalizados com amina; proteínas; e amidos funcionalizados com ácido carboxílico, tal como glicolato de amido.

[056] Os polímeros não-celulósicos que são anfifílicos são copolímeros de um monômero relativamente hidrófilo e relativamente hidrófobo. Exemplos incluem copolímeros de acrilato e metacrilato. Graus comerciais de tais copolímeros incluem os EUDRAGITS®, que são copolímeros de metacrilatos e acrilatos; e copolímeros de enxertia de polietilenoglicol, polivinilcaprolactam e acetato de polivinila, uma versão comercialmente disponível de um copolímero de enxertia conhecido como SOLUPLUS®.

[057] Outros polímeros compreendem polímeros ionizáveis e celulósicos neutros com pelo menos um substituinte ligado a éster e/ou éter, em que o polímero tem um grau de substituição de pelo menos 0,1 para cada substituinte. Na nomenclatura de polímeros utilizada aqui, os substituintes

ligados a éter são mencionados antes de “celulose” como o grupamento ligado ao grupo éter; por exemplo, “celulose de ácido etilbenzóico” possui substituintes do ácido etoxibenzóico. De maneira similar, os substituintes ligados a éster são mencionados após “celulose” como o carboxilato; por exemplo, “ftalato de celulose” tem um ácido carboxílico de cada grupamento de ftalato ligado por éster ao polímero e o outro ácido carboxílico não-reagido.

[058] Como usado aqui, um nome de polímero tal como “acetato ftalato de celulose” (CAP) refere-se a qualquer um da família dos polímeros celulósicos que possuem grupos acetato e ftalato ligados por meio de ligações éster a uma fração significativa dos grupos hidroxila do polímero. Geralmente, o grau de substituição de cada grupo substituinte pode variar de 0.1 a 2.9, contanto que os outros critérios do polímero sejam satisfeitos. “Grau de substituição” refere-se ao número médio das três hidroxilas por unidade repetidora de sacarídeo na cadeia de celulose que foram substituídas. Por exemplo, se todas as hidroxilas na cadeia de celulose tiverem sido substituídas por ftalato, o grau de ftalato de substituição é 3. Também inclusos dentro de cada tipo de família de polímeros estão polímeros celulósicos que possuem substituintes adicionais adicionados em quantidades relativamente pequenas que não alteram substancialmente o desempenho do polímero.

[059] Celulósicos anfifílicos podem ser preparados substituindo-se a celulose em qualquer um ou todos os 3 substituintes hidroxila presentes em cada unidade repetidora de sacarídeo com pelo menos um substituinte relativamente hidrófobo. Os substituintes hidrófobos podem

ser essencialmente qualquer substituinte que, se substituído a um nível ou grau de substituição alto o suficiente, pode tornar o polímero celulósico essencialmente insolúvel em água. As regiões hidrófilas do polímero podem ser ou aquelas que são relativamente não-substituídas, uma vez que as próprias hidroxilas não-substituídas são relativamente hidrófilas, ou aquelas que são substituídas por substituintes hidrófilos. Exemplos de substituintes hidrófobos incluem grupos alquila ligados a éter, tal como metil, etil, propil, butil, etc.; ou grupos alquila ligados a éster, tal como acetato, propionato, buritato, etc.; e grupos arila ligados a éter e/ou éster, tal como fenil, benzoato ou fenilato. Os grupos hidrófilos incluem grupos não-ionizáveis ligados a éter ou éster, tais como os substituintes hidroxi alquila hidroxietil, hidroxipropil, e os grupos de éter alquil éter, tal como etoxietoxi ou metoxietoxi. Em algumas modalidades, os substituintes hidrófilos são aqueles que são grupos ionizáveis ligados a éter ou éster, tais como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenóxi substituídos, aminas, fosfatos ou sulfonatos.

[060] Uma classe de polímeros celulósicos compreende polímeros neutros, o que significa que os polímeros são substancialmente não-ionizáveis em solução aquosa. Tais polímeros contêm substituintes não-ionizáveis, que podem ser ou ligados a éter ou ligados a éster. Exemplos de substituintes não-ionizáveis ligados a éter incluem: grupos alquila, tal como metil, etil, propil, butil, etc.; grupos hidróxi alquila, tal como hidroximetil, hidroxietil, hidroxipropil, etc.; e grupos arila, tal como fenil.

Exemplos de grupos não-ionizáveis ligados a éster incluem: grupos alquila, tal como acetato, propionato, butirato, etc.; e grupos arila, tal como fenilato. Entretanto, quando os grupos arila são incluídos, o polímero pode precisar incluir uma quantidade suficiente de um substituinte hidrófilo, de modo que o polímero tenha pelo menos alguma hidrossolubilidade em qualquer pH fisiologicamente relevante de 1 a 8.

[061] Exemplos de polímeros não-ionizáveis que podem ser usados como o polímero incluem: acetato de hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, metil celulose, hidroxietil metil celulose, acetato de hidroxietil celulose e hidroxietil etil celulose.

[062] Em algumas modalidades, os polímeros celulósicos neutros são aqueles que são anfifílicos. Exemplos de polímeros incluem hidroxipropil metil celulose e acetato de hidroxipropil celulose, em que unidades repetidoras celulósicas que possuem números relativamente altos de substituintes metil ou acetato em relação aos substituintes hidroxil ou hidroxipropil não-substituídos constituem regiões hidrófobas em relação às outras unidades repetidoras no polímero.

[063] Em algumas modalidades, os polímeros celulósicos compreendem polímeros que são pelo menos parcialmente ionizáveis ao pH fisiologicamente relevante e incluem pelo menos um substituinte ionizável, que pode ser ou ligado a éter ou ligado a éster. Exemplos de substituintes ionizáveis ligados a éter incluem: ácidos carboxílicos, tal como ácido acético, ácido propiônico, ácido benzóico, ácido

salicílico, ácidos alcoxibenzóicos, tal como ácido etoxibenzóico ou ácido propoxibenzóico, os vários isômeros do ácido alcoxiftálico, tal como ácido etoxiftálico e ácido etoxiisoftálico, os vários isômeros do ácido alcoxinicotínico, tal como ácido etoxinicotínico, e os vários isômeros do ácido picolínico, tal como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tal como ácido tioacético; grupos fenóxi substituídos, tal como hidroxifenóxi, etc.; aminas, tal como aminoetóxi, dietilaminoetóxi, trimetilaminoetóxi, etc.; fosdatos, tal como fosfato etóxi; e sulfonatos, tal como sulfonato etóxi. Exemplos de substituintes ionizáveis ligados a éster incluem: ácidos carboxílicos, tal como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato, e os vários isômeros de ácido piridinadicarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tal como tiosuccinato; grupos fenóxi substituídos, tal como aminoácido salicílico; aminas, tais como aminoácidos naturais ou sintéticos, tal como alanina ou fenilalanina; fosfatos, tal como acetil fosfato; e sulfonatos, tal como acetil sulfonato. Para polímeros aromáticos substituídos também terem a solubilidade aquosa necessária, também é desejável que grupos hidrófilos suficientes, tais como grupos funcionais de ácido hidroxipropílico ou carboxílico, sejam ligados ao polímero para tornar o polímero hidrossolúvel pelo menos em valores de pH em que quaisquer grupos ionizáveis são ionizados. Em alguns casos, o próprio grupo aromático pode ser ionizável, tais como substituintes ftalato ou trimelitato.

[064] Exemplos de polímeros celulósicos que são pelo menos parcialmente ionizados em pHs fisiologicamente

relevantes incluem: acetato succinato de hidroxipropil metil celulose, succinato de hidroxipropil metil celulose, acetato succinato de hidroxipropil celulose, succinato de hidroxietil metil celulose, acetato succinato de hidroxietil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, acetato succinato de hidroxietil metil celulose, acetato ftalato de hidroxietil metil celulose, carboxietil celulose, carboximetil celulose, acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de metil celulose, acetato ftalato de etil celulose, acetato ftalato de hidroxipropil celulose, acetato ftalato de hidroxipropil metil celulose, acetato ftalato succinato de hidroxipropil celulose, acetato succinato ftalato de hidroxipropil metil celulose, succinato ftalato de hidroxipropil metil celulose, propionato ftalato de celulose, butirato ftalato de hidroxipropil celulose, acetato trimelitato de celulose, acetato trimelitato de metil celulose, acetato trimelitato de etil celulose, acetato trimelitato de hidroxipropil celulose, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulose, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulose, propionato trimelitato de celulose, butirato trimelitato de celulose, acetato tereftalato de celulose, acetato isoftalato de celulose, acetato piridinadicarboxilato de celulose, acetato de ácido salicílico celulose, acetato de ácido hidroxipropil salicílico celulose, acetato de ácido etilbenzóico celulose, acetato de ácido hidroxipropil etilbenzóico celulose , acetato de ácido etil ftálico celulose, acetato de ácido etil nicotínico celulose e acetato de ácido etil picolínico celulose.

[065] Um subconjunto particularmente desejável de polímeros celulósicos ionizáveis são aqueles que possuem tanto um substituinte aromático funcional de ácido carboxílico quanto um substituinte alquilato, e, assim, são anfifílicos. Exemplos de polímeros incluem acetato ftalato de celulose (CAP), acetato ftalato de metil celulose, acetato ftalato de etil celulose, acetato ftalato de hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCP), acetato ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAP), acetato ftalato succinato de hidroxipropil celulose, propionato ftalato de celulose, butirato ftalato de hidroxipropil celulose, acetato trimelitato de celulose, acetato trimelitato de metil celulose, acetato trimelitato de etil celulose, acetato trimelitato de hidroxipropil celulose, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulose, acetato trimelitato succinato de hidroxipropil celulose, propionato trimelitato de celulose, butirato trimelitato de celulose, acetato tereftalato de celulose, acetato isoftalato de celulose, acetato piridinadicarboxilato de celulose, acetato de ácido salicílico celulose, acetato de ácido hidroxipropil salicílico celulose, acetato de ácido etilzbenzóico celulose, acetato de ácido hidroxipropil etilbenzóico celulose, acetato de ácido etil ftálico celulose, acetato de ácido etil nicotínico celulose e acetato de ácido etil picolínico celulose.

[066] Em algumas modalidades, os polímeros ionizáveis celulósicos são aqueles que possuem um substituinte carboxilato não-aromático. Exemplos de polímeros incluem acetato succinato de hidroxipropil metil celulose,

succinato de hidroxipropil metil celulose, acetato succinato de hidroxipropil celulose, acetato succinato de hidroxietil metil celulose, succinato de hidroxietil metil celulose e acetato succinato de hidroxietil celulose.

[067] Embora, como listado acima, uma grande variedade de polímeros possa ser usada para formar dispersões de enzalutamida, os inventores descobriram que os polímeros relativamente hidrófobos apresentaram o melhor desempenho, como demonstrado pelos altos valores de dissolução *in vitro* MDC e $AUC_{90}$. Em particular, os polímeros celulósicos que são insolúveis em água em seu estado não-ionizado, mas são solúveis em água em seu estado ionizado, apresentam um desempenho particularmente bom. Uma subclasse específica de tais polímeros são os chamados polímeros “entéricos”, que incluem, por exemplo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) e certos graus de acetato ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAP) e acetato trimelitato de celulose (CAT). As dispersões formadas a partir de tais polímeros geralmente apresentam aprimoramentos enormes na concentração máxima do fármaco obtida em testes de dissolução em relação a um controle de fármaco cristalino.

[068] Em algumas modalidades, polímeros aumentadores de concentração para uso em dispersões com enzalutamida incluem acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), hidroxipropilmetilcelulose (JPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), acetato vinílico de polivinilpirrolidona (PVP-VA), copolímeros de ácido metacrílico e metacrilato de metila (razão aproximada de 1:1) disponível como EUDRAGIT L-100®, e copolímeros de

enxertia de polietilenoglicol, polivinilcaprolactam e acetato de polivinila, uma versão comercialmente disponível de um copolímero de enxertia é conhecido como SOLUPLUS®.

[069] Em algumas modalidades, a dispersão de enzalutamida/polímero, independente do método de preparação, pode conter um ou mais materiais de formação de microfase lipofílicos, compreendendo surfactantes e materiais de formação de mesofase lipídica, ou misturas dos mesmos. Exemplos de materiais de formação de microfase lipofílicos incluem hidrocarbonetos sulfonados e seus sais, tal como dioctil sulfocucinato de sódio e laurilsulfato de sódio; ésteres de ácidos graxos de polioxietileno sorbitano, tal como polissorbato-80 e polissorbato-20; éteres alquílicos de polioxietileno; óleo de rícino de polioxoetileno; óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno (-40 ou -60); succinato de tocoferil polietilenoglicol 1000; caprilato/caprato de gliceril polietilenoglicol-8; gliceril laurato de polioxietileno-32; ésteres de ácidos graxos de polioxietileno; copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno; glicerídeos poliglicolizados; ácidos graxos de cadeia longa, tal como ácido palmítico, esteárico, oléico e ricinoléico; mono, di e triglicerídeos insaturados e saturados de cadeia média e cadeia longa e misturas dos mesmos; óleos de coco fracionados; mono- e di-glicerídeos de ácidos cápricos e caprílicos; sais biliares, tal como taurocolato de sódio; e fosfolipídeos, tal como lecitina de ovo, lecitina de soja, 1,2-diacil-sn-glicerofosforilcolinas, tal como 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicerofosfoforilcolina, dipalmitoil-sn-glicerofosforilcolina, distearoil-sn-glicerofosforilcolina,

e 1-palmitoil-2-estearoil-sn-glicerofosforilcolina.

[070] Em algumas modalidades, a dispersão de enzalutamida/polímero contém menos de 30% em peso de materiais de formação de microfase lipofílicos. Em algumas modalidades, a dispersão de enzalutamida/polímero contém menos de 20% em peso de materiais de formação de microfase lipofílicos. Em algumas modalidades, a dispersão de enzalutamida/polímero contém menos de 10% em peso de materiais de formação de microfase lipofílicos. Em algumas modalidades, a dispersão de enzalutamida/polímero contém menos de 5% em peso de materiais de formação de microfase lipofílicos.

[071] Para obter o melhor desempenho, particularmente em caso de armazenagem por períodos prolongados antes do uso, é preferível que a enzalutamida permanece, na medida do possível, no estado amorfo. Os inventores descobriram que a melhor maneira de conseguir isso é quando a temperatura de transição vítrea, Tg, da dispersão amorfa sólida está substancialmente acima da temperatura de armazenagem da composição. Em particular, é preferível que a Tg do estado amorfo da dispersão seja de pelo menos 40$^{o}$C. Em algumas modalidades, a Tg do estado amorfo da dispersão é de pelo menos 60$^{o}$C. Para alcançar uma Tg alta para uma dispersão de enzalutamida/polímero, é desejável que o polímero tenha uma Tg elevada. Exemplos de polímeros aumentadores de concentração de Tg alta incluem HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT.

[072] O polímero não se restringe a um específico, contanto que a enzalutamida possa ser carregada como a dispersão sólida. Em algumas modalidades, o polímero não se

restringe a um específico, contanto que a enzalutamida possa estar em um estado amorfo. Exemplos do polímero incluem polivinil pirrolidona (PVP), óxido de polietileno (PEO), poli(acetato de vinil-pirrolidona-co-vinila), polimetacrilatos, éteres alquílicos de polioxietileno, óleos de rícino de polioxietileno, policaprolactam, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lipídeos, celulose, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurônico, ácido polisiálico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidano, polisulfato de pentosana, spirulina, hidroxipropil metil celulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC), carboximetil etilcelulose (CMEC), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), acetato ftalato de celulose (CAP), acetato trimelitato de celulose (CAT), etil celulose, acetato de celulose, butirato de celulose, acetato butirato de celulose, derivados poliméricos de dextrano e formas e derivados aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Em algumas modalidades, o polímero é acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS). Em algumas modalidades, os polímeros são acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS) e/ou hidroxipropil metil celulose (HPMC). Esses polímeros podem ser adicionados separadamente, ou como misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS) é o acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose de grau M (HPMCAS-M). Exemplos de acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose de grau M incluem HPMCAS-MG (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

**Preparação das Composições**

[073] As dispersões de enzalutamida e do polímero aumentador de concentração podem ser formadas de acordo com qualquer processo conhecido que resulte em pelo menos uma parte maior (pelo menos 60%) da enzalutamida estando no estado amorfo. Exemplos de processos mecânicos incluem moagem e extrusão a quente; os processos de fusão incluem fusão em alta temperatura, fusão modificada com solvente e processos de fusão-congelamento; e os processos de solvente incluem precipitação com um não-solvente, recobrimento por atomização e secagem por atomização. Embora as dispersões possam ser feitas por qualquer um desses processos, as dispersões geralmente têm sua biodisponibilidade e estabilidade máxima quando a enzalutamida é dispersa no polímero de modo que ela seja substancialmente amorfa e distribuída de forma substancialmente homogênea por todo o polímero.

[074] Métodos particularmente eficazes para formar dispersões sólidas amorfas a enzalutamida e dos polímeros aumentadores de concentração são o processamento com solvente e a extrusão a quente.

[075] Em geral, à medida que o grau de homogeneidade da dispersão aumenta, o aprimoramento na concentração aquosa de enzalutamida e na biodisponibilidade relativa também aumenta. Dada a baixa hidrossolubilidade e biodisponibilidade da enzalutamida cristalina, é altamente preferível que as dispersões sejam o mais homogêneo possível. Assim, as mais preferidas são as dispersões que possuem uma única temperatura de transição vítrea, o que indica um alto grau de homogeneidade.

[076] Em algumas modalidades, dispersões

substancialmente amorfas e substancialmente homogêneas são formadas por qualquer um dos métodos descritos acima. Em algumas modalidades, as dispersões são formadas pelo “processamento com solvente”, em que a enzalutamida e um polímero são dissolvidos em um solvente comum. “Comum”, aqui, significa que o solvente, que pode ser uma mistura de compostos, irá dissolver simultaneamente o fármaco e o(s) polímeros(s). Após tanto a enzalutamida quanto o polímero terem sido dissolvidos, o solvente é removido rapidamente por evaporação ou por mistura com um não-solvente. Exemplos de processos incluem secagem por atomização, recobrimento por atomização (pan-coating revestimento em leito fluidizado, etc.), e uma precipitação por mistura rápida do polímero e da solução de fármaco com $CO_2$, água ou algum outro não-solvente. Em algumas modalidades, a remoção do solvente resulta em uma dispersão sólida que é substancialmente homogênea. Como descrito anteriormente, em tais dispersões substancialmente homogêneas, a enzalutamida é dispersa da maneira mais homogênea possível por todo o polímero e pode ser pensada como uma solução sólida de enzalutamida no(s) polímero(s). Quando a dispersão resultante constitui uma solução sólida de enzalutamida no polímero, a dispersão pode ser termodinamicamente estável, o que significa que a concentração de enzalutamida no polímero está em seu valor de equilíbrio ou abaixo dele. Como alternativa, a composição pode ser uma solução sólida supersaturada em que a concentração de enzalutamida no(s) polímeros) de dispersão está acima de seu valor de equilíbrio.

[077] O solvente pode ser removido através do processo

de secagem por atomização. O termo secagem por atomização é usado convencionalmente e refere-se amplamente a processos que envolvem a dissolução de misturas líquidas em pequenas partículas (atomização) e a rápida remoção do solvente da mistura em um recipiente (aparelho de secagem por atomização), em que há uma forte força impulsora para evaporação do solvente das gotículas. A forte força impulsora para evaporação do solvente é geralmente proporcionada mantendo-se a pressão parcial do solvente no aparelho de secagem por atomização bem abaixo da pressão de vapor do solvente na temperatura das gotículas de secagem. Isso é feito ou (1) mantendo-se da pressão no aparelho de secagem por atomização em um vácuo parcial (por exemplo, 0,01 a 0,50 atm); ou (2) misturando-se as gotículas líquidas com um gás de secagem quente; ou (3) ambos. Além disso, pelo menos uma parte do calor necessário para evaporação do solvente pode ser proporcionada pelo aquecimento da solução de atomização.

[078] Solventes adequados para secagem por atomização podem ser qualquer composto orgânico em que a enzalutamida e o polímero são mutuamente solúveis. Em algumas modalidades, o solvente também é volátil com um ponto de ebulição de 150 $^{o}$C ou menos. Além disso, o solvente deve ter uma toxicidade relativamente baixa e ser removido da dispersão a um nível que é aceitável de acordo com as diretrizes do Comitê Internacional sobre Harmonização (ICH). A remoção do solvente a esse nível pode necessitar de uma etapa de processamento, tal como secagem em bandeja após o processo de secagem por atomização ou recobrimento por atomização. Os solventes incluem álcoois, tal como

metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol e butanol; cetonas, tal como acetona, metil etil cetona e metil iso-butil cetona; ésteres, tal como acetato de etila e propilacetato; e vários outros solventes, tal como acetonitrila, cloreto de metileno, tolueno, e 1,1,1-tricloroetano. Solventes de volatilidade inferior, tal como dimetil acetamida ou dimetilsulfóxido também podem ser usados. Misturas de solventes, tal como 50% metanol e 50% acetona, também podem ser usadas, assim como misturas com água, contanto que o polímero e a enzalutamida sejam suficientemente solúveis para tornar o processo de secagem por atomização praticável. Geralmente, devido à natureza hidrófoba da enzalutamida, utilizam-se solventes não-aquosos. Os solventes não-aquosos compreendem menos de aproximadamente 10% em peso de água; em algumas modalidades, menos de 1% em peso de água.

[079] Em algumas modalidades, os solventes para secagem por atomização das soluções de enzalutamida/polímero são acetona, etanol, metanol, misturas dos mesmos, e misturas com água.

[080] A geralmente, a temperatura e a vazão do gás de secagem são escolhidas de modo que as gotículas de solução de polímero/fármaco sejam secas o suficiente no momento em que elas atingem a parede do aparelho para que elas sejam essencialmente sólidas, e de modo que elas formem um pó fino e não grudem na parede do aparelho. A duração de tempo real para atingir esse nível de secura depende do tamanho das gotículas. Os tamanhos de gotículas geralmente variam e 1 μm a 500 μm de diâmetro, com 5 a 100 μm sendo mais típico. A razão de superfície-para-volume grande das

gotículas e a grande força impulsora para evaporação do solvente levam a tempos de secagem reais de alguns segundos ou menos, e mais tipicamente, de menos de 0,1 segundo. Essa secagem rápida é geralmente crítica para as partículas mantendo uma dispersão uniforme e homogênea em vez de separar em fases rica em fármaco e rica em polímero. Como antes, para obter grandes aprimoramentos na concentração e na biodisponibilidade, geralmente é necessário obter uma dispersão o mais homogêneo possível. Os tempos de solidificação devem ser menores do que 100 segundos. Em algumas modalidades, o tempo de solidificação é menor do que alguns segundos. Em algumas modalidades, o tempo de solidificação é menor do que 1 segundo. Em geral, para alcançar essa solidificação rápida da solução de enzalutamida/polímero, o tamanho das gotículas formadas durante o processo de secagem por atomização é menor do que 100 µm de diâmetro. As partículas sólidas resultantes assim formadas são geralmente menores do que cerca de 100 µm de diâmetro.

[081] Após a solidificação, o pó sólido tipicamente permanece na câmara de secagem por atomização por aproximadamente 5 a 60 segundos, adicionalmente evaporando o solvente do pó sólido. O teor final de solvente da dispersão sólida à medida que ela sai do secador deve ser baixa, uma vez que isso reduz a mobilidade das moléculas de enzalutamida na dispersão, melhorando assim sua estabilidade. Geralmente, o teor de solvente da dispersão à medida que deixa a câmara de secagem por atomização deve ser menor do que aproximadamente 10% em peso. Em algumas modalidades, o teor de solvente da dispersão à medida que

deixa a câmara de secagem por atomização é menor do que 2% em peso. Em alguns casos, pode ser preferível atomizar um solvente ou uma solução de um polímero ou outro excipiente na câmara de secagem por atomização para formar grânulos, contanto que a dispersão não seja afetada adversamente.

[082] Processos de secagem por atomização e equipamentos de secagem por atomização são descritos de forma geral no Perry's Chemical Engineers' Handbook, Sexta Edição (R. H. Perry, D. W. Green, J. 0. Maloney, eds.) no McGraw-Hill Book Co. 1984, páginas 20 54 a 20 57. Mais detalhes sobre os processos e equipamentos de secagem por atomização são analisados por Marshall “Atomization and Spray-Drying,” 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

[083] Os equipamentos de secagem por atomização usado nos Exemplos abaixo foram:

[084] Mini-Secador por Atomização. Este secador por atomização de topo de bancada é um atomizador na tampa superior de um duto de aço inoxidável de 10 cm de diâmetro orientado verticalmente. O atomizador foi um bocal de dois fluidos (cápsula de fluido Spraying Systems Co. 1650 e cápsula de ar 64). O gás de atomização (nitrogênio) foi distribuído ao bocal a 100$^{o}$C a uma vazão de 15 gm/min, e a solução de atomização foi distribuída ao bocal a uma temperatura ambiente e a uma vazão de 1.0 gm/min usando uma bomba de seringa (Aparelho Harvard, Bomba de Infusão de Seringa). O papel-filtro conectado a uma tela de suporte foi fixado à extremidade inferior do duto para coletar o material sólido seco por atomização e permitir que o nitrogênio e o solvente evaporado escapem.

[085] Secador por Atomização de Laboratório Bend (BLD).

O BLD é um secador por atomização feito sob medida fabricado na Bend Research, Inc. A solução de atomização é distribuída a um atomizador localizado na câmara de secagem por atomização. A câmara consiste de três seções: uma seção superior, uma seção do lado reto e uma seção de cone. A seção superior contém uma placa perfurada para criar um fluxo organizado de co-corrente de gás de secagem e da solução de atomização atomizada dentro da câmara de secagem. O gás de secagem entra na seção superior através da entrada de gás de admissão e passa através da placa perfurada. O gás de secagem então entra na seção lateral reta da câmara de secagem por atomização. O atomizador projeta-se ligeiramente a partir da placa perfurada. A solução de atomização é pulverizada na seção do lado reto da câmara de secagem por atomização. A vazão do gás de secagem e da solução de pulverização é selecionada de modo que a solução de atomização atomizada forme partículas sólidas, que são coletadas na seção de cone da câmara de secagem por atomização. As partículas secas por atomização, o solvente evaporado e o gás de secagem são removidos da câmara de secagem por atomização através de uma porta de saída e enviados a um separador por ciclonagem onde as partículas secas por atomização são coletadas. O solvente evaporado e o gás de secagem são então enviados a um filtro para remoção de quaisquer partículas restantes antes da descarga.

[086] Secador por Atomização PSD-1. Este aparelho de secagem por atomização é um Secador por Atomização Portátil do tipo XP com um Modelo de Vaso de Processo de Alimentação de Líquido Nº PSD-1 (Niro A/S, Soeborg, Dinamarca). O PSD-1

é equipado com um bocal de pressão. O gás de secagem aquecido (nitrogênio, tipicamente a 100°C) é distribuído à câmara de secagem através de um duto de admissão e um dispersador de gás DPH (Niro) que circunda o bocal. O SDD resultante sai da câmara com o gás de secagem e evapora os solventes através de dutos de transporte e para um ciclone. No topo do ciclone encontra-se um respiro de exaustão que permitiu que o nitrogênio e o solvente evaporado escapassem. O SDD é coletado em um recipiente.

[087] Em algumas modalidades, a formação de dispersões amorfas de enzalutamida/polímero é obtida usando a extrusão a quente. Misturas em pó de enzalutamida e polímero aumentador de concentração são aquecidas e passadas por uma extrusora, tal como uma extrusora de 7,5 mm MP&R, que é capaz de atingir 210 °C e é equipada com uma matriz cilíndrica de 1/8 de polegada (0.317cm). Após a massa de enzalutamida/polímero extrusada sair da extrusora, ela é moída. Em algumas modalidades, com o objetivo de aprimorar a $C_{max}$ e $AUC_{90}$ *in vitro* em um teste de dissolução de enzalutamida, uma dispersão de enzalutamida/polímero tem um tamanho de partícula médio menor do que 150 µm. Em algumas modalidades, o tamanho de partícula médio é menor do que 50 µm. Em algumas modalidades, os polímeros aumentadores de concentração para uso em dispersões amorfas sólidas de enzalutamida/polímero extrusadas por a quente são o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) e o acetato vinílico de polivinilpirrolidona (PVP-VA).

[088] A quantidade de polímero aumentador de concentração relativa à quantidade de enzalutamida presente nas dispersões pode variar bastante. A composição de

dispersões de enzalutamida/polímero é expressa, por exemplo, como 25%A:HPMCAS-M, onde 25%A significa “25% ativo” e a dispersão contém 25% (em peso) de enzalutamida e 75% (em peso) de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose de grau M. Nas dispersões de enzalutamida aqui descritas, o teor de enzalutamida é geralmente maior do que 20%A; em algumas modalidades, de 25%A a 75%A; em algumas modalidades, de 50%A a 70%A. Para um polímero aumentador de concentração, a razão de enzalutamida/polímero que produz resultados ideais é melhor determinada em testes de dissolução *in vitro* e/ou em testes de biodisponibilidade *in vivo*.

[089] A razão do polímero para enzalutamida não está particularmente restrita, contanto que a enzalutamida possa ser formada como a dispersão sólida. Em algumas modalidades, a razão do polímero para enzalutamida não se restringe particularmente, contanto que a enzalutamida possa estar em um estado amorfo. A razão do polímero é, especificamente, de 0,5 a 7 partes por peso em algumas modalidades,, de 0,5 a 3 partes por peso em algumas modalidades, de 1 a 3 partes por peso em algumas modalidades, de 2 a 3 partes por peso em algumas modalidades, de 3 a 5 partes por peso em algumas modalidades, e de 5 partes por peso em algumas modalidades, com respeito a 1 parte por peso de enzalutamida.

[090] Além disso, a quantidade de polímero aumentador de modalidade que pode ser usada em uma forma de dosagem é geralmente limitada pelas exigências de massa total da forma de dosagem. Por exemplo, quando se deseja a dosagem oral a um humano, em razões baixas de enzalutamida para

polímero a massa total do fármaco e polímero pode ser inaceitavelmente grande para distribuição da dose desejada em um único comprimido ou cápsula. Assim, geralmente é necessário usar razões de enzalutamida para polímero que são menores do que a ideal em formas de dosagem específicas para proporcionar uma dose de enzalutamida suficiente em uma forma de dosagem que é pequena o suficiente para ser facilmente engolida por um humano.

[091] Dispersões amorfas sólidas contendo partículas finas, tal como com menos de 50 μm no diâmetro de partícula média, podem ter características de fluxo insatisfatórias. A baixa fluxibilidade de uma dispersão amorfa sólida pode resultar em dificuldades no manuseio e compressão da dispersão amorfa sólida. Por exemplo, a baixa fluxibilidade da dispersão amorfa sólida pode levar ao fluxo consistente através do equipamento de processamento e/ou ao preenchimento inconsistente ou incompleto das matrizes de comprimido ou cápsula, o que pode levar à distribuição de dosagens inconsistentes.

[092] Além do tamanho de partícula, as características de fluxo da dispersão amorfa sólida também podem ser dependentes do volume específico aparente da dispersão amorfa sólida. O volume específico aparente de um pó é o inverso da densidade aparente de um pó e pode ser medido como o volume ocupado por uma massa unitária do pó, tal como em centímetros cúbicos por grama, quando o pó é despejado em um recipiente, tal como um cilindro graduado. Geralmente, quanto menor o volume específico aparente de um pó, melhor a fluxibilidade das partículas. Melhorar a fluxibilidade da dispersão amorfa sólida, portanto, pode

ser mais desejável para uma dispersão amorfa sólida com um volume específico aparente superior. Por exemplo, em alguns métodos ilustrativos, a dispersão amorfa sólida pode ter um volume específico aparente maior do que ou igual a 3 cc/g, maior do que ou igual a 5 cc/g, maior do que ou igual a 8 cc/g, de 3 a 5 cc/g, e/ou de 3 a 8 cc/g.

[093] A mistura de alto cisalhamento da dispersão amorfa sólida e um fluidificante pode aumentar a uniformidade das partículas misturadas, de modo a produzir uma mistura ordenada e/ou uma mistura interativa. Como usado aqui, o termo “fluidificante” refere-se a uma substância que, quando adicionada a um pó, melhora a fluxibilidade do pó, tal como pela redução da fricção entre partículas. Exemplos de fluidificantes incluem, sem a isto se limitar, sílicas coloidais, dióxido de silício coloidal, sílica ativa, CAB-O-SIL® M-5P, AEROSIL®, talco, amido e silicatos de magnésio alumínio.

[094] Uma combinação da dispersão amorfa sólida e do fluidificante usando mistura de alto cisalhamento pode ter melhor fluxibilidade, conforme medido pelo Índice de Carr, se comparado à fluxibilidade da dispersão amorfa sólida isoladamente. Em geral, quanto menor o índice de Carr, melhor a fluxibilidade da substância. Como usado aqui, o termo “Índice de Carr” refere-se a um parâmetro adimensional “C” usado para caracterizar a fluxibilidade de uma substância, tal como um pó, onde C = 1 – (B/T), B é a densidade aparente da substância e T é a densidade compactada da substância. O Índice de Carr pode ser expresso como uma porcentagem, por exemplo, se C = 0,5, o índice de Carr pode ser expresso como 50%. A densidade

aparente é igual à massa por volume (g/cc) de uma amostra antes de ser compactada e a densidade compactada é igual à massa de uma amostra dividida pelo volume da amostra após a amostra ser compactada para 2000 ciclos em um instrumento de densidade Vankel Tap.

[095] Um pó com um índice de Carr inferior também pode ser mais fácil de comprimir em um comprimido. Em alguns métodos ilustrativos, uma mistura com um Índice de Carr maior do que 40%, por exemplo, pode ser difícil de comprimir em um comprimido. Por exemplo, um comprimido formado de uma mistura com um alto Índice de Carr pode ter maior probabilidade de rachar, fraturar ou de alguma outra forma falhar em se manter unido ou manter a forma de um comprimido após a compressão. A adição de um fluidificante à dispersão amorfa sólida com uma mistura de alto cisalhamento pode produzir uma mistura com um índice de Carr baixo, tal como abaixo de 40% e/ou 35%, que é adequada para compressão direta. Isso permite a compressão direta da dispersão amorfa sólida sem a necessidade de incluir um processo de granulação intermediário para reduzir o Índice de Carr da mistura a um nível adequado.

[096] Um método ilustrativo para formar uma forma de dosagem farmacêutica compreende: proporcionar uma dispersão amorfa sólida compreendendo partículas, em que as partículas compreendem enzalutamida e um polímero, a dispersão amorfa sólida tendo um diâmetro de partícula médio de menos de 50 µm; formar uma mistura ordenada pela mistura de alto cisalhamento de uma mescla compreendendo a dispersão amorfa sólida e um fluidificante em pó, o fluidificante tendo um diâmetro de partícula médio igual ou

menor do que um quinto do diâmetro de partícula médio da dispersão amorfa sólida após a mistura de alto cisalhamento; e formar a forma de dosagem farmacêutica por pelo menos um dentre a compressão direta da mistura ordenada para formar um comprimido e a encapsulação da mistura ordenada para formar uma cápsula.

[097] Outro método ilustrativo de preparação de uma forma de dosagem farmacêutica compreende: proporcionar uma dispersão amorfa sólida compreendendo partículas, em que as partículas compreendem enzalutamida e um polímero, a dispersão amorfa sólida tendo um diâmetro de partícula médio de menos de 50 μm; formar uma mistura ordenada compreendendo a dispersão amorfa sólida e um fluidificante usando mistura de alto cisalhamento, a mistura ordenada tendo um Índice de Carr menor do que 40%; e formar a forma de dosagem farmacêutica pela compressão direta da mistura ordenada para formar um comprimido e pela encapsulação da mistura ordenada para formar uma cápsula.

[098] Outro método ilustrativo para formar uma forma de dosagem farmacêutica compreende: proporcionar uma dispersão amorfa sólida compreendendo partículas, as partículas compreendendo enzalutamida e um polímero, a dispersão amorfa sólida tendo um diâmetro de partícula médio de menos de 50 μm; formar uma mescla compreendendo a dispersão amorfa sólida e um fluidificante em pó usando a mistura de alto cisalhamento, a mistura de alto cisalhamento tendo um Número de Froude maior do que 0,2; e formar a forma de dosagem farmacêutica por pelo menos um dentre a compressão direta da mescla para formar um comprimido e a encapsulação da mescla para formar uma cápsula.

[099] Como usado aqui, o termo “Número de Froud” refere-se a um parâmetro adimensional “Fr” usado para caracterizar um processo de mistura, de modo que $Fr = V^2/gD_c$, onde V é a velocidade característica das partículas em uma câmara de mistura, $D_c$ é o diâmetro característico da câmara, e g é a aceleração devido à gravidade da Terra. Para um agitador rotativo, tal como um impulsor, a velocidade característica pode ser definida como $V = \pi D_a N$, onde $D_a$ é o diâmetro do agitador e N é a taxa de rotação do agitador em rotações por unidade de tempo.

[0100]Como usado aqui, o termo “mistura de alto cisalhamento” refere-se a um processo de mistura de pó caracterizado por um Número de Froud dentro de uma faixa especificada, tal como maior do que 0,01, maior do que 0,1, maior do que 0,2, maior do que 0,5, maior do que 1, maior do que 10 e/ou maior do que 20, por exemplo. Quando o Número de Froud não é especificado, o termo “mistura de alto cisalhamento” refere-se a um processo de mistura de pó caracterizado por um Número de Froud de pelo menos 1. O termo “mistura de alto cisalhamento” não inclui granulação de alto cisalhamento usando um líquido, ou a dissolução ou dispersão de um sólido em um líquido.

[0101]Como usado aqui, o termo “mistura de baixo cisalhamento” refere-se a um processo de mistura convencional que não é a mistura de alto cisalhamento.

[0102]Como usado aqui, o termo “mistura ordenada” refere-se a uma mistura de pós com um nível de uniformidade que é maior do que um nível que pode ser alcançado por mistura aleatória.

[0103]Como usado aqui, o termo “mistura interativa”

refere-se a uma mistura de um primeiro pó com um primeiro tamanho de partícula médio e um segundo pó com um segundo tamanho de partícula médio que é maior do que o primeiro tamanho de partícula médio, em que todas, substancialmente todas ou pelo menos 90% das partículas do primeiro pó interagem com e se aderem a pelo menos uma da pluralidade de partículas do segundo pó. Em algumas modalidades, uma mistura ordenada também é uma mistura interativa.

[0104]Como usado aqui, o termo “tamanho de partícula médio” refere-se ao $D_{50}$. O termo $D_{50}$ significa que 50% em volume das partículas têm um diâmetro que é menor do que isso, e 50% em volume das partículas têm um diâmetro que é maior do que isso. O tamanho de partícula médio pode ser medido usando técnicas de dimensionamento de partículas por difração a laser convencionais conhecidas na técnica. Um exemplo de um instrumento para medir o tamanho de partícula dos pós secos é o Masteresizer 20000, fabricado pela Malvern Instruments Ltd (Worcestershire, Reino Unido). Em algumas modalidades, o diâmetro de partícula médio do fluidificante após a mistura de alto cisalhamento é menor do que o das partículas de dispersão. Isso pode ser determinado pela análise de microscopia eletrônica de varredura da mescla. Uma comparação das partículas de dispersão antes da mistura de alto cisalhamento com o fluidificante e após a mistura de alto cisalhamento mostrará partículas pequenas de fluidificante nas superfícies das partículas de dispersão.

**Excipientes e Formas de Dosagem**

[0105]Embora os ingredientes principais presentes nas composições sejam simplesmente a enzalutamida a ser

distribuída e o(s) polímero(s) aumentador(es) de concentração, a inclusão de outros excipientes na composição pode ser útil. Esses excipientes podem ser utilizados com a enzalutamida e a composição polimérica de modo a formular a composição em comprimidos, cápsulas, suspensões, pós para suspensão, cremes, adesivos transdérmicos, depósitos, entre outros. A composição da enzalutamida e do polímero pode ser adicionada a outros ingredientes de forma de dosagem essencialmente de qualquer maneira que não altere substancialmente a enzalutamida. Os excipientes podem ser misturados fisicamente com a dispersão e/ou incluídos dentro da dispersão.

[0106]A dispersão sólida (enzalutamida amorfa) compreendendo enzalutamida e o polímero é adicionalmente misturada com um ou mais aditivos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para preparar uma composição farmacêutica.

[0107]Os aditivos não se restringem a um específico, contanto que sejam aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Exemplos dos aditivos incluem um enchimento, um aglutinante, um desintegrador, um acidulante, um agente efervescente, um adoçante artificial, um aromatizante, um lubrificante, um agente corante, um agente estabilizador, um tampão, um antioxidante, um fluidificante, entre outros.

[0108]O enchimento pode ser selecionado dentre, por exemplo, manitol, lactose, amido, amido de milho, fosfato hidratado de cálcio e hidrogênio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, sacarose purificada, glicose, entre outros.

[0109]O aglutinante pode ser selecionado dentre, por

exemplo, hidroxipropilmetilcelulose celulose, hidroxipropil celulose, álcool polivinílico, metil celulose, goma arábica, entre outros.

[0110]O desintegrador pode ser selecionado dentre, por exemplo, amido de milho, amidos, celulose cristalina, cálcio de carmelose, carmelose sódica, croscarmelose sódica, ácido silícico anidro leve, silicato de cálcio, hidroxipropil celulose pouco substituída, amido parcialmente pré-gelatinizado, amido carboximetil sódico, pó de ágar, crospovidona, silicato de alumínio sintético, ésteres de ácidos graxos de sacarose, hidrato de lactose, D-manitol, ácido cítrico anidro, entre outros.

[0111]O acidulante pode ser selecionado dentre, por exemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, entre outros.

[0112] O agente efervescente pode ser selecionado dentre, por exemplo, bicarbonato de sódio e similares.

[0113]O adoçante artificial pode ser selecionado dentre, por exemplo, sacarina sódica, glicirrizinato dipotássico, aspartame, stévia , taumatina, entre outros.

[0114]O aromatizante pode ser selecionado dentre, por exemplo, limão, lima-limão, laranja, mentol, entre outros.

[0115]O lubrificante pode ser selecionado dentre, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ésteres de ácidos graxos de sacarose, estearil fumarato sódico, polietileno glicol, talco, ácido esteárico, entre outros.

[0116]O Agente corante pode ser selecionado dentre, por exemplo, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, corante alimentar amarelo Nº 4, corante alimentar amarelo

Nº 5, corante alimentar vermelho Nº 3, corante alimentar vermelho Nº 102, corante alimentar azul Nº 3, entre outros.

[0117] O tampão pode ser selecionado dentre, por exemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico ou sais dos mesmos; ácido glutâmico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina ou sais dos mesmos; óxido de magnésio, óxido de zinco, hidróxido de magnésio, ácido fosfórico, ácido bórico ou seus sais; entre outros.

[0118]O antioxidante pode ser selecionado dentre, por exemplo, ácido ascórbico, dibutil hidroxitolueno, propil galato, entre outros.

[0119]O fluidificante pode ser selecionado dentre, por exemplo, ácido silícico anidro leve, óxido de titânio, ácido esteárico, sílica coloidal, dióxido de silício coloidal 20, sílica ativa, CAB-O-SIL® M-5P, AEROSIL®, talco, amido e silicatos de magnésio - alumínio, entre outros.

[0120]Esses aditivos podem ser adicionados isoladamente em uma quantidade apropriada, ou como uma combinação de dois ou mais dos mesmos em quantidades apropriadas.

[0121]Uma classe muito útil de excipientes a ser adicionada à formulação após a formação da dispersão de enzalutamida/polímero compreende surfactantes e agentes tensoativos. Surfactantes e agentes tensoativos adequados incluem hidrocarbonetos sulfonados e seus sais, tal como dioctil sulfocucinato de sódio e laurilsulfato de sódio; ésteres de ácidos graxos de polioxietileno sorbitano, tal como polissorbato-80 e polissorbato-20; éteres alquílicos de polioxietileno; óleo de rícino de polioxoetileno; óleo

de rícino hidrogenado de polioxietileno (-40 ou -60); succinato de tocoferil polietilenoglicol 1000; caprilato/caprato de gliceril polietilenoglicol-8; gliceril laurato de polioxietileno-32; ésteres de ácidos graxos de polioxietileno; copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno; glicerídeos poliglicolizados; ácidos graxos de cadeia longa, tal como ácido palmítico, esteárico, oléico e ricinoléico; mono, di e triglicerídeos insaturados e saturados de cadeia média e cadeia longa e misturas dos mesmos; óleos de coco fracionados; mono- e di-glicerídeos de ácidos cápricos e caprílicos; sais biliares, tal como taurocolato de sódio; e fosfolipídeos, tal como lecitina de ovo, lecitina de soja, 1,2-diacil-sn-glicerofosforilcolinas, tal como 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicerofosfoforilcolina, dipalmitoil-sn-glicerofosforilcolina, distearoil-sn-glicerofosforilcolina, e 1-palmitoil-2-estearoil-sn-glicerofosforilcolina. Tais materiais podem ser vantajosamente empregados para aumentar a taxa de dissolução mediante a facilitação do umedecimento, aumentando assim a concentração máxima dissolvida, e também para inibir a cristalização ou precipitação do fármaco pela interação com o fármaco dissolvido por mecanismos tal como complexação, formação de complexos de inclusão, formação de micelas ou adsorção à superfície do fármaco sólido, cristalino ou amorfo. Esses surfactantes podem compreender até 5% da composição.

[0122]A adição de modificadores de pH, tais como ácidos, bases ou tampões também pode ser benéfica, retardando a dissolução da composição (por exemplo, ácidos tal como ácido cítrico ou ácido succínico quando o polímero

aumentador de concentração é aniônico), ou, como alternativa, aumentando a taxa de dissolução da composição (por exemplo, bases tal como acetato de sódio ou aminas quando o polímero é aniônico).

[0123]Materiais matriciais convencionais, agentes de complexação, solubilizantes, enchimentos, agentes desintegrantes (desintegrantes) ou aglutinantes também podem ser adicionados como parte da própria composição ou adicionados por granulação por via úmida, mecânica ou por outros meios. Esses materiais podem compreender até 90 % em peso da composição.

[0124]Exemplos de materiais matriciais, enchimentos ou diluentes incluem lactose, manitol xilitol, celulose microcristalina, difosfato de cálcio e amido.

[0125]Exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido sódico, alginato de sódio, carboxi metil celulose sódica, metil celulose e croscarmelose sódica.

[0126]Exemplos de aglutinantes incluem metil celulose, celulose microcristalina, amido e gomas, tal como goma guar, e tragacanto.

[0127]Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio e estearato de cálcio.

[0128]Outros excipientes convencionais podem ser empregados, incluindo os excipientes bem conhecidos na técnica. Geralmente, excipientes tais como pigmentos, lubrificantes, aromatizantes, entre outros, podem ser usados para fins convencionais e em quantidades típicas sem afetar adversamente as propriedades das composições. Esses excipientes podem ser utilizados de modo a formular a composição em comprimidos, cápsulas, suspensões, pós para

suspensão, cremes, adesivos transdérmicos, entre outros.

[0129]As composições podem ser distribuídas por uma ampla variedade de vias, incluindo, sem a isto se limitar, oral, nasal, retal e pulmonar. Em algumas modalidades, as composições são distribuídas pela via oral.

[0130]As composições farmacêuticas compreendendo a dispersão sólida podem ser formuladas em várias formas de dosagem, incluindo comprimidos, pós, grânulos finos, grânulos, xaropes secos, cápsulas, entre outros, bem como a própria dispersão sólida. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica sólida está na forma de comprimido.

[0131]As composições relevadas aqui também podem ser usadas em uma grande variedade de formas de dosagem para administração de enzalutamida. Exemplos de formas de dosagem incluem pós ou grânulos que podem ser ingeridos oralmente ou secos ou reconstituídos pela adição de água, ou outros líquidos, para forma uma pasta, pasta semifluida, suspensão ou solução; comprimidos; cápsulas; multiparticulados; e pílulas. Vários aditivos podem ser misturados, triturados ou granulados com as composições aqui reveladas para formar um material adequado para as formas de dosagem acima.

[0132]As composições podem ser formuladas em várias formas de modo que elas sejam distribuídas como uma suspensão de partículas em um veículo líquido. Tais suspensões podem ser formuladas como um líquido ou pasta no momento da fabricação, ou podem ser formuladas como um pó seco com um líquido, geralmente água, adicionado em um momento posterior, mas antes da administração oral. Tais

pós que são constituídos em uma suspensão são geralmente denominados sachês ou pó oral para formulações de constituição (OPC). Tais formas de dosagem podem ser formuladas e reconstituídas por meio de qualquer procedimento conhecido. A abordagem mais simples consiste em formular a forma de dosagem como um pó seco que é reconstituído pela simples adição de água e agitação.

[0133]Em algumas modalidades, as dispersões da enzalutamida são formuladas para armazenagem de longo prazo no estado seco, uma vez que isto promove a estabilidade física e química da enzalutamida. Vários excipientes e aditivos são combinados com as composições para formar a forma de dosagem. Por exemplo, pode ser desejável adicionar alguns ou todos dentre os seguintes: conservantes, tais como sulfitos (um antioxidante), cloreto de benzalcônio, metil parabeno, propil parabeno, álcool benzílico ou benzoato de sódio; agentes de suspensão ou espessantes, tal como goma xantana, amido, goma guar, alginato de sódio, carboximetil celulose, carboximetil celulose sódica, metil celulose, hidroxipropil metil celulose, ácido poliacrílico, gel de sílica, silicato de alumínio, silicato de magnésio ou dióxido de titânio; agentes antiaglomerantes ou enchimentos, tal como óxido de silício, ou lactose; aromatizantes, tais como aromas naturais ou artificiais; adoçantes, tais como açúcares, tal como sacarose, lactose ou sorbitol, bem como adoçantes artificiais, tal como aspartame ou sacarina; agentes umectantes ou surfactantes, tais como vários graus de polissorbato, docusato, sódico, ou lauril sulfato de sódio; Solubilizantes, tal como etileno propileno glicol ou polietileno glicol; agentes

corantes, tal como FD e C Vermelho Nº 3 ou FD e C Azul Nº 1; e modificadores de pH ou tampões, tais como ácidos carboxílicos (incluindo ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico e ácido succínico), vários sais de ácidos carboxílicos, aminoácidos, tal como glicina ou alanina, vários sais de fosfato, sulfato e carbonato, tal como fosfato trissódico, bicarbonato de sódio ou bissulfato de potássio, e bases, tal como amino glicose ou trietanol amina.

[0134]Em algumas modalidades, um polímero aumentador de concentração adicional pode ser adicionado. Um polímero aumentador de concentração adicional pode atuar como um espessante ou agente de suspensão em formulações que são constituídas com um líquido antes da dosagem, e que pode fornecer inibição de precipitação adicional para todas as formas de dosagem após a dosagem a um ambiente de uso aquoso.

[0135]Em alguns casos, a forma de dosagem geral ou partículas, grânulos ou microesferas que compõem a forma de dosagem podem ter desempenho superior se revestidas com um polímero entérico para impedir ou retardar a dissolução até que a forma de dosagem deixe o estômago. Exemplos de materiais de revestimento entéricos incluem acetato succinato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, acetato ftalato de celulose, acetato trimelitato de celulose, polimetacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico, e poliacrilato funcionalizado com ácido carboxílico.

[0136]As composições podem ser administradas em uma forma de dosagem de liberação controlada. Em uma dessas

formas de dosagem, a composição da enzalutamida e do polímero é incorporada em um dispositivo matricial polimérico passível de erosão. Entende-se, por matriz passível de erosão, passível de erosão em água ou com intumescência em água ou solúvel em água no sentido de ser passível de erosão, intumescimento ou dissolução em água pura, ou que necessite da presença de um ácido ou base para ionizar a matriz polimérica o suficiente para causar a erosão ou dissolução. Quando contraída com o ambiente de uso aquoso, a matriz polimérica passível de erosão embebe água e forma um gel intumescido aquoso ou “matriz” que aprisiona a dispersão de enzalutamida e polímero. A matriz intumescida aquosa sofre gradualmente erosão, intumesce, se desintegra ou dissolve no ambiente de uso, controlando assim a liberação da dispersão para o ambiente de uso.

[0137]Em algumas modalidades, as composições são administradas por ou incorporadas em um dispositivo matricial não-passível de erosão.

[0138]Em algumas modalidades, as composições são distribuídas usando uma forma de dosagem de liberação controlada osmótica revestida. Esta forma de dosagem tem dois componentes: (a) o núcleo que contém um agente osmótico e a dispersão de enzalutamida e o polímero aumentador de concentração; e (b) um revestimento que não se dissolve e não sofre erosão circundando o núcleo, o revestimento controlando o fluxo de entrada de água para o núcleo a partir de um ambiente de uso aquoso de modo a causar a liberação de fármaco pela extrusão de parte ou todo o núcleo para o ambiente de uso. O agente osmótico contido no núcleo deste dispositivo pode ser um polímero

hidrófilo passível de intumescimento em água, osmógeno ou agente osmótico. O revestimento é, em algumas modalidades, polimérico, permeável em água, e tem pelo menos uma porta de distribuição.

[0139]Em algumas modalidades, as composições são distribuídas por meio de uma forma de liberação controlada por hidrogel revestido contendo pelo menos dois componentes: (a) um núcleo compreendendo a dispersão e um hidrogel, e (b) um revestimento através do qual a dispersão tem passagem quando a forma de dosagem é exposta a um ambiente de uso.

[0140]Em algumas modalidades, uma mistura de fármaco é distribuída por meio de uma forma de dosagem de liberação controlada por hidrogel revestido contendo pelo menos três componentes: (a) uma composição contendo a dispersão, (b) uma composição que intumesce em água quando a composição que intumesce em água está em uma região separada dentro de um núcleo formado pela composição contendo fármaco e pela composição que intumesce em água, e (c) um revestimento ao redor do núcleo que é permeável em água, insolúvel em água, e tem pelo menos uma porta de distribuição através do mesmo. Em uso, o núcleo embebe água através do revestimento, intumescendo a composição passível de intumescimento em água e aumentando a pressão do núcleo, e fluidizando a composição contendo a dispersão. Uma vez que o revestimento permanece intacto, a composição contendo dispersão é extrusada para fora da porta de distribuição para um ambiente de uso.

[0141]Em algumas modalidades, as composições podem ser administradas como multiparticulados. Multiparticulados

referem em geral a formas de dosagem que compreendem uma multiplicidade de partículas que podem variar de tamanho de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2 mm, mais tipicamente de aproximadamente 100 µm a 1 mm de diâmetro. Tais multiparticulados podem ser acondicionados, por exemplo, em uma cápsula, tal como uma cápsula de gelatina ou uma cápsula formada a partir de um polímero solúvel aquoso, tal como HPMCAS, HPMC ou amido, ou podem ser dosados como uma suspensão ou pasta semifluida em um líquido.

[0142]Tais multiparticulados podem ser produzidos por qualquer processo conhecido, tais como processos de granulação via úmida ou seca, extrusão/esferonização, compactação por cilindro ou recobrimento por atomização de núcleos de semente. Por exemplo, em processos de granulação via úmida e seca, a composição de enzalutamida e polímero aumentador de concentração é preparada como descrito acima. Esta composição é então granulada para formar multiparticulados do tamanho desejado. Outros excipientes, tal como um aglutinante (por exemplo, celulose microcristalina), podem ser combinados com a composição para auxiliar no processamento e formar os multiparticulados. No caso da granulação por via úmida, um aglutinante, tal como celulose microcristalina, pode ser incluído no fluido de granulação para ajudar a formar um multiparticulado adequado.

[0143]Em todo caso, as próprias partículas resultantes podem constituir a forma de dosagem multiparticulada ou podem ser revestidas por vários materiais de formação de filme, tais como polímeros entéricos ou polímeros que

intumescem em água ou solúveis em água, ou podem ser combinadas com outros excipientes ou veículos para ajudar na dosagem aos pacientes.

[0144]A dispersão sólida pode ser preparada mediante a dissolução e/ou suspensão da enzalutamida e do polímero em um solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico, e removendo o solvente. Aditivos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem ser adicionados ao solvente que dissolveram e/ou suspenderam a enzalutamida.

[0145]O solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico não se restringe a um especifico, contanto que a enzalutamida possa estar em um estado amorfo na presença do polímero. Exemplos do solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico incluem cetonas, tal como acetona, álcoois, tal como metanol, etanol, ou propanol, uma mistura dos mesmos, e um solvente misto de água com um ou mais desses solventes. Esses solventes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem ser usados isoladamente ou como uma combinação apropriada de dois ou mais dos mesmos.

[0146]A quantidade do solvente aceitável do ponto de vista farmacêutico não se restringe a um especifico, contanto que possa ser enzalutamida dissolvida e/ou suspensa. Uma quantidade de 1 a 100 vezes (p/o) do solvente farmaceuticamente aceitável, ou uma quantidade de 5 a 20 vezes (p/p) do solvente farmaceuticamente aceitável em outras modalidades pode ser contido, em relação ao peso total da enzalutamida e do polímero.

[0147]Um método de remoção do solvente farmaceuticamente aceitável não se restringe a um específico, contanto que o solvente possa ser removido do

líquido no qual a enzalutamida e o polímero são dissolvidos e/ou suspensos. Exemplos do método incluem secagem por atomização, secagem sob pressão reduzida, secagem com ar forçado, entre outros, e secagem por atomização podem ser usados em outras modalidades.

[0148]O processo de fabricação da composição farmacêutica ou sua formulação farmacêutica não se restringe a um específico, contanto que possa produzir a formulação farmacêutica desejada usando uma combinação apropriada dos métodos acima ou métodos conhecidos *per se*. Especificamente, por exemplo, a dispersão sólida é misturada com um aditivo, ou dois ou mais aditivos, e métodos conhecidos *per se* são realizados para obter comprimidos, pós, grânulos finos, grânulos, xaropes secos ou cápsulas.

[0149]O processo de fabricação da composição farmacêutica ou sua formulação farmacêutica não se restringe a um específico, contanto que possa produzir a formulação farmacêutica desejada usando uma combinação apropriada dos métodos acima ou métodos conhecidos *per se*.

[0150]A composição farmacêutica pode ser produzida, por exemplo, por qualquer processo conhecido incluindo as etapas de combinação, granulação, controle de tamanho específico, encapsulação, recobrimento com filme, entre outros.

[0151]Por exemplo, a composição farmacêutica sólida na forma de pós, grânulos finos, grânulos ou xaropes secos pode ser produzida por um processo incluindo as etapas de (1) misturar a dispersão sólida com um aditivo ou dois ou mais aditivos usando um combinador, e (2) granular a

mistura resultante por granulação a seco usando um granulador a seco. Em um caso em que os vários aditivos farmacêuticos são usados conforme necessário, esses aditivos farmacêuticos podem ser adicionados em qualquer estágio, por exemplo, durante a etapa (1), entre as etapas (1) e (2), ou durante a etapa (2).

[0152]O método de controle de tamanho específico pode ser ajustado com o tamanho de partícula dos grânulos. Por exemplo, o tamanho pode ser ajustado de 50 μm a 500 μm, 100 μm a 300 μm em outra modalidade, de 100 μm a 250 μm em ainda outra modalidade usando uma máquina de dimensionamento.

[0153]Cada um dos grânulos pode ser ajustado para qualquer tamanho adequado sendo sujeito a uma etapa de moagem antes da etapa de mistura. Na etapa de moagem, qualquer aparelho ou meio pode ser usado, contanto que em geral permite a moagem farmacêutica do fármaco e/ou do(s) aditivo(s) farmacêutico(s). Na etapa de mistura dos componentes individuais, que é subsequente à moagem, qualquer aparelho ou meio pode ser usado, contanto que geralmente permita a mistura farmacêutica dos componentes individuais para um estado uniforme.

[0154]O produto granulado é então transformado em comprimido para produzir comprimidos. Qualquer técnica de preparação de comprimidos pode ser usada para essa finalidade, contanto que em geral permita a produção farmacêutica de produtos moldados por compressão. Exemplos incluem técnicas em que um produto granulado é tabulado em mistura conjunta com um aditivo, ou dois ou mais aditivos. Qualquer tipo de máquina de preparação de comprimidos pode

ser usada para essa finalidade, contanto que em geral permita a produção farmacêutica de produtos moldados por compressão. Exemplos incluem uma máquina de preparação de comprimidos rotativa, uma máquina de preparação de comprimidos de disparo único, entre outros. A dureza do comprimido é definida, por exemplo, em 50 a 300 N, ou como alternativa, 80 a 250 N, levando em consideração o manejo durante a produção, distribuição, entre outros, dos medicamentos.

[0155]Após a preparação de comprimidos, a superfície do comprimido pode ser revestida com um revestimento de filme. Qualquer técnica pode ser usada para essa finalidade, contanto que geralmente permita o revestimento do comprimido farmacêutico. Exemplos incluem processos de revestimento em bacia, entre outros. Qualquer tipo de agente de revestimento de filme pode ser usado para essa finalidade, contanto que seja geralmente usado como um aditivo farmacêutico para revestimento do comprimido farmacêutico. Agentes de revestimento de filme podem ser adicionados isoladamente ou em combinação, conforme apropriado, em quantidades apropriadas.

[0156]Em geral, a taxa de revestimento não se limitada de maneira alguma, contanto que a superfície do comprimido possa ser revestida.

[0157]Qualquer método pode ser usado para produzir a composição farmacêutica aqui revelada ou uma formulação farmacêutica da mesma, contanto que permita a produção de formulações farmacêuticas com os efeitos desejados pelo método descrito acima ou uma combinação apropriada de métodos conhecidos *per se*.

**Formulações do Comprimido**

[0158]Em algumas modalidades, para fabricação de uma forma de dosagem de comprimido de uma dispersão de enzalutamida/polímero, utiliza-se uma dispersão de enzalutamida/polímero contendo 55 a 65% em peso de enzalutamida. Em algumas modalidades, uma dispersão de 60%A:HPMCAS-M é usada. Um comprimido útil contém aproximadamente 70% de seu peso total como a dispersão de 60%A:HPMCAS-M, com o restante sendo excipientes inativos, incluindo um desintegrante. Em algumas modalidades, um comprimido compreende glicolato de amido sódico (por exemplo, EXPLOTAB®) como desintegrante. Em algumas modalidades, um comprimido compreende croscarmelose sódica (por exemplo, AC-DI-SOl®) como desintegrante. Em algumas modalidades, tais comprimidos compreende de 6 a 10% em peso de desintegrante. Em algumas modalidades, um comprimido compreende 266,67 mg de dispersão de 60%A:HPMCAS-M, e 30,5 mg de croscarmelose sódica, em um comprimido de 381 mg; isso corresponde a um teor de dispersão de 70 % em peso e um teor de desintegrante de 8 % em peso.

[0159]Em algumas modalidades, um comprimido contém aproximadamente de 55 a 65% de seu peso total como a dispersão de 60%A:HPMCAS-M, com o restante sendo excipientes inativos, incluindo um desintegrante. Em algumas modalidades, glicolato de amido sódico (por exemplo, EXPLOTAB®) como desintegrante. Em algumas modalidades, os comprimidos contêm croscarmelose sódica (por exemplo, AC-DI-SOl®) como desintegrante. Em algumas modalidades, tais comprimidos compreende de 6 a 10% em peso de desintegrante. Por exemplo, em algumas modalidades, um

comprimido desse tipo pode compreender 266,67 mg de dispersão de 60%A:HPMCAS-M, e 34 mg de croscarmelose sódica, em um comprimido de 425 mg. Isso corresponde a um teor de dispersão de 62,7% em peso e um teor de desintegrante de 8% em peso.

[0160]Em algumas modalidades, um comprimido contém aproximadamente de 45 a 55% de seu peso total como a dispersão de 60%A:HPMCAS-M, com o restante sendo excipientes inativos, incluindo um desintegrante. Em algumas modalidades, utiliza-se amido glicolato de sódio (por exemplo, EXPLOTAB®) ou corscarmelose sódica (por exemplo, AC-DI-SOL®). Em algumas modalidades, um comprimido compreende de 6 a 10% em peso de desintegrante. Por exemplo, em algumas modalidades, um comprimido desse tipo pode compreender 266,67 mg de dispersão de 60%A:HPMCAS-M, e 40 mg de croscarmelose sódica, em um comprimido de 500 mg. Isso corresponde a um teor de dispersão de 53,3% em peso e um teor de desintegrante de 8% em peso. Comprimidos maiores podem ser formados, contanto que contenham 266,67 mg de dispersão de 60%A:HPMCAS-M, e pelo menos 6% em peso de desintegrante; em algumas modalidades, 8% em peso de desintegrante.

[0161]Comprimidos compreendendo dispersões de enzalutamida/polímero podem ser preparados usando granulação por via úmida, granulação a seco ou compressão direta. Em algumas modalidades, a utiliza-se a granulação a seco ou compressão direta.

[0162]Em algumas modalidades, os comprimidos compreendem dispersão de 60%A:HPMCAS-M, o desintegrante croscarmelose sódica, e celulose microcristalina (por

exemplo AVICEL® PH102). Em algumas modalidades, os comprimidos compreendem dispersão de 60%A:HPMCAS-M, o desintegrante croscarmelose sódica, celulose microcristalina (por exemplo AVICEL® PH102) e lactose 318 Fast-Flo. Em algumas modalidades, os comprimidos compreendem dispersão de 60%A:HPMCAS-M, o desintegrante croscarmelose sódica, celulose microcristalina (por exemplo AVICEL® PH102), lactose 318 Fast-Flo e sílica (por exemplo, CAB-O-SIL®). Como exemplo de uma formulação de comprimido de 500 mg, fabricada por compressão direta, compreende:

53,3 % em peso de dispersão de 60%A:HPMCAS-M;

8,0 % em peso de croscarmelose sódica;

19,0 % em peso de celulose microcristalina;

19,0 % em peso de lactose fast-flo;

0,5% em peso de sílica; e

0,25 % em peso de estearato de magnésio.

[0163]Será aparente que o referido comprimido ilustrativo pode ser maior ou menor, sem efeito considerável sobre o desempenho, mediante a realização de pequenas variações na quantidade de cada excipiente, contanto que o comprimido contenha dispersão de 60%A:HPMCAS-M suficiente para proporcionar uma dose de 160 mg de enzalutamida. Em algumas modalidades de comprimidos maiores ou menores, as razões relativas dos cinco excipientes listados permanecem aproximadamente constante.

[0164]As composições aqui reveladas podem ser usadas para tratar qualquer condição que esteja sujeita ao tratamento por meio da administração de enzalutamida. Sendo assim, as composições podem ser usadas para tratar distúrbios hiperproliferativos, tal como câncer de próstata

(por exemplo, câncer de próstata refratário a hormônios, câncer de próstata sensível a hormônios), câncer de mama e câncer de ovário, em um mamífero (inclusive um ser humano), mediante a administração a um mamífero, que necessita de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição aqui revelada.

[0165]O teste de dissolução *in vitro* para avaliar a concentração de fármaco aumentada em solução aquosa pode ser realizado (1) adicionando-se com agitação uma quantidade suficiente de composição controle, isto é, a enzalutamida cristalina isoladamente, ao meio de teste *in vitro*, tipicamente solução MFD ou PBS, para determinar a concentração máxima da enzalutamida obtida sob as condições do teste; (2) adicionando-se com agitação uma quantidade suficiente de composição de teste (por exemplo, a enzalutamida e o polímero) em um meio de teste equivalente, de modo que se toda a enzalutamida tiver sido dissolvida, a concentração teórica de enzalutamida excederia a concentração máxima observada e enzalutamida por um fator de aproximadamente 20; e (3) comparando-se a MDC medida e/ou concentração aquosa versus tempo $AUC_{90}$ da composição de teste no meio de teste com a concentração máxima, e/ou a concentração aquosa versus tempo $AUC_{90}$ da composição de controle. Ao realizar tal teste de dissolução, a quantidade de composição de teste ou composição controle usada é uma quantidade tal que, se toda a enzalutamida tiver se dissolvido, a concentração de enzalutamida de teste seria de pelo menos 20 vezes a da concentração de enzalutamida controle.

[0166]A concentração da enzalutamida dissolvida é

tipicamente medida em função do tempo pela amostragem do meio de teste e representando graficamente a concentração de enzalutamida no meio de teste vs. tempo de modo que a MDC possa ser averiguada. A MDC é levada ao valor máximo de enzalutamida dissolvida medido pela duração do teste. A concentração de enzalutamida versus tempo $AUC_{90}$ é calculada integrando-se a curva concentração versus tempo em qualquer período de tempo de 90 minutos entre o tempo de introdução da composição no ambiente de uso aquoso (tempo igual a zero) e 270 minutos após a introdução ao ambiente de uso (tempo igual a 270 minutos). Tipicamente, quando a composição atinge sua MDC rapidamente, em menos de aproximadamente 30 minutos, o intervalo de tempo usado para calcular $AUC_{90}$ é do tempo igual a zero ao tempo igual a 90 minutos. No entanto, se a $AUC_{90}$ durante qualquer período de tempo de 90 minutos descrito acima de uma composição atender aos critérios das composições aqui descritas, então a composição é incluída nas composições desta revelação. O período de tempo 270 min é escolhido em função de sua relevância fisiológica. A absorção do fármaco em mamíferos geralmente ocorre no intestino delgado, e o tempo de trânsito do intestino delgado em humanos é de aproximadamente 4.5 horas, ou 270 minutos.

[0167]Para evitar particulados grandes de enzalutamida que forneceriam uma determinação errônea, a solução de teste é filtrada ou centrifugada. A “enzalutamida dissolvida” é tipicamente assumida como o material que passa por um filtro de seringa de 0,45 mícron, ou, como alternativa, como o material que permanece no sobrenadante após a centrifugação. A filtração pode ser realizada usando

um filtro de seringa de difluoreto de polivinilidina de 13 mm, 0,45 mícron, tal como o filtro vendido pela Scientific Resources sob a marca registrada TITAN®. A centrifugação é tipicamente realizada em um tubo de microcentrífuga de polipropileno por centrifugação a 13.000 G por 60 segundos. Outros métodos de filtração ou centrifugação similares podem ser empregados e resultados úteis obtidos. Por exemplo, o uso de outros tipos de microfiltros pode produzir valores um pouco maiores ou menores (+/- 10 a 40%) do que os obtidos com o filtro especificado acima, mas ainda permitirá a identificação das dispersões. Reconhece-se que esta definição de “enzalutamida dissolvida” abrange não apenas moléculas de enzalutamida solvatadas monoméricas, mas também uma grande variedade de espécies, tais como conjuntos de polímero/enzalutamida que possuem dimensões de submícrons, tais como agregados de enzalutamida, agregados de misturas de polímero e enzalutamida, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidais, complexos polímero/enzalutamida, e outras espécies contendo enzalutamida similares que estão presentes no filtrado ou sobrenadante no teste de dissolução especificado.

[0168]O teste de permeabilidade em membrana descrito nos Exemplos abaixo é realizado como se segue. Uma membrana permeável a fármaco é colocada entre reservatórios de alimentação e permeação. Uma quantidade suficiente da composição de teste é adicionada a um meio de teste de alimentação e colocada no reservatório de alimentação, enquanto que uma solução orgânica imiscível em água tal como uma mistura 60/40 de decanol/decano, é colocada no

reservatório de permeação. As amostras são removidas do reservatório de permeação e analisadas quanto à concentração do fármaco em função do tempo. A partir desses dados, determina-se o fluxo máximo do fármaco através da membrana, assim como a recuperação total do fármaco, definida como a porcentagem da quantidade do fármaco que atravessou a membrana após 240 minutos. Detalhes adicionais desse teste de permeação em membrana são revelados na patente U.S. número 7,611,630 B2.

[0169]Nada deste pedido deve ser considerado como limitação ao escopo desta revelação. Todos os exemplos apresentados são representativos e não-restritivos. As modalidades descritas acima podem ser modificadas ou variadas, conforme apreciado pelos versados na técnica à luz dos ensinamentos acima. Portanto, deve-se compreender que, dentro do escopo das reivindicações e seus equivalentes, as modalidades aqui reveladas podem ser praticadas de outra forma além da descrita especificamente.

Nos exemplos abaixo, “Control1 1” é a enzalutamida cristalina, obtida conforme descrito na US7,709,517B2, na qual este composto é chamado de RD162’; e “Controle 2” é uma solução de 4,23 mg/ml de enzalutamida em LABRASOL® (polioxilglicerídeos de caprilocaproil).

**EXEMPLO 1 -** Preparação da enzalutamida amorfa.

[0170]Preparou-se a enzalutamida amorfa mediante a secagem por atomização de uma solução de 3% em peso de enzalutamida dissolvida em acetona usando um secador por atomização de escala laboratorial. O secador de escala laboratorial consistia de um secador por atomização de 27,6 cm com uma proporção de diâmetro para altura maior do que

3. O secador de escala laboratorial estava equipado com um bocal de pressão Schlick 2.0. Gás de secagem aquecido (nitrogênio) foi distribuído para a câmara de secagem através de uma placa perfurada para proporcionar um fluxo uniforme de gás de secagem através da câmara de secagem. Para formar a enzalutamida amorfa, a solução de atomização foi distribuída ao bocal a uma vazão de 20 g/min e uma pressão de 110 psig (758,4kPa). Na câmara de secagem, as gotículas atomizadas foram combinadas com o gás de secagem de nitrogênio, que entrou no sistema a uma vazão de 470 g/min e uma temperatura de 100$^{o}$C. As partículas secas por atomização, o solvente evaporado e o gás de secagem foram removidos da câmara de secagem por atomização a uma temperatura de 45$^{o}$C através de uma porta de saída e enviados a um separador por ciclonagem de alta eficiência onde as partículas secas por atomização foram coletadas. O solvente evaporado e o gás de secagem foram então enviados a um filtro para remoção de quaisquer partículas restantes antes da descarga.

**EXEMPLO 2 -** Preparação de dispersões de enzalutamida com polímeros aumentadores de concentração.

[0171]Uma dispersão amorfa sólida de 25% em peso de enzalutamida e 75% em peso de HPMCAS foi preparada usando um processo de secagem por atomização como se segue. Uma solução de atomização foi preparada dissolvendo-se 1% em peso de enzalutamida e 3% em peso de HPMCAS-M em acetona. Esta solução foi seca por atomização usando o secador por atomização de escala laboratorial descrito no Exemplo 1. A solução foi distribuída a um atomizador de bocal de pressão Schlick 2.0 a uma pressão de 114 psig (786kPa). A solução

de atomização foi distribuída ao secador por atomização a uma vazão de 20 gm/min. O gás de secagem de nitrogênio foi distribuído ao bocal a 102°C e uma vazão de 470 g/min. A temperatura de saída do secador por atomização foi de 46°C. As partículas secas por atomização resultantes foram removidas usando um separador por ciclonagem. Os parâmetros de secagem por atomização são resumidos na Tabela 2.1.

[0172]Dispersões adicionais foram realizadas usando vários polímeros e formulações, conforme resumido na Tabela 2.1. Tabela 2.1 Condições de preparação para dispersões secas por atomização (SDDs) de enzalutamida com polímeros.

| **Composições da SDD e (Número de Dispersão)** | **Secador por Atomização** | **Sólidos na Sol. De Atomização (%)** | **Tamanho do Lote (gA)** | **Gás de Secagem** | | **Vazão do Gás de Secagem (g/min)** | **Taxa de Alimentação da Solução de Atomização (g/min)** | **Bocal de Atomização** | **Pressão do Bocal (psi)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **$T_{in}$ (C°)** | **$T_{out}$ (C°)** | | | | |
| 25%A HPMCAS-M SDD (D1) | Secador de escala laboratorial | 4.0 | 6.4 | 102 | 46 | 470 | 20 | Schlick 2.0 | 114 (786kPa) |
| 25%A PVP-VA64 SDD (D2) | Secador de escala laboratorial | 4.0 | 1.5 | 112 | 46 | 470 | 20 | Schlick 2.0 | 111 (765,31kPa) |
| 60%A HPMCAS-M SDD (D3) | Secador de escala laboratorial | 8.0 | 9.0 | 109 | 47 | 470 | 25 | Schlick 2.0 | 109 (751,52kPa) |
| 25%A HPMCAS-M SDD (D4) | mini | 2.0 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid* | |
| 40%A HPMCAS-M SDD (D5) | mini | 1.5 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 60%A HPMCAS-M | mini | 1.0 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SDD (D6) | | | | | | | | | |
| 80%A HPMCAS-M SDD (D7) | mini | 1.0 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 25%A HPMCAS-H SDD (D8) | mini | 2.0 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 40%A HPMCAS-H SDD (D9) | mini | 1.5 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 40%A PVP VA64 SDD (D10) | mini | 1.0 | 50 mg | 100 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 25%A HPMCAS-MG SDD (D11) | Secador de escala laboratorial | 8.0 | 10 | 107 | 44 | 510 | 22 | Schlick 2.0 | 106 (730,84kPa) |
| 60%A HPMCAS-MG SDD (D12) | Secador de escala laboratorial | 8.0 | 20 | 109 | 55 | 490 | 22 | Schlick 2.0 | 104 (717,05kPa) |
| 60%A HPMCAS-MG SDD (D13) | PSD-1 | 18.0 | 900 | 99 | 30 | 1750 | 230 | Spray Systems SK79-16 | 330–370 (2275,26-2551,06kPa) |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 60%A HPMC-E3Prem SDD (D14) | mini | 1.5 | 100 mg | 105 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 60%A HPMCP-55 SDD (D15) | mini | 1.5 | 100 mg | 105 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |
| 60%A Eudragit-L100 SDD (D16) | Mini | 1.5 | 100 mg | 105 | 23 | 20 | 0.65 | 2-fluid | |

*O bocal “2-fluid” é uma tampa de ar 64, 1650 liquid da Spraying Systems disponível por intermédio da Spraying Systems Co.®, Wheaton, IL

O secador por atomização “mini” consistia de um atomizador na tampa superior de um tubo de aço inoxidável de 11 cm de diâmetro orientado verticalmente.

O secador por atomização PSD-1 é um Secador por Atomização Portátil Niro tipo XP com um Vaso de Processo de Alimentação de Líquido.

**EXEMPLO 3 -** Difratogramas PXRF do fármaco amorfo seco por atomização e dispersões de enzalutamida/polímero, e fármaco cristalino aparente.

[0173]As dispersões foram analisadas por difração de raios X obtida por pó (PXRD) usando um dispositivo de medição PXRD AXS D8 Advance (Bruker, Inc. de Madison, Wisconsin) usando o seguinte procedimento. Amostras (de aproximadamente 30 a 100 mg) foram empacotadas em copos de amostra Lucite equipados com placas Si(511) como o fundo do copo de forma a não fornecer nenhum sinal de fundo. As amostras foram giradas no plano $\varphi$ a uma velocidade de 30 rpm para minimizar os efeitos de orientação do cristal. A fonte de raios X ($KCu_{\alpha}$, $\lambda$ = 1.54 Å) foi operada a uma tensão de 45 kV e uma corrente de 3 mA. Dados para cada amostra foram coletados por um período de 120 minutos no modo de varredura por detector contínuo a uma velocidade de varredura de 8 segundos/degrau e um tamanho de degrau de $0,04^{o}$/degrau. Difratogramas foram coletados na faixa de $2\theta$ de 4° a 40°.

[0174]Os difratogramas na FIG. 1 demonstram que a enzalutamida seca por atomização, uma 25%A:PVP-VA64 SDD, uma 25%A:HPMCAS-M SDD e uma 60%A:HPMCAS-MG SDD são completamente amorfos, caracterizados pela ausência de picos de raios X cristalográficos acentuados.

**EXEMPLO 4 -** Dissolução *in vitro* de formulações de enzalutamida e controles.

[0175]Estudos de dissolução *in vitro* foram realizados para um subconjunto das formulações cuja fabricação é descrita no Exemplo 2. Esses estudos de dissolução utilizaram o Teste de Dissolução por Microcentrífuga

descrito acima. As formulações testadas eram enzalutamida amorfa, várias dispersões de enzalutamida/Polímero secas por atomização (SDDs), e os Controles 1 e 2. Uma dose de 200 µg/ml de enzalutamida foi escolhida, de modo a ser de 10 a 20 vezes maior do que a solubilidade da enzalutamida cristalina, de modo a avaliar a capacidade das formulações atingirem supersaturação de enzalutamida e sustentação da supersaturação relativa ao fármaco cristalino. O meio de dissolução foi a Solução Duodenal Jejuada Modelo (MFDS), que consistia de uma solução aquosa compreendendo 20 mM Na2HPO4, 47 mM KH2PO4, 87 mM NaCl, 0,2 mM KCl ao pH 6.5 e 290 mOsm/kg, adicionalmente contendo 7,3 mM de ácido taurocólico sódico e 1,4 mM de 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina.

Tabela 4,1. Dados de teste de dissolução em microcentrífuga para dispersões secas por atomização (SDDs) de enzalutamida, enzalutamida amorfa, e controles.

| | Concentração de Enzalutamida (µg/ml) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 min | 4 min | 10 min | 20 min | 40 min | 90 min | 1200 min |
| Formulação (No da dispersão) | | | | | | | |
| 25%A HPMCAS-M SDD (D4) | 0.0 | 150 | 150 | 150 | 160 | 160 | 100 |
| 40%A HPMCAS-M SDD (D5) | 0.0 | 110 | 86 | 93 | 110 | 120 | 100 |
| 60%A HPMCAS-M | 0.0 | 75 | 78 | 93 | 100 | 110 | 100 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SDD (D6) | | | | | | | |
| 80%A HPMCAS-M SDD (D7) | 0.0 | 87 | 100 | 130 | 130 | 130 | 40 |
| 25%A HPMCAS-H SDD (D8) | 0.0 | 110 | 110 | 110 | 110 | 110 | 110 |
| 40%A HPMCAS-H SDD (D9) | 0.0 | 100 | 110 | 110 | 110 | 110 | 110 |
| 25%A PVP VA64 SDD (D2) | 0.19 | 110 | 110 | 110 | 110 | 110 | Não realizado |
| 40%A PVP VA64 SDD (D10) | 0.0 | 100 | 100 | 110 | 110 | 110 | 40 |
| Enzalutamida (seca por atomização) amorfa BREC-0035-09B(V) | 0.0 | 61 | 100 | 100 | 110 | 120 | 30 |
| Enzalutamida cristalina (Controle 1) | 0.0 | 1 | 3 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 4,23 mgA/mL de | 0.0 | 170 | 180 | 170 | 170 | 170 | 190 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| enzalutamida em Labrasol (Controle 2) | | | | | | | |

Tabela 4.2. Dados de dissolução em microcentrífuga ($C_{max}$ e $AUC_{90}$) para dispersões secas por atomização (SDDs) de enzalutamida, enzalutamida amorfa e controles.

| **Amostra Testada (nº de Dispersão)** | **$C_{max,\ 90}$[a] (µg/mL)** | **$AUC_{90}$[b] (min*µg/mL)** |
|---|---|---|
| 25%A HPMCAS-M SDD (D4) | 160 | 13600 |
| 40%A HPMCAS-M SDD (D5) | 120 | 9200 |
| 60%A HPMCAS-M SDD (D6) | 110 | 8500 |
| 80%A HPMCAS-M SDD (D7) | 130 | 11200 |
| 25%A HPMCAS-H SDD (D8) | 110 | 9800 |
| 40%A HPMCAS-H SDD (D9) | 110 | 9700 |
| 25%A PVP VA64 SDD (D2) | 110 | 9700 |
| 40%A PVP VA64 SDD (D10) | 110 | 9800 |
| enzalutamida (seca por atomização) amorfa – BREC-0035-09B(V) | 120 | 9500 |
| Enzalutamida cristalina (Controle 1) | 7 | 500 |
| 4.23 mgA/mL de enzalutamida em Labrasol (Controle 2) | 180 | 15200 |

[a] $C_{max,\ 90\ min}$ = concentração máxima do fármaco em 90 minutos.

[b] $AUC_{90\ min}$ = área sob a curva em 90 minutos.

[0176]Os dados nas Tabelas 4.1 e 4.2 demonstram que todos dentre a enzalutamida amorfa, uma solução de Labrasol

de ENzalutamida, e várias dispersões secas por atomização (SDDs) de enzalutamida com os polímeros HPMCAS e PVP-VA64 apresentam uma grande supersaturação de enzalutamida quando dissolvidos, em relação à enzalutamida cristalina, além da capacidade de manter esta supersaturação.

[0177]Todos os valores $AUC_{90}$ para as SDDs na Tabela 4.2 são maiores do que 5 vezes a $AUC_{90}$ para enzalutamida cristalina (Controle 1). Todos os valores $C_{max}$ 90 para os SDDs na Tabela 4.2 são maiores do que 5 vezes a $C_{max}$ 90 para enzalutamida cristalina (Controle 1).

**EXEMPLO 5 -** Temperaturas de Transição Vítrea (Tgs) em função da umidade relativa.

[0178]Abaixo de Tg, diz-se que um material amorfo está em um estado “vítreo” no qual a mobilidade molecular é severamente restrita. Acima de Tg, um material amorfo está em um estado em que a mobilidade molecular é aumentada significativamente em relação ao estado “vítreo”. Temperaturas de transição vítrea Tg foram determinadas para a enzalutamida amorfa, e para dispersões secas por atomização (SDDs) de enzalutamida com HPMCAS-M ou PVP-VA64, à umidade relativa de <5% e 75% (RH). As Tgs foram determinadas por calorimetria por varredura diferencial modulada (mDSC), utilizando o seguinte protocolo. Amostras (de aproximadamente 5 mg) foram equilibradas à RH desejada durante a noite em uma câmara ambiental à temperatura ambiente. As amostras foram então carregadas em cadinhos e vedadas dentro da câmara ambiental. As amostras foram analisadas em um mDSC Q1000 (TA Instruments, New Castle, Delaware). As amostras foram tipicamente varridas ao longo da faixa de temperatura de -40°C a 180°C, a uma taxa de

varredura de 2,5°C/min, e uma taxa de modulação de ±1,5°C/min. O intervalo de amostragem de dados foi de 0,20 seg/ponto. A Tg foi calculada com base em metade da altura.

[0179]Os dados de Tg são apresentados na Tabela 5.1 Como é geralmente observado, a Tg diminui com o aumento da RH, pois o material amorfo é plasticizado pelo vapor de água incorporado á medida que o % de RH aumenta. Geralmente a Tg diminui de maneira aproximadamente linear à medida que o % de RH aumenta.

Tabela 5,1. $T_g$ em Função da Umidade Relativa (RH) para SDDs de enzalutamida

| Formulação da SDD (Nº da Dispersão) | $T_g$ (°C) | |
|---|---|---|
| | <5% RH | 75% RH |
| MDV-3100 amorfa (seca por atomização) | 88.5 | 64.0 |
| 80%A HPMCAS-M (D7) | 90.4 | 59.3 |
| 60%A HPMCAS-M (D6) | 87.1 | 52.0 |
| 25%A HPMCAS-M (D4) | 93.1 | 50.7 |
| 40%A HPMCAS-M (D5) | 91.3 | 51.9 |
| 25%A HPMCAS-H (D8) | 94.0 | 51.2 |
| 40%A HPMCAS-H (D9) | 91.1 | 51.2 |
| 40%A PVP VA64 (D10) | 103.3 | 34.9 |
| 25%A PVP VA64 (D2) | 105.5 | 30.8 |

[0180]De modo a assegurar que uma dispersão irá manter seu caráter amorfo (e, assim, sua capacidade de supersaturar uma solução), é desejável escolher uma composição de dispersão cuja Tg esteja acima das temperaturas em que o produto pode ser armazenado. Se o produto for armazenado a uma temperatura superior a sua Tg, o fármaco amorfo dentro da dispersão será relativamente

móvel e pode se difundir para adesivos ricos em fármaco e pode se cristalizar. Isso é indesejável. As condições de desafio de armazenagem típicas ditadas pela *US Food and Drug Administration* são 40°C/25%RH, 50°C/20%RH, 30°C/60%RH e 40°C/75%RH. A 75% RH, 100%A de enzalutamida seca por atomização (enzalutamida amorfa pura) e a SDDs de enzalutamida/HPMCAS apresentam Tgs que estão acima de cada uma das condições de desafio da FDA (30°C, 40°C, 50°C). Isso é extremamente desejável, e esses materiais não irão precisar de acondicionamento protetor para protegê-los em ambientes de alta umidade.

[0181]As dispersões de 25%A e 40%A de enzalutamida com o polímero aumentador de concentração PVP-VA64 apresentam Tgs a 30,8°C e 34,9°C, respectivamente. Se as dispersões de enzalutamida/PVP-VA encontrarem condições de armazenagem acima de seus Tgs (tal como 40°C), elas podem possivelmente passar por uma alteração indesejável. Assim, as dispersões de enzalutamida/PVP-VA devem ser armazenadas em acondicionamento protetor (tais como blísteres bilaminados) que impeça o ingresso de vapor d'água na dispersão.

[0182]A enzalutamida amorfa e as dispersões de MCV3100/HPMCAS possuem Tgs elevadas.

**EXEMPLO 6**

Morfologia de partícula da enzalutamida amorfa, e SDDs da enzalutamida com HPMCAS e PVP-VA.

[0183]Micrografias eletrônicas de varredura (SEMs) foram obtidas para as amostras antes e após 1 dia de exposição a um ambiente de RH de 50°C/75%. Essas SEMs são apresentadas na Figura 2. Após a exposição dessas amostras a esse ambiente de armazenagem desafiador, nenhum cristal

foi visto, o que indica a capacidade dessas amostras em manter o caráter amorfo da enzalutamida. Para três das quatro amostras, o desafio de armazenagem de 1 dia resultou na fusão das partículas para formar partículas maiores (100%A Seca por atomização, 80%A:HPMCAS-MG, 40%A:PVPVA) com esse efeito sendo extremo para 40%A:PVPVA. Assim, essas três modalidades necessitariam de condições de armazenagem controladas para manter sua eficácia. A SDD de %A:HPMCAS-MG não passou por fusão para partículas maiores durante o desafio de armazenagem do primeiro dia, e não necessitaria de condições de armazenagem controladas para manter a eficácia.

[0184]Em algumas modalidades, as SDDs de enzalutamida/HPMCAS possuem um teor de fármaco menor do que 80%.

**EXEMPLO 7 -** Capacidade das SDDs de enzalutamida em manter a supersaturação após suspensão em meio aquoso

[0185]O fármaco e as formulações de fármaco são por vezes dosados como suspensões aquosas, particularmente para pacientes pediátricos. A capacidade das várias SDDs de enzalutamida em reter sua capacidade de manter a supersaturação do fármaco *in vitro* foi avaliada usando o teste de dissolução em microcentrífuga para medir a dissolução do fármaco após suspensão em metilcelulose a 0,5% em água por 2 horas. A metilcelulose é um agente de suspensão viscosificante padrão que é usado para manter as partículas de fármaco em suspensão em formas de dosagem de suspensão oral. A tabela abaixo apresenta desempenho de dissolução *in vitro* antes e após a suspensão em metilcelulose 0,5%.

Tabela 7.1. Comportamento de dissolução *in vitro* das SDDs antes e após a suspensão por 2 horas em metilcelulose a 0,5% aquosa.

| Amostra (No da Dispersão) | Cmax 90 (mcg/ml) | $AUC_{90}$ (min•mcg/ml) | $AUC_{90}$ % de 0 Hr Valor |
|---|---|---|---|
| 25%A:PVPVA64 (D2), 0 hr | 130 | 9600 | - |
| 25%A:PVPVA64 (D2), 2 hr | 130 | 7100 | 74 |
| 25%A:HPMCAS-MG (D17), 0 hr | 140 | 12200 | - |
| 25%A:HPMCAS-MG (D17), 2 hr | 140 | 12400 | 102 |
| 60%A:HPMCAS-MG (D3), 0 hr | 120 | 9500 | - |
| 60%A:HPMCAS-MG (D3), 2 hr | 120 | 9600 | 101 |
| Enzalutamida amorfa, 0 hr | 110 | 8900 | - |
| Enzalutamida amorfa, 2 hr | 100 | 8800 | 99 |

[0186]A enzalutamida amorfa e as SDDs com HPMCAS-MG mantiveram sua capacidade de efetuar a supersaturação sustentada após suspensão por 2 horas em metilcelulose aquosa. A incubação de uma SDD de 25%A:PVPVA64 em metilcelulose aquosa resultou em uma perda de 26% na capacidade de supersaturação, conforme medido pela $AUC_{90}$.

**EXEMPLO 8 -** Teste de Dissolução em Membrana de Permeação (MP).

[0187]O teste de dissolução MP, cujos detalhes são

descritos acima, mede uma capacidade das formulações de fármaco de baixa solubilidade que não é medida no teste de dissolução em microcentrífuga utilizado nos Exemplos 4 e 7. Este teste imita um aspecto da situação *in vivo* no trato gastrintestinal. Na situação *in vivo*, é geralmente aceito que o fármaco livre em solução (isto é, moléculas de fármaco individuais dissolvidas no meio GI sem associação com componentes da formulação) é a espécie que é absorvida através da parede gastrintestinal para a corrente sanguínea. À medida que o fármaco livre é absorvido, a formulação deve ser capaz de alimentar mais fármaco livre para absorção. O teste de permeação em membrana mede a quantidade de fármaco que atravessa uma membrana polimérica (como um modelo da parede GI) com o tempo, e, assim, reflete a capacidade da formulação em realimentar o fármaco livre em solução para ser adicionalmente transportado de maneira passiva através da membrana polimérica. Na Tabela 8.1 abaixo, o Fluxo Máximo é a taxa máxima de permeação observada através da membrana polimérica, com base na inclinação da curva de absorção durante qualquer período dentro da duração de 240 minutos do experimento, normalizado para a área de membrana. A recuperação total de fármaco é o % da dose de fármaco inicial que atravessou a membrana quando o teste terminou em 240 minutos.

Tabela 8,1. Testes de permeação em membrana para várias SDDs de enzalutamida e controles.

| Amostra (No da Dispersão) | Recuperação Total do Fármaco (%) | Fluxo Máximo (μg/cm$^2$×min) |
|---|---|---|
| 25%A HPMCAS-M SDD (D4) | 87 | 3.3 |
| 40%A HPMCAS-M SDD (D5) | 83 | 2.8 |

| | | |
|---|---|---|
| 60%A HPMCAS-M SDD (D6) | 87 | 2.8 |
| 80%A HPMCAS-M SDD (D7) | 69 | 2.0 |
| 25%A HPMCAS-H SDD (D8) | 91 | 3.3 |
| 40%A HPMCAS-H SDD (D9) | 86 | 2.6 |
| 25%A:PVP-VA64 SDD (D2) | 94 | 4.8 |
| 40%A PVP VA64 SDD (D10) | 85 | 2.8 |
| Enzalutamida (seca por pulverização) amorfa | 56 | 1.3 |
| Enzalutamida cristalina (Controle 1) | 28 | 0.4 |

[0188]Esses dados (Tabela 8.1) demonstram que a enzalutamida amorfa e as SDDs com PVP-VA64 e HPMCAS são capazes de realimentar o fármaco livre à medida que o fármaco livre é transportado através da membrana polimérica, a uma taxa (fluxo) e extensão superiores aos da enzalutamida cristalina (Controle 1). As SDDs apresentam melhor desempenho do que a enzalutamida amorfa neste aspecto. A menor capacidade da enzalutamida amorfa é provável devido à dissolução mais lenta do que as SDDs, devido à maior hidrofobicidade. Os dados na Tabela 8.1 também indicam que as HPMCAS-SDDs a 25%A, 40%A e 60%A são superiores às HPMCAS- SDDs a 80%A. Sendo assim, em algumas modalidades, os SDDs de enzalutamida/HPMCAS possuem um teor de enzalutamida menor do que 80%A. Os dados na Tabela 8.1 também indicam que as SDDs de enzalutamida com os graus M e H da HPMCAS apresentam desempenho igualmente satisfatório.

**EXEMPLO 9 -** SDDs de enzalutamida com os polímeros HPMC, HPMCP e EUDRAGIT-L100®.

[0189]Uma SDD de enzalutamida 60%A foi preparada com cada um dentre três polímeros: Hidroxipropilmetilcelulose

(grau E3 Prem) (HPMC E3 Prem); ftalato de hidroximetilcelulose (grau com teor nominal de ftalato de 31%) (HPMCP-55); copolímero aniônico 1:1 de ácido metálico e metacrilato de metila (EUDRAGIT L100®). SDDs de 60%A foram preparadas com esses três polímeros, usando o mini-secador por atomização, e as condições apresentadas na Tabela 2. Cada uma das três SDDs de 60%A não apresentou aspectos acentuados em seus difratogramas PXRD, e, assim, eram amorfas.

[0190]As três SDDs 60% foram testadas no teste de dissolução em microcentrífuga *in vitro*, em adição a uma dispersão de HPMCAS-M 60%A e Controle 1 (enzalutamida cristalina). A Tabela 9.1 apresenta os dados de dissolução e a Tabela 9.2 apresenta valores $C_{max}$ e $AUC_{90}$ derivados desses dados de dissolução. Todas as quatro SDDs apresentaram supersaturação de enzalutamida ($C_{max}$) e supersaturação sustentada ($AUC_{90}$) em relação ao fármaco cristalino (Tabelas 9.1 e 9.2).

[0191]A Tabela 9.1 mostra que as SDDs de enzalutamida com HPMCP-55 e com EUDRAGIT L100® apresentaram concentração diminuída de enzalutamida na solução após o período de tempo de 40 minutos, ao passo que as SDDs com HPMCAS e HPMC E3 Prem não. Isso se reflete nos dados $AUC_{90}$ *in vitro* apresentados na Tabela 9.2.

Tabela 9.1. Dissolução *in vitro* (teste de dissolução em microcentrífuga) de várias SDDs de enzalutamida e enzalutamida cristalina.

| **Tempo (min)** | **Média µg/mL** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **60%A:HPMCAS-M (Disp** | **60%A:HPMC (Disp** | **60%A:HPMCP (Disp D15)** | **60%A:Eudragit (Disp D16)** | **Enzalutamida** |

| | **D12)** | **D14)** | | | **cristalina** |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.32 |
| 4 | 77.69 | 108.33 | 90.21 | 57.80 | 5.23 |
| 10 | 84.96 | 108.65 | 88.19 | 68.93 | 8.04 |
| 20 | 93.53 | 109.16 | 100.48 | 81.42 | 7.69 |
| 40 | 102.73 | 109.70 | 109.37 | 91.94 | 8.65 |
| 90 | 108.32 | 104.10 | 36.07 | 34.19 | 9.14 |
| 1200 | 58.82 | 36.29 | 21.75 | 23.66 | 12.12 |

Tabela 9.2. Valores de $C_{max}$ $AUC_{90}$ para várias SDDs de enzalutamida e enzalutamida cristalina (teste de dissolução em microcentrífuga)

| **Amostra (Nº da Dispersão)** | **$C_{max,\ 90\ min}$[a] (µg/mL)** | **$AUC_{90\ min}$[b] (min*µg/mL)** |
|---|---|---|
| 60%A HPMCAS-M SDD (D12) | 110 | 8800 |
| 60%A HPMC E3 Prem SDD (D14) | 110 | 9500 |
| 60%A HPMCP-55 SDD (D15) | 110 | 7400 |
| 60%A Eudragit-L100 SDD (D16) | 90 | 6100 |
| Enzalutamida cristalina (Controle 1) | 10 | 740 |

[a]$C_{max,\ 90\ min}$ = concentração máxima do fármaco em 90 minutos.
[b]$AUC_{90\ min}$ = área sob a curva em 90 minutos.

[0192]O teste de permeação em membrana foi realizado para SDDs de enzalutamida com HPMCAS-M, HPMC E3 Prem, HPMCP-55 e Eudragit-L100, como descrito no Exemplo 8. Os dados na Tabela 9.3 demonstram que cada uma das quatro SDDs apresenta fluxo transmembrana maior do que a enzalutamida cristalina, e possuem a capacidade de substituir o fármaco livre absorvido. Os dados na Tabela 9.3 também demonstram

que as SDDs com HPMCAS-M e HPMC E3 Prem possuem maior fluxo transmembrana, e, portanto, maior capacidade de substituir o fármaco livre absorvido do que as SDDs com HPMCP-55 e Eudragit-L100.

Tabela 9,3. Resultados do Teste de Permeação em Membrana para SDDs e enzalutamida Cristalina

| **Formulação (Nº da Dispersão)** | **Fluxo Máximo(µg/cm²-min)** | Recuperação Total de Fármaco (%) |
|---|---|---|
| 60%A:HPMCAS-MG SDD (D12) | 3.7 | 81 |
| 60%A:HPMC E3 Prem SDD (D14) | 2.1 | 75 |
| 60%A:HPMCP HP55 SDD (D15) | 1.6 | 62 |
| 60%A:Eudragit L100 SDD (D16) | 1.7 | 55 |
| Enzalutamida cristalina (Controle 1) | 0.4 | 35 |

**EXEMPLO 10**

[0193]Lote em escala de um quilo de SDD 60%A:HPMCAS-M (Dispersão D18). Um lote grande de SDD 60%A:HPMCAS-M foi preparado usando um Secador por Atomização PSD-1. As condições de secagem por atomização são apresentadas na Tabela 10.1 (e na Tabela 2.1). As propriedades de pó para o material seco por atomização após a secagem por atomização também são apresentadas na Tabela 10.1.

Tabela 10.1. Condições de secagem por atomização e propriedades de pó para lote de escala de 1 quilo de SDD 60%A:HPMCAS-M enzalutamida (Dispersão D18).

| CONDIÇÕES DE SECAGEM POR ATOMIZAÇÃO | |
|---|---|
| Sólidos na solução de atomização | 18.0% |
| Tamanho do lote | 900 g de enzalutamida |

| | |
|---|---|
| Tempo de ciclagem | 36 min |
| Gás de secagem $T_{in}$ | 100±10 °C |
| Gás de secagem $T_{out}$ | 30±5 °C |
| Vazão do gás de secagem | 1750±300 g/min |
| Vazão da solução de atomização | 230±30 g/min |
| Pressão do bocal SK79-16 Spray Systems | 370±100 psi (2551,0±689,47kPa) |
| PROPRIEDADES DE PARTÍCULA DA SDD | |
| Densidade aparente do pó | 0.33 g/cc |
| Densidade compactada do pó | 0.42 g/cc |
| Diâmetro Médio do Volume | 30 µm |
| DV10 | 9 µm |
| DV50 | 25 µm |
| DV90 | 59 µm |
| Amplitude [(DV90-DV10)/DV50] | 2.0 (sem unidade) |

**EXEMPLO 11 -** Preparação de dispersões de fármaco/polímero de enzalutamida por extrusão a quente (HME).

[0194] Dispersões HME foram produzidas utilizando mesclas de pó seco de enzalutamida e HPMCAS-M ou PVP VA em três carregamentos de fármaco diferentes. 25%A, 40%A, and 60%A. Usando um alimentador de pó volumétrico, as mesclas foram alimentadas a uma taxa controlada para uma Extrusora de Rosca Dupla de 7,5 mm MP&R™ Modelo ME7.5 (MP&R, Hackensack, NJ). A extrusora é capaz de atingir 210$^{o}$C e é equipada com uma matriz cilíndrica de 1/8 polegada (0.317cm). Os extrudados foram triturados manualmente usando um almofariz e pistilo para teste subsequente. Para uma variedade de ciclos de extrusão, a Tabela 11.1 apresenta a temperatura de extrusão, a cristalinidade da

dispersão (amorfa é desejada), e a temperatura de transição vítrea (Tg) medida por DSC.

Tabela 11.1. Temperatura de extrusão e propriedades do extrudado após moagem com almofariz e pistilo

| **Formulação (Nº da Dispersão)** | **Temp. de Controle (°C)** | **Cristalinidade por PXRD & Calorimetria Exploratória Diferencial** | **$T_g$ (°C)** |
|---|---|---|---|
| 25%A:PVP-VA64 (D19) | 150 | Amorfa | 104 |
| 25%A:PVP-VA64 (D20) | 195 | Amorfa | 104 |
| 40%A:PVP-VA64 (D21) | 195 | Amorfa | 103 |
| 60%A:PVP-VA64 (D22) | 170 | Amorfa | 103 |
| 60%A:PVP-VA64 (D23) | 190 | Amorfa | 99 |
| 25%A:HPMCAS-M (D24) | 170 | Parcialmente Cristalina* | 93 |
| 25%A:HPMCAS-M (D25) | 190 | Parcialmente Cristalina | 95 |
| 25%A:HPMCAS-M (D26) | 195 | Parcialmente Cristalina | 95 |
| 40%A:HPMCAS-M (D28) | 195 | Parcialmente Cristalina | 90 |
| 40%A:HPMCAS-M (chapa quente)[b] (D29) | 220 | Amorfa | 88 |
| 60%A:HPMCAS-M (D30) | 170 | Cristalina | -- |
| * Parcialmente Cristalina significa que, embora uma Tg tenha sido observada, um pico de fusão do fármaco cristalino também foi observado. O PXRD mostrou evidências de que alguns cristais estavam presentes. Controles não | | | |

foram realizados para identificar a quantidade de fármaco que era amorfa ou cristalina.

a: Esta é a temperatura de controle para os canhões da extrusora terminal e a matriz. A temperatura real do produto é maior na extrusora devido ao calor friccional adicional. É difícil medir a temperatura real do produto, mas a medição foi feita usando uma sonda de temperatura durante a preparação da Dispersão D26. Neste caso, a temperatura de controle da extrusora era de 195°C e a temperatura do produto foi medida em aproximadamente 215°C.

b: Esta amostra foi preparada em uma chapa quente a uma temperatura maior do que a era possível usando a extrusora MP&R.

[0195]Os resultados na Tabela 11.1 demonstram que as dispersões de enzalutamida amorfa:PVP-VA64 podem ser preparadas por HME a 25%A e 40%A. As dispersões de 60%A:PVP-VA64 amorfas também podem ser preparadas se a temperatura for mantida em 190°C. As dispersões de enzalutamida com HPMCAS-M eram cristalinas ou parcialmente cristalinas, quando preparadas nas temperaturas possíveis na extrusora utilizada. A preparação a 220°C em uma chapa quente resultou em uma dispersão amorfa de 40%A:HPMCAS-M. A preparação de dispersões HME de MDC3100 com HPMCAS a temperaturas acima de 200°C não é ideal, pois o HPMCAS se degrada nesta faixa de temperatura.

[0196]A dissolução das dispersões de enzalutamida/polímero preparadas por HME foi avaliada usando o teste de dissolução em microcentrífuga, após as dispersões terem sido peneiradas para obter várias faixas de tamanhos de partículas. Os resultados da dissolução são

apresentados na Tabela 11.2.

Tabela 11.2. Resultados do teste de dissolução em microcentrífuga para dispersões de enzalutamida preparadas por extrusão a quente. A quantidade total de amostra dosada era de 200 mcg por mL do meio de dissolução. O meio de dissolução era Solução Duodenal Jejuada Modelo (MFDS) (0,5 % em peso de NaTC/POPC em PBS, pH 6.5, 290 mOsm). Os resultados para SDDs de composição similar são apresentados para comparação.

| **Amostra (Nº da Dispersão)** | **$C_{max90}$[a] (µg/mL)** | **$AUC_{90}$[b] (min*µg/mL)** |
|---|---|---|
| 25%A HPMCAS-M SDD (D11) | 130 | 11000 |
| Dispersão HME de 25%A HPMCAS-M (150 a 355 µm) (D26) | 110 | 6000 |
| Dispersão HME de 25%A HPMCAS-M (50 a 150 µm) (D26) | 140 | 10700 |
| Dispersão HME de 25%A HPMCAS-M (<50 µm) (D26) | 140 | 11600 |
| 40%A HPMCAS-MG SDD (D31) | 110 | 9100 |
| Dispersão HME de 40%A HPMCAS-MG (150 a 355 µm) (D28) | 40 | 2300 |
| Dispersão HME de 40%A HPMCAS-MG (50 a 150 µm) (D28) | 80 | 6200 |
| Dispersão HME de 40%A HPMCAS-MG (< 50 µm) (D28) | 110 | 8800 |
| 25%A PVP VA SDD (D2) | 130 | 9700 |
| Dispersão HME de 25%A PVP VA (150 a 355 µm) (D20) | 90 | 6400 |
| Dispersão HME de 25%A PVP VA (50 a 150 µm) (D20) | 110 | 7900 |

| | | |
|---|---|---|
| Dispersão HME de 25%A PVP VA (< 50 µm) (D20) | 130 | 9000 |
| 40%A PVP VA SDD (D10) | 110 | 7500 |
| Dispersão HME de 40%A PVP VA (150 a 355 µm) (D21) | 60 | 4700 |
| Dispersão HME de 40%A PVP VA (50 a 150 µm) (D21) | 100 | 8200 |
| Dispersão HME de 40%A PVP VA (< 50 µm) (D21) | 130 | 8500 |
| **[a]$C_{max90}$ = concentração máxima do fármaco por 90 minutos**<br>**[b]$AUC_{90}$ = área sob a curva tempo/concentração em 90 minutos.** | | |

[0197] Os dados na Tabela 11.2 demonstram que há um efeito de tamanho de partícula para supersaturação usando dispersões de enzalutamida preparadas por HME. As dispersões HME com HPMCAS ou PVP-VA, com um tamanho de partícula <50µm, são tão eficazes quanto as SDDs de composição idêntica. Em alguns casos, dispersões HME com tamanho de partícula de 50-150 µm também são similares em eficácia às SDDs de composição idêntica. Dispersões HME com tamanho de partícula de 150-355 geralmente são menos eficazes do que as SDDs em alcançar e manter a supersaturação da enzalutamida.

**EXEMPLO 12**

Biodisponibilidade relativa do fármaco amorfo de enzalutamida e das formulações de dispersão secas por atomização em ratos

[0198]Cinco grupos de ratos CD® canulados pela veia jugular (n=6 por grupo) foram dosados com cinco formulações de enzalutamida por gavagem oral, a uma dose de 20 mg/kg, em um volume de 2 mL/kg. Amostras de sangue foram obtidas

em 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 e 72 horas após a dose.

[0199]Os analitos, enzalutamida, MDPC0002 e MDPC0001 e padrões internos (IS), N-$^{13}CD_3$-enzalutamida, MDPC0002-$^{13}CD_3$ e MDPC0001-$^{13}CD_3$ foram extraídos de 0,050 µL de plasma de rato por um procedimento de extração líquido-líquido. Adicionou-se uma solução de trabalho padrão interna (25,0 µL) a todos os poços, exceto à matriz em branco. Um volume de 25,0 µL de acetonitrila foi adicionado a todas as amostras da matriz em branco. Após adicionar 200 µL de bicarbonato de sódio 5% em solução tampão de água, a placa foi agitada em vórtice por aproximadamente 10 segundos. Uma pipeta de 96 poços Tomtec Quadra foi usada para adicionar 1.050 mL de eter metil-ter-butílico (MTBE) a todos os poços, misturada, e aproximadamente 1.00 mL da camada orgânica foi transferido para uma placa de 96 poços limpa. As amostras foram evaporadas sob nitrogênio aquecido e reconstituídas com 250 µL de ácido fórmico 0,1% em metanol/água (40:60, v/v). A placa foi coberta e suavemente agitada em vórtice por aproximadamente 10 segundos. Os extratos foram submetido à cromatografia sob condições de fase inversa em um ACE 5 C18 HPLC 5 µm, coluna de 2,1 x 30 mm. Os compostos foram detectados e quantificados por espectrometria de massa em tandem no modo de íon positivo em um MDS Sciex API 3000 equipado com uma sonda IONSPRAY® Turbo. Curvas de calibração foram obtidas realizando-se uma regressão linear (ponderada $1/x^2$) dos dados dos padrões de calibração.

[0200]Curvas de concentração plasmática de enzalutamida vs. tempo foram preparadas, e valores para os seguintes parâmetros foram determinados. $C_{max}$ é a maior concentração de enzalutamida observada para cada rato. Tmax é o tempo em

que $C_{max}$ é alcançado pela primeira vez. $AUC_{0-72}$ é a área sob o gráfico de concentração plasmática de enzalutamida vs. tempo até 72 horas após a dosagem. Dados farmacocinéticos para as formulações estudadas são apresentados na Tabela 12.1.

Tabela 12.1. Parâmetros farmacocinéticos médios (± desvio padrão) em ratos para formulações de enzalutamida. O fármaco cristalino, fármaco amorfo, e SDDs foram dosados em suspensão em um veículo de metilcelulose a 0,5%.

| Formulação de enzalutamida | Cmax (µg/ml) | Tmax (hr) | AUC 0-72 (µg•h/ml) |
|---|---|---|---|
| Fármaco cristalino (Controle 1) | 3.53±0.66 | 6.05±0.92 | 72.7±18.4 |
| Solução em Labrasol (4.23 mg/ml) (Control 2) | 10.1±1.38 | 5.86±0.99 | 201±42.9 |
| Fármaco amorfo seco por atomização | 7.14±0.97 | 2.55±0.57 | 121±16.4 |
| 25%A:HPMCAS-M | 10.8±1.63 | 2.96±0.65 | 171±40.2 |
| 60%A:HPMCAS-M | 10.3±1.66 | 3.30±0.77 | 196±39.6 |

[0201]Esses dados demonstram que a dosagem de uma suspensão de enzalutamida amorfa resulta em uma $C_{max}$ e AUC maiores do que após a dosagem de uma suspensão do fármaco cristalino (Controle 1). Observa-se um aperfeiçoamento ainda maior após a dosagem de uma solução de Labrasol, uma SDD de 25%A:HPMCAS-M ou uma SDD de 60%A:HPMCAS-M.

[0202]Os dados $AUC_{0-72}$ demonstram que as dispersões de 25%A:HPMCAS-M e 60%A:HPMCAS-M fornecem maior biodisponibilidade do que o fármaco amorfo seco por atomização. A dispersão de 60%A:HPMCAS-M é equivalente em $C_{max}$ e $AUC_{0-72}$ à solução de Labrasol.

**EXEMPLO 13 -** Biodisponibilidade relativa do fármaco amorfo de enzalutamida e das formulações de dispersão de Extrusão A quente (HME) em ratos

[0203]Seis grupos de ratos CD® canulados pela veia jugular (n=6 por grupo) foram dosados com seis formulações de enzalutamida por gavagem oral, a uma dose de 20 mg/kg, em um volume de 2 mL/kg, com a exceção de um grupo, que foi dosado por via intravenosa pela veia da cauda. Amostras de sangue foram obtidas em 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 e 72 horas após a dose.

[0204]Os analitos, enzalutamida, MDPC0002 e MDPC0001 e padrões internos (IS), N-$^{13}CD_3$-enzalutamida, MDPC0002-$^{13}CD_3$ e MDPC0001-$^{13}CD_3$ foram extraídos de 0,050 µL de plasma de rato por um procedimento de extração líquido-líquido. Adicionou-se uma solução de trabalho padrão interna (25,0 µL) a todos os poços, exceto à matriz em branco. Um volume de 25,0 µL de acetonitrila foi adicionado a todas as amostras da matriz em branco. Após adicionar 200 µL de bicarbonato de sódio 5% em solução tampão de água, a placa foi agitada em vórtice por aproximadamente 10 segundos. Uma pipeta de 96 poços Tomtec Quadra foi usada para adicionar 1.050 mL de eter metil-ter-butílico (MTBE) a todos os poços, misturada, e aproximadamente 1.00 mL da camada orgânica foi transferido para uma placa de 96 poços limpa. As amostras foram evaporadas sob nitrogênio aquecido e reconstituídas com 250 µL de ácido fórmico 0,1% em metanol/água (40:60, v/v). A placa foi coberta e suavemente agitada em vórtice por aproximadamente 10 segundos. Os extratos foram submetidos à cromatografia sob condições de fase inversa em um ACE 5 C18 HPLC 5 µm, coluna de 2,1 x 30 mm. Os compostos

foram detectados e quantificados por espectrometria de massa em tandem no modo de íon positivo em um MDS Sciex API 3000 equipado com uma sonda IONSPRAY® Turbo. Curvas de calibração foram obtidas realizando-se uma regressão linear (ponderada $1/x^2$) dos dados dos padrões de calibração.

[0205] Curvas de concentração plasmática de enzalutamida vs. tempo foram preparadas, e valores para os seguintes parâmetros foram determinados. $C_{max}$ é a maior concentração de enzalutamida observada para cada rato. Tmax é o tempo $_{max}$ é alcançado pela primeira vez. $AUC_{0-72}$ é a área sob o gráfico de concentração plasmática de enzalutamida vs. tempo até 72 horas após a dosagem. Dados farmacocinéticos para as formulações estudadas são apresentados na Tabela 13,1.

Tabela 13.1. $AUC_{0-inf}$ média e % de Biodisponibilidade em ratos para formulações de enzalutamida O fármaco cristalino, fármaco amorfo, e as formulações de dispersão de HME foram dosados em suspensão em um veículo de metilcelulose a 0,5%. Para dosagem intravenosa, a enzalutamida foi dissolvida em 50% polietilenoglicol-400/20% etanol (200 prova)/30% água estéril para injeção (USP), e foi dosada por meio da veia de cauda.

| Formulação de enzalutamida | AUC média$_{0-inf}$ (µg•h/ml) | Biodisponibilidade(%)* |
|---|---|---|
| Intravenosa (IV) | 231 | - |
| Fármaco cristalino (Controle 1) | 62.6 | 27.1 |
| Solução em Labrasol (4.23 mg/mL) (Controle 2) | 225 | 97.4 |
| Fármaco amorfo seco por | 132 | 57.1 |

| | | |
|---|---|---|
| pulverização | | |
| Dispersão HME de 25%A:PVP-VA64 | 167 | 72.3 |
| Dispersão HME de 60%A: PVP-VA64 | 142 | 61.5 |
| Dispersão HME de 25%A:HPMCAS | 187 | 81.0 |

* Biodisponibilidade = AUC $_{0\text{-inf}}$ média/IV AUC $_{0\text{-inf}}$ Média'. Por exemplo, 62.6/231 = 27.1%

[0206]Esses dados demonstram que a dosagem de uma suspensão de enzalutamida amorfa resulta em uma AUC maior do que após a dosagem de uma suspensão do fármaco cristalino (Controle 1). Observa-se um aprimoramento ainda maior após a dosagem das dispersões HME de enzalutamida com os polímeros PVP-VA64 e HPMCAS. A dispersão HME com HPMCAS forneceu uma biodisponibilidade maior do que as dispersões com PVP-VA64.

**EXEMPLO 14 -** Comprimidos contendo dispersões secas por atomização de enzalutamida/polímero.

[0207] Comprimidos de enzalutamida foram preparados por compressão direta, a partir da formulação na Tabela 14.1.

Tabela 14,1. Composição do comprimido.

| Componente | Quantidade (mg/comprimido) |
|---|---|
| SDD de 60%A enzalutamida/HPMCAS-M | 266.7 |
| Dióxido de silício colóide (Cab-O-Sil M5P) | 2.5 |
| Celulose microcristalina (Avicel PH102) | 94.8 |
| Monoidrato de lactose, seco por atomização (Fast Flo 316) | 94.7 |

| | |
|---|---|
| Croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol) | 40.0 |
| Estearato de magnésio | 1.3 |
| TOTAL | 500.0 |

[0208]O seguinte procedimento foi usado para formar os comprimidos. Primeiro, a dispersão amorfa sólida foi adicionada a um recipiente apropriado. Uma parte da dispersão amorfa sólida (aproximadamente 3 a 10 vezes o peso do dióxido de silício coloidal) foi adicionada a uma sacola LDPE contendo o dióxido de silício coloidal. A SDD foi misturada manualmente com o dióxido de silício por aproximadamente 2 minutos. A mistura foi passada através de uma tela de malha Nº 30, e adicionada ao recipiente. A mistura foi misturada por 15 minutos a 12 rpm usando um misturador Turbula. Celulose microcristalina, monoidrato de lactose e croscarmelose sódica foram adicionados ao recipiente, e a mistura foi misturada por 15 minutos.

[0209]Em seguida, a mistura foi sujeita à mistura de alto cisalhamento passando-a por um Comil 197 equipado com uma tela de 0,032 polegada (0.081cm) e uma hélice 1601 (velocidade da hélice 1000 rpm). Uma vez que o Comil tem um diâmetro de câmara de 2,2 polegadas (5.58cm), o Número de Froude para essa mistura de alto cisalhamento é de aproximadamente 125. O material moído foi adicionado a um recipiente. Uma parte (aproximadamente 3 a 10 vezes o peso do estearato de magnésio) foi adicionada a uma sacola LDPE contendo o estearato de magnésio. O material foi misturado manualmente com o estearato de magnésio por aproximadamente 30 segundos a 2 minutos, passado através e uma tela de malha Nº 20, e adicionado ao recipiente. A mistura foi misturada por 5 minutos a 12 rpm usando um misturador Turbula.

[0210]Os comprimidos foram comprimidos usando uma prensa rotativa de camada única, com ferramental convexo redondo convencional de 13/32”. Cada um dos comprimidos pesava 500 mg, com uma dureza de 12 a 16 kP.

Teste do Índice de Carr

[0211]A fluxibilidade para a mistura do comprimido do Exemplo 14, e para a dispersão isoladamente, foi avaliada usando o índice de Carr calculado a partir da densidade aparente e compactada. Primeiro, mede-se a densidade aparente usando um cilindro graduado. O cilindro vazio é pesado, o material é adicionado, o peso final e o volume são medidos, e a densidade aparente é calculada como apresentado abaixo.

[0212]*Densidade Aparente = Peso da Amostra (g) ÷ Volume da Amostra (cc)*

[0213]Para medir a densidade compactada, a amostra no cilindro acima é colocada em um instrumento de densidade compactada VanKel, configurado para 2000 ciclos. O volume final é registrado, e a densidade compactada é calculada como apresentado abaixo.

[0214]*Densidade Compactada = Peso da Amostra (g) ≠ Volume da Amostra após 2000 Ciclos Tap (cc)*

[0215]O índice de Carr foi determinado utilizando a seguinte equação

$$C = 100 \times \left(1 - \frac{\rho_B}{\rho_T}\right)$$

[0216]onde $\rho_B$ é igual à densidade aparente e $\rho_T$ é igual à densidade compactada. Os resultados são apresentados abaixo na Tabela A.

Tabela A: Índice de Carr

| Formulação | Índice de Carr |
|---|---|
| SDD de 60% enzalutamida:HPMCAS-M | **33.3%** |
| Mistura do comprimido do Exemplo 14 (feito com dióxido de silício coloidal e mistura de alto cisalhamento) | **24.2%** |

[0217]O índice de Carr inferior das formulações do Exemplo 14 demonstra as propriedades de fluxo aperfeiçoadas da dispersão, o que permite a formação do comprimido usando um Processo de compressão direta.

**EXEMPLO 15**

Estudo de farmacocinética em humanos

[0218]Um estudo de efeito alimentar e bioequivalência piloto cruzado aleatorizado, de dois períodos, foi realizado em humanos. Este estudo comparou duas formulações. A formulação de referência era uma cápsula de gelatina macia, preenchida com líquido, contendo 40 mg de enzalutamida dissolvida em Labrasol; quatro dessas cápsulas precisam distribuir uma dose de 160 mg. A formulação de teste era um comprimido contendo 160 mg de enzalutamida na forma de uma dispersão seca por atomização de 60%A:HPMCAS-M. A formulação da cápsula preenchida com líquido foi usada anteriormente em estudos clínicos no câncer de próstata resistente à castração. O regime de quatro cápsulas é inconveniente por causa do número de cápsulas que devem ser

tomadas, particularmente em virtude do fato de que os pacientes com câncer precisam tomar múltiplas drogas. Os objetivos do estudo de farmacocinética em humanos foram os seguintes:

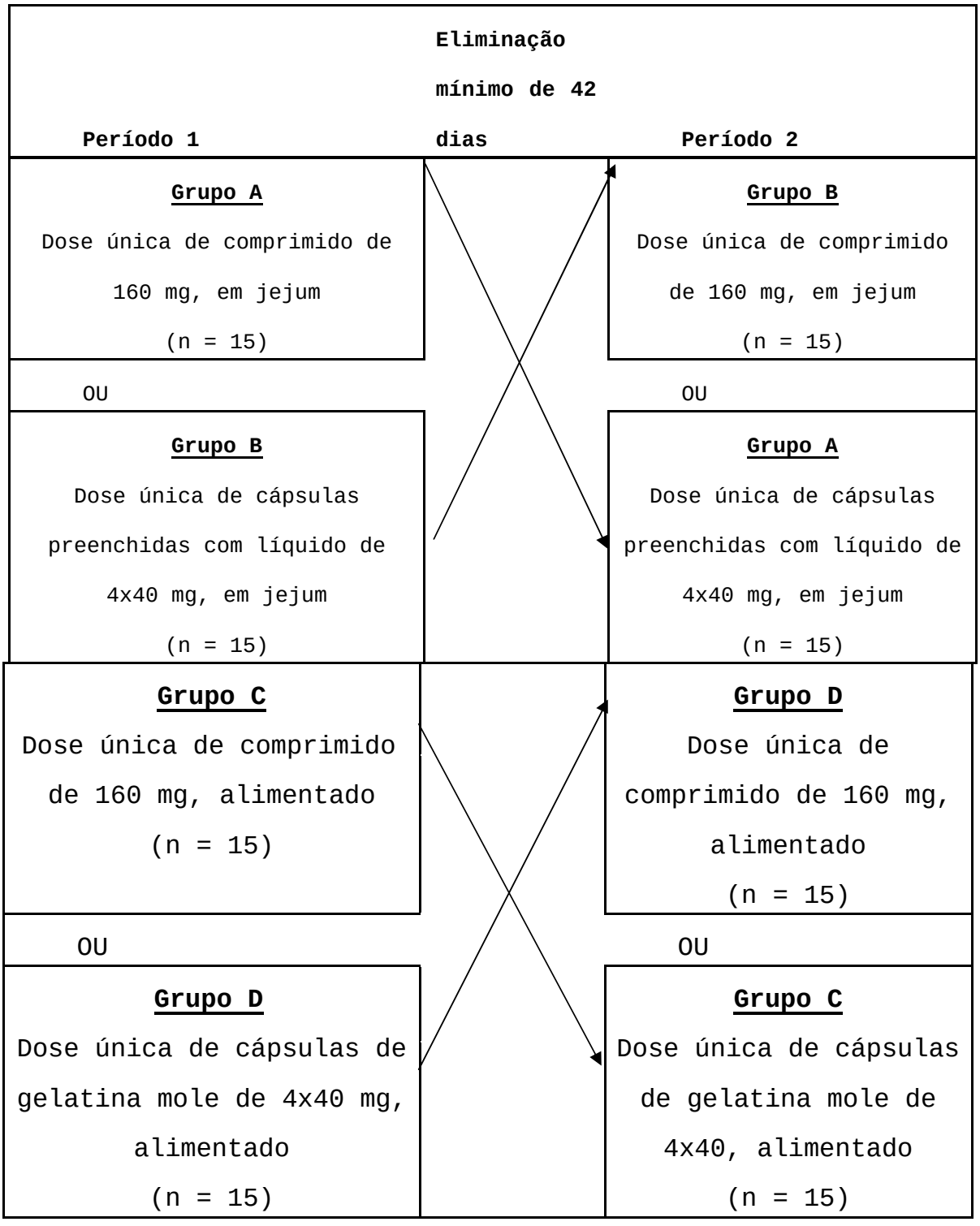
**1.** Avaliar a bioequivalência de duas formulações orais de enzalutamida após uma dose única de 160 mg em pacientes saudáveis do sexo masculino sob condição de jejum;

**2.** Avaliar a bioequivalência de duas formulações orais de enzalutamida após uma dose única de 160 mg em pacientes saudáveis do sexo masculino sob condição de alimentação;

**3.** Averiguar os efeitos da alimentação sobre a taxa e grau de absorção das duas formulações orais após uma única doe de 160 mg em indivíduos saudáveis do sexo masculino;

**4.** Avaliar a segurança e tolerância de duas formulações orais de enzalutamida após uma dose única de 160 mg em indivíduos saudáveis do sexo masculino sob condição de alimentação ou de jejum.

Sessenta indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino foram divididos em quatro grupos como se segue.




[0219]As condições de jejum envolviam jejum à noite para alimentos (mínimo de 10 horas) antes da dosagem, e as condições de alimentação envolviam uma refeição convencional com alto teor de gorduras e calorias que foi

ingerida dentro de 30 minutos antes da dosagem. A refeição com alto teor de gorduras e calorias foi descrita em “US FDA Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (December 2002)”. Tanto nas condições de jejum quanto de alimentação, a equipe de pesquisa clínica ministrou a medicação do estudo em aproximadamente 0800 horas com água à temperatura ambiente a um volume total de aproximadamente 240 mL. Os indivíduos tiveram de engolir a medicação do estudo inteira sem mastigá-la antes da deglutição. Os indivíduos tiveram de se abster de outras bebidas além da água durante as primeiras 4 horas após a dosagem. Era permitida água, exceto 1 hora antes e após a dose. O almoço foi servido aproximadamente 4 horas após a dose, e o jantar aproximadamente de 9 a 10 horas após a dose.

[0220] Amostras sanguíneas para determinações de farmacocinética foram coletadas em cada período como se segue:

Dia 1: pré-dose (0 hr) e pós-dose 15, 30 e 45 minutos; e em 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 12 horas;

Dia 2: 0 e 12 horas;

Dias 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35 e 42: 0 horas.

[0221]O plasma isolado das amostras sanguíneas inteiras foi analisado quanto às concentrações de enzalutamida e seus metabólitos MDPC0001 e MDPC0002 usando um ensaio sensível, específico e validado baseado em cromatografia líquida e espectroscopia de massa em tandem (LC/MS/MS). Os analitos, enzalutamida, MDPC0002 e MDPC0001 e padrões internos (IS), N 13CD3 enzalutamida, MDPC0002 13CD3 e MDPC0001-13CD3 foram extraídos de 0,050 µL de plasma por um

procedimento de extração de líquido. Adicionou-se uma solução de trabalho padrão interna (25,0 µL) a todos os poços, exceto à matriz em branco. Um volume de 25,0 µL de acetonitrila foi adicionado a todas as amostras da matriz em branco. Após adicionar 200 µL de bicarbonato de sódio 5% em solução tampão de água, a placa foi agitada em vórtice por aproximadamente 10 segundos. Uma pipeta de 96 poços Tomtec Quadra foi usada para adicionar 1.050 mL de eter metil-ter-butílico (MTBE) a todos os poços, misturada, e aproximadamente 1.00 mL da camada orgânica foi transferido para uma placa de 96 poços limpa. As amostras foram evaporadas sob nitrogênio aquecido e reconstituídas com 250 µL de ácido fórmico 0,1% em metanol/água (40:60, v/v). A placa foi coberta e suavemente agitada em vórtice por aproximadamente 10 segundos. Os extratos foram submetidos à cromatografia sob condições de fase inversa em um ACE 5 C18 HPLC 5 µm, coluna de 2,1 x 30 mm. Os compostos foram detectados e quantificados por espectrometria de massa em tandem no modo de íon positivo em um MDS Sciex API 3000 equipado com uma sonda IONSPRAY® Turbo. Curvas de calibração foram obtidas realizando-se uma regressão linear (ponderada 1/x2) dos dados dos padrões de calibração.

[0222]Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos é apresentado na Tabela 15.1.

Tabela 15.1. Análise da Bioequivalência da Formulação: Média Geométrica (CV%) Valores de Parâmetros Farmacocinéticos de Enzalutamida em Plasma por Tratamento e Condição Alimentar

**A. Comparação das Formulações de Comprimido e Cápsula sob Condições de Jejum**

| Parâmetros Farmacocinéticos (Unidades)[a] | Formulação de Comprimido, Condições de Jejum (Teste) | Formulações de Cápsula de Gelatina Mole Preenchida com Líquido, Condições de Jejum (Referência) | Razão[d] (%) | Intervalo de Confiança 90% (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Inferior | Superior |
| n | 28 | 29 | -- | -- | -- |
| AUCDia1-7 (µg•h/mL) | 177 (24) | 185 (25) | 95 | 92 | 97 |
| AUC0-t (µg•h/mL) | 255 (29) | 269 (30) | 95 | 92 | 97 |
| AUC 0-inf (µg•h/mL) | 263 (28) | 278 (29) | 94 | 92 | 97 |
| Cmax (µg/mL) | 2.98 (24) | 5.16 (20) | 57 | 54 | 62 |
| tmaxc (h) | 4.00 (2.00 - 6.00) | 1.00 (0.75 - 3.00) | -- | -- | -- |
| t1/2 (dias) | 3.45 (36) | 3.67 (32) | -- | -- | -- |

**B. Comparação das Formulações de Comprimido e Cápsula sob Condições de Alimentação**

| Parâmetros Farmacocinéticos (Unidades)[a] | Formulação de Comprimido, Condições de Jejum (Teste) | Formulações de Cápsula de Gelatina Mole Preenchida com Líquido, Condições de Jejum (Referência) | Razão[d] (%) | Intervalo de Confiança 90% (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Inferior | Superior |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 15 | 15 | -- | -- | -- |
| AUC Dia1-7 (µg•h/mL) | 191 (20) | 187 (19) | 102 | 91 | 114 |
| Cmax (µg/mL) | 2.96 (25) | 3.86 (35) | 77 | 65 | 91 |
| $t_{max}$[c] (h) | 1.00 (4.00 - 24.00) | 2.00 (0.50 - 6.00) | -- | -- | -- |

n = número total de indivíduos contribuindo para as estatísticas resumidas para parâmetros farmacocinéticos

[a] Área sob o perfil de concentração plasmática-tempo do tempo zero ao Dia 7 ($AUC_{Dia1-7}$), AUC do tempo zero até a última concentração mensurável ($AUC_{0-t}$), AUC do tempo zero ao infinito ($AUC_{0-inf}$), concentração plasmática máxima ($C_{max}$), e tempo para a concentração plasmática máxima ($t_{max}$).

[b] Razão da média dos mínimos quadrados (Teste/Referência) baseada em testes estatísticos de bioequivalência de tratamento cruzado.

[c] Mediante (faixa).

[d] Razão da média dos mínimos quadrados (Teste/Referência) baseada em testes estatísticos de bioequivalência de tratamento paralelo.

[0223]A análise mostrou que a extensão da biodisponibildade oral para as formulações de Teste e Referência é equivalente, as AUCs para as duas formulações sendo essencialmente as mesmas, independente das condições alimentares (em jejum ou com alimentação).

**EXEMPLO 16**

[0224]Após 1 parte por peso de enzalutamida (MDV3100) e 3 partes por peso de acetato succinato de hidropropilmetil celulose (HPMCAS-MG,Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.; o mesmo foi usado daqui por diante) terem sido dissolvidas em acetona, um secador por atomização (QSD-0.8-CC, GEA) foi usado para obter uma dispersão sólida (enzalutamida

amorfa).

[0225]Após a dispersão sólida ter sido misturada com fosfato hidratado de cálcio e hidrogênio, croscarmelose sódica e estearato de magnésio por almofariz e pilão, a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de preparação de comprimidos de prensagem a óleo para obter um comprimido contendo a dispersão sólida a 12kN de pressão de preparação de comprimidos. A formulação é apresentada na Tabela 16.

**EXEMPLO 17**

[0226]Após 1 parte por peso de enzalutamida e 3 partes por peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose terem sido dissolvidas em acetona, um secador por atomização (QSD-0.8-CC, GEA) foi usado para obter uma dispersão sólida.

[0227]Após a dispersão sólida ter sido misturada com fosfato hidratado de cálcio e hidrogênio, croscarmelose sódica e estearato de magnésio, a mistura foi formada em grânulos usando uma máquina de granulação a seco (roller compactor, TF-MINI, FREUND). Após os grânulos resultantes terem sido misturados com croscarmelose sódica e estearato de magnésio, a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de preparação de comprimidos rotativa para obter um comprimido contendo a dispersão sólida. Após a preparação de comprimidos, o comprimido foi recoberto com filme usando uma máquina de recobrimento com filme (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). A formulação é apresentada na Tabela 16.

Tabela 16

| componente | Exemplo | Exemplo | Exemplo | Exemplo | Exemplo | Exemplo |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | 16 | 17 | 18 | 21 | 22 | 23 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| enzalutamida | 80.0 | 80.0 | 80.0 | 160 | 80.0 | 80.0 |
| acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose | 240.0 | 240.0 | 160.0 | 106.7 | 400.0 | 80.0 |
| hipromelose | - | - | - | - | - | 160.0 |
| fosfato hidratato de cálcio e hidrogênio | 160.6 | 160.6 | 240.6 | - | 54.0 | 256.0 |
| dióxido de silício coloidal | - | - | - | 2.5 | - | - |
| ácido silícico anidro leve | - | - | - | - | - | 16.0 |
| celulose microcristalina | - | - | - | 94.8 | - | - |
| monoidrato de lactose | - | - | - | 94.7 | - | - |
| crospovidona | - | - | - | - | - | 40.0 |
| Croscarmelose sódica | 54.0 | 54.0 | 54.0 | 40.0 | 60.0 | 160.0 |
| estearato de magnésio | 5.4 | 5.4 | 5.4 | 1.30 | 6.0 | 8.0 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| agente de recobrimento com filme | - | 16.2 | - | 17.5 | 18.0 | 24.0 |
| total (mg) | 540.0 | 556.2 | 540.0 | 517.5 | 618.0 | 824.0 |
| tamanho de comprimido | 14.8mm×7.8mm | | | Redondo, aprox. 10.5mm | 14.8mm ×7.8mm | 18.3 mm ×7.8mm |

**EXEMPLO 18**

[0228]Após 1 parte por peso de enzalutamida e 2 partes por peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose terem sido dissolvidas em acetona, um secador por atomização (QSD-0.8-CC, GEA) foi usado para obter uma dispersão sólida. Além disso, um comprimido foi preparado como o mesmo método no Exemplo 16. A formulação é apresentada na Tabela 16.

**EXEMPLO 19**

[0229]Uma dispersão sólida, que compreende 1 parte por peso de enzalutamida e 1.5 parte por peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, foi preparada como o mesmo método que o Exemplo 18.

**EXEMPLO 20**

[0230]Uma dispersão sólida, que compreende 1 parte por peso de enzalutamida e 1 parte por peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, foi preparada como o mesmo método que o Exemplo 18.

**EXEMPLO 21**

[0231]Uma dispersão sólida, que compreende 1 parte por peso de enzalutamida e 0,67 parte por peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, foi preparada como

o meso método que o Exemplo 18.

[0232]A dispersão sólida foi misturada com dióxido de silício coloidal. Celulose microcristalina, monoidrato de lactose e croscarmelose sódica são adicionados à mistura e a mistura é continuada. A mistura é então moída. Após o estearato de magnésio ser misturado com a mistura moída, os comprimidos de núcleo são comprimidos em uma prensa de comprimidos. O comprimido foi recoberto com filme usando uma máquina de recobrimento com filme.

**EXEMPLO 22**

[0233]Após 1 parte por peso de enzalutamida e 5 partes por peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) terem sido dissolvidas em acetona, um secador por atomização (QSD-0.8-CC, GEA) foi usado para obter uma dispersão sólida.

[0234]Após a dispersão sólida ter sido misturada com fosfato hidratado de cálcio e hidrogênio e croscarmelose sódica, a mistura foi formada em grânulos usando uma máquina de granulação a seco (roller compactor, TF-MINI, FREUND). Após os grânulos resultantes terem sido misturados com croscarmelose sódica e estearato de magnésio, a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de preparação de comprimidos rotativa para obter um comprimido contendo a dispersão sólida. Após a preparação de comprimidos, o comprimido foi recoberto com filme usando uma máquina de recobrimento com filme (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). A formulação é apresentada na Tabela 16.

**EXEMPLO 23**

[0235]Após 1 parte por peso de enzalutamida, 2 partes por peso de hipromelose, 1 parte por peso de acetato

succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) terem sido dissolvidas em uma mistura de água e acetona, um secador por atomização (QSD-0.8-CC, GEA) foi usado para obter uma dispersão sólida.

[0236]Após a dispersão sólida ter sido misturada com ácido silícico anidro leve, fosfato hidratado de cálcio e hidrogênio e croscarmelose sódica, a mistura foi formada em grânulos usando uma máquina de granulação a seco (roller compactor, TF-MINI, FREUND). Após os grânulos resultantes terem sido misturados com croscarmelose sódica, crospovidona e estearato de magnésio, a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de preparação de comprimidos rotativa para obter um comprimido contendo a dispersão sólida. Após a preparação de comprimidos, o comprimido foi recoberto com filme usando uma máquina de recobrimento com filme (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). A formulação é apresentada na Tabela 16.

**EXEMPLO 24**: Teste de solubilidade

[0237]A enzalutamida e o polímero foram dissolvidos em 2 mL de acetona 50% e tampão USP 6.8 50%. O polímero foi usado cada um dentre hidroxipropilmetilcelulose 2910 (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hidroxipropilmetilcelulose 2910 (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinilpirrolidona (Kollidon, BASF), copolividona (Kollidon VA-64, BASF), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS-MG,Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd ) e foi dissolvido em 500 mL de um segundo fluido para teste de desintegração usado em um teste de dissolução descrito na Farmacopeia Japonesa, décima-quinta edição. Para comparação, preparou-se 2 mL de acetona 50% e

enzalutamida dispersa em tampão USP 6.8 50% sem tais polímeros.

[0238]A cada recipiente, adicionou-se 2 mL de uma solução de enzalutamida, e a solubilidade da enzalutamida foi medida após 5 minutos. O teste foi realizado usando 900 mL de um tampão fosfato USP (pH 6.8) como solução de teste.

[0239]Cada solubilidade é apresentada na Tabela 17.

Tabela 17

| Polímero | Solubilidade (μg/mL) |
|---|---|
| hidroxipropilmetilcelulose 2910 (TC-5E) | 42.7 |
| hidroxipropilmetilcelulose 2910 (TC-5R) | 39.2 |
| Polivinilpirrolidona | 40.1 |
| Copolividona | 47.4 |
| Acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose | 31.1 |
| Sem polímero | 29.0 |

**EXEMPLO 25**: Teste de dissolução

[0240]Uma propriedade de liberação de fármaco de cada uma das dispersões sólidas preparadas nos Exemplos 17 a 22 ou cada um dos comprimidos preparados nos Exemplos 16, 18 e 21 foi avaliada por um teste de dissolução de substituição de líquido, no qual um método da pá (50 rpm) foi iniciado usando 300 mL de ácido clorídrico 0.03N (pH 1.2), e as condições de líquido para o teste de dissolução foram alteradas para o pH 6.8 e 900 mL 30 minutos após o início da USP 34-NF 29. A propriedade de liberação de fármaco foi avaliada. Os perfis de dissolução da enzalutamida a partir da dispersão sólida e do comprimido são ilustrados na

Figura 3 e na Figura 4, respectivamente.

**EXEMPLO 26**: Avaliação da estabilidade frente à dissolução

[0241]O comprimido obtido no Exemplo 17 foi submetido a um teste de dissolução para estudar sua dissolução imediatamente após a formulação (no início da armazenagem) e após armazenagem a 40$^{o}$C e umidade relativa de 75% por 1 mês. O teste de dissolução foi realizado pelo método da pá descrito na Farmacopéia dos Estados Unidos. Um teste de dissolução de substituição de líquido, em que um método da pá (50 rpm) foi iniciado usando 300 mL de ácido clorídrico 0.03N (pH1.2), e as condições de líquido para o teste de dissolução foram alteradas para o pH 6.8 e 900 mL 30 minutos após o início da USP 34-NF 29. A propriedade de liberação de fármaco foi avaliada. O perfil de dissolução é ilustrado na Figura 5.

**EXEMPLO 27**: Teste de absorção em cães

[0242]Os comprimidos preparados nos Exemplos 16, 18, 21, 22 e 23 e uma cápsula macia para controle foram ministrados oralmente a cães. A formulação da cápsula macia é ilustrada na Tabela 18. O percentual de exposição do sangue à enzalutamida comparado à cápsula macia, %AUC e %$C_{max}$, foi avaliado.

[0243]As formulações de teste foram administradas com 50 mL de água a cães que ficaram de jejum durante a noite. As formulações de teste foram usadas com um comprimido no caso em que o comprimido compreendia 160 mg de enzalutamida (Exemplo 21), dois comprimidos no caso do comprimido que compreendia 80 mg de enzalutamida (Exemplo 16, 18, 22 e 23), ou quatro cápsulas que compreendiam 40 mg de

enzalutamida para controle.

[0244]Após ter ministrado oralmente as formulações de teste, amostras de sangue foram coletadas com o tempo. Uma concentração do fármaco no plasma (ng/mL) foi medida e calculou-se a concentração máxima do fármaco (Cmax) e AUC para 168 horas （AUC 0-168h：ng*h/mL). Os cães com condição ácida ajustada no estômago foram usados neste teste sob a suposição de indivíduos saudáveis.

[0245]%AUC e %Cmax de cada formulação são apresentados na Tabela 19.

Tabela 18

| | cápsula macia |
|---|---|
| enzalutamida | 40.000 |
| Polioxilflicerídeos de caprilocaproil | 904.96 |
| BHA | 0.946 |
| BHT | 0.095 |
| total (mg) | 946.0 |

Tabela 19

| | Resultados farmacocinéticos em cães | |
|---|---|---|
| | % Cmax | % AUC |
| Exemplo 16 | 102 | 99 |
| Exemplo 18 | 92 | 84 |
| Exemplo 21 | 72 | 70 |
| Exemplo 22 | 102 | 104 |
| Exemplo 23 | 112 | 110 |
| Cápsula macia | 100 | 100 |

**EXAMPLO 28:** Análise de raios-X

As dispersões sólidas preparadas nos Exemplos 16, 18, 22 e 23 e a enzalutamida cristalina foram avaliadas quanto

à cristalinidade usando raios-X. Além disso, o comprimido inicial preparado no Exemplo 17 e o comprimido após armazenagem a 40$^{o}$C e 75% de umidade relativa por 1 mês no Exemplo 17.

[0246]Como mostra a Figura 6, as dispersões sólidas preparadas nos Exemplos 16, 18, 22 e 23 eram amorfas. Como mostra a Figura 7, o comprimido obtido mediante a armazenagem da dispersão sólida preparada no Exemplo 17 a 40$^{o}$C e 75% de umidade relativa por 1 mês no Exemplo 17 também era amorfo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender uma dispersão sólida contendo enzalutamida e um polímero;

em que a enzalutamida está no estado amorfo;

em que o polímero é acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose;

em que a quantidade de polímero é de 0,5 a 7 partes por peso, com respeito a 1 parte por peso da enzalutamida.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do polímero é de 0,5 a 3 partes por peso, com respeito a 1 parte por peso da enzalutamida.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do polímero é de 3 a 5 partes por peso, com respeito a 1 parte por peso da enzalutamida.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do polímero é de 3 partes por peso, com respeito a 1 parte por peso da enzalutamida.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do polímero é de 5 partes por peso, com respeito a 1 parte por peso da enzalutamida.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica está em estado sólido.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é um comprimido.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a solubilidade da enzalutamida é duas vezes maior ou mais quando comparada com a de enzalutamida.

9. Processo de preparo de composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 **CARACTERIZADO** por compreender:

(1) (i) dissolver ou (ii) suspender ou (iii) dissolver e suspender a composição de enzalutamida e o polímero em um solvente farmaceuticamente aceitável; e

(2) remover o solvente por secagem por atomização para preparar a dispersão sólida;

em que o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

10. Processo de preparo de composição farmacêutica compreendendo uma dispersão sólida contendo enzalutamida e um polímero, compreendendo:

(1) preparar a dispersão sólida de enzalutamida e do polímero;

(2) (i) misturar ou (ii) granular ou (iii) misturar e granular a dispersão sólida; e

(3) produzir comprimidos com a dispersão sólida;

em que o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** por misturar a dispersão sólida com um aditivo ou dois ou mais aditivos e granular a mistura, e posteriormente compreende uma etapa de produzir comprimidos

que contém a mistura;

em que o polímero é acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

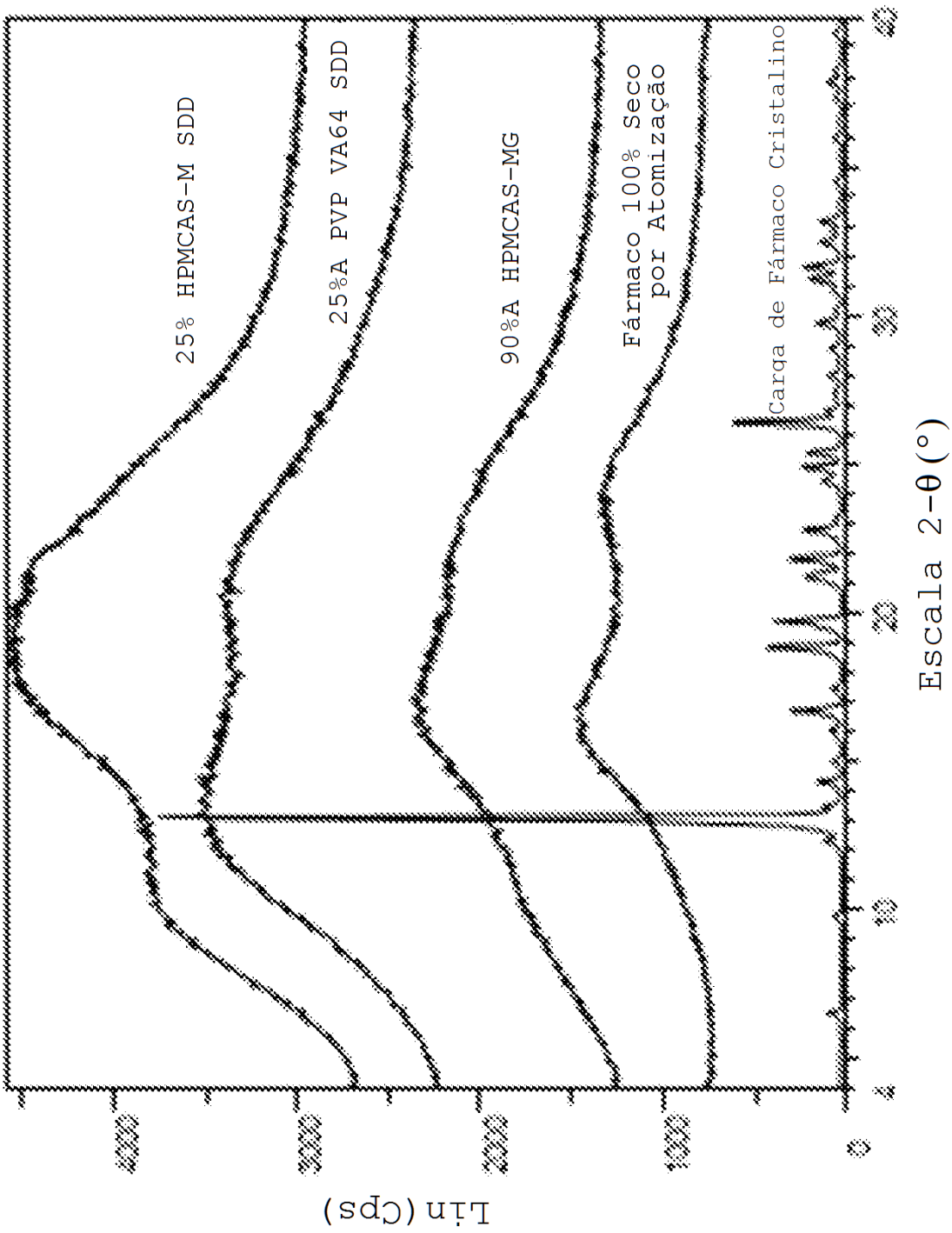
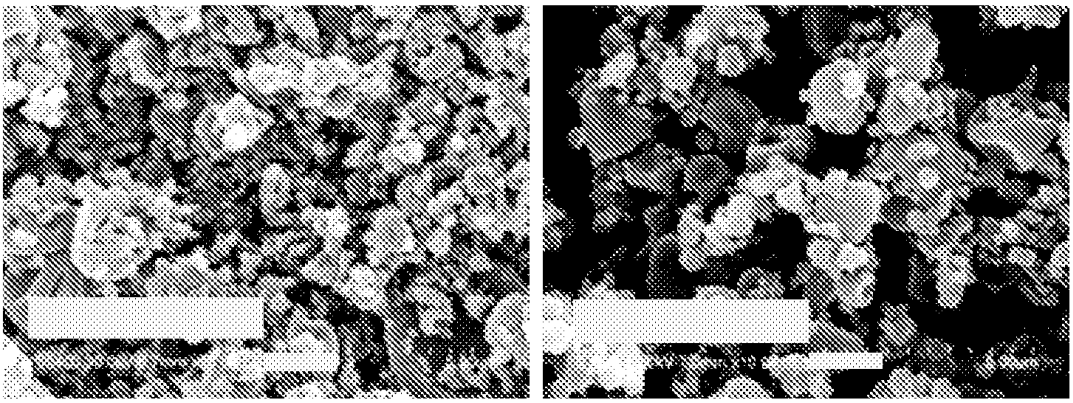

25% HPMCAS-M SDD
25%A PVP VA64 SDD
90%A HPMCAS-MG
Fármaco 100% Seco por Atomização
Carga de Fármaco Cristalino
Lin (Cps)
Escala 2-θ (°)

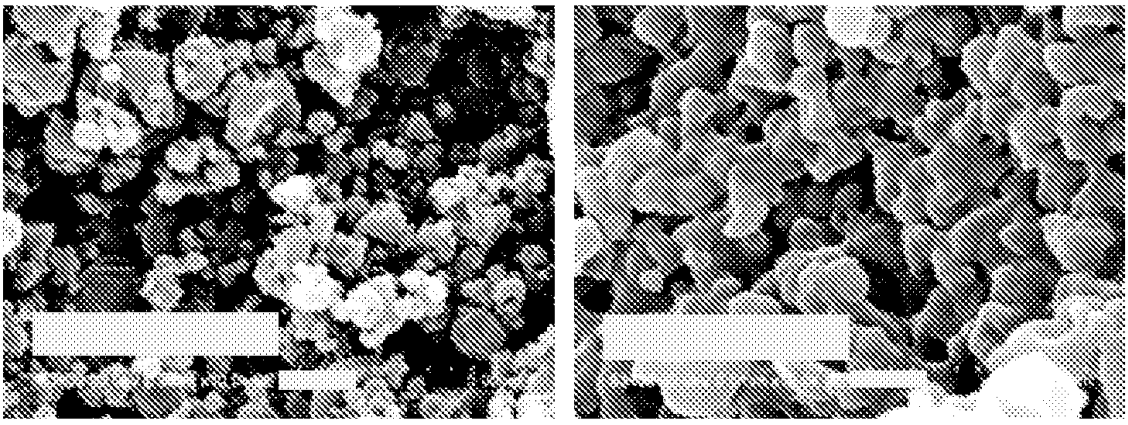
**Fig.1**



INICIAL UM DIA 50°C/75% RH

DISPERSÃO DE 60%A:HPMCAS-MG D6

**Fig. 2A**



INICIAL UM DIA 50°C/75% RH

DISPERSÃO DE 80%A:HPMCAS-MG D7

**Fig. 2B**

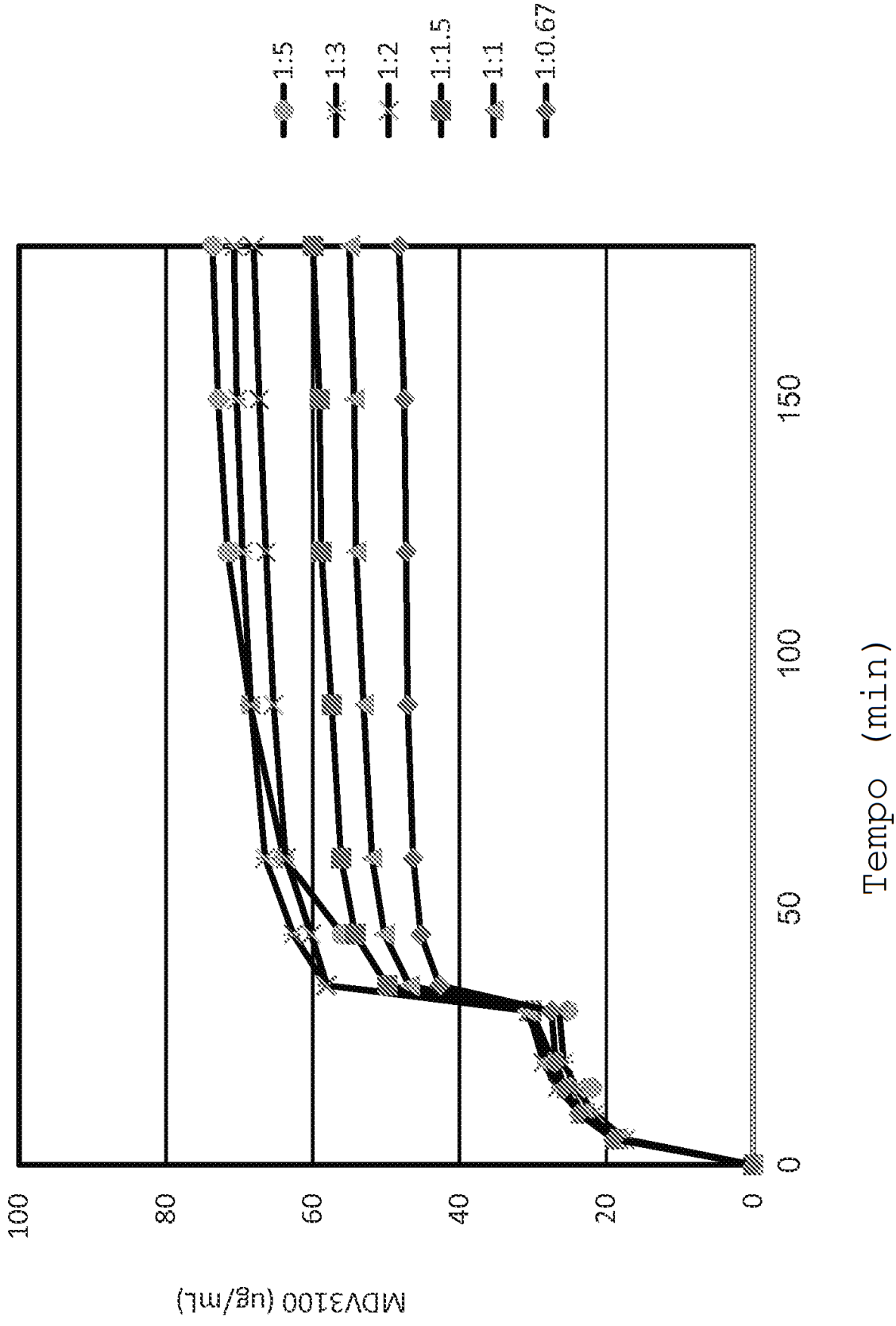

1:5
1:3
1:2
1:1.5
1:1
1:0.67
MDV3100 (ug/mL)
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
Tempo (min)

**Fig. 3**

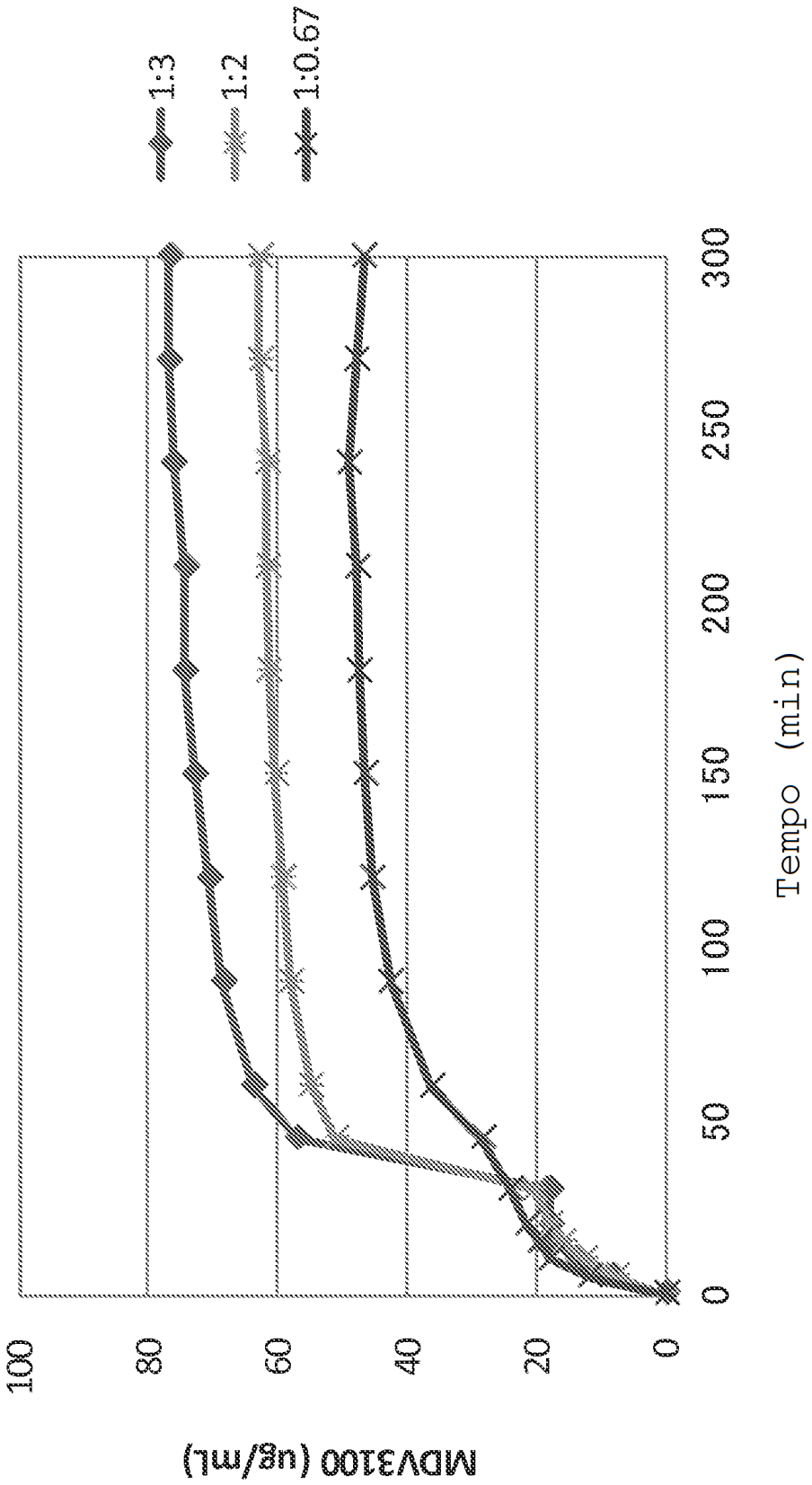

1:3
1:2
1:0.67
MDV3100 (ug/mL)
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
300
Tempo (min)

**Fig. 4**

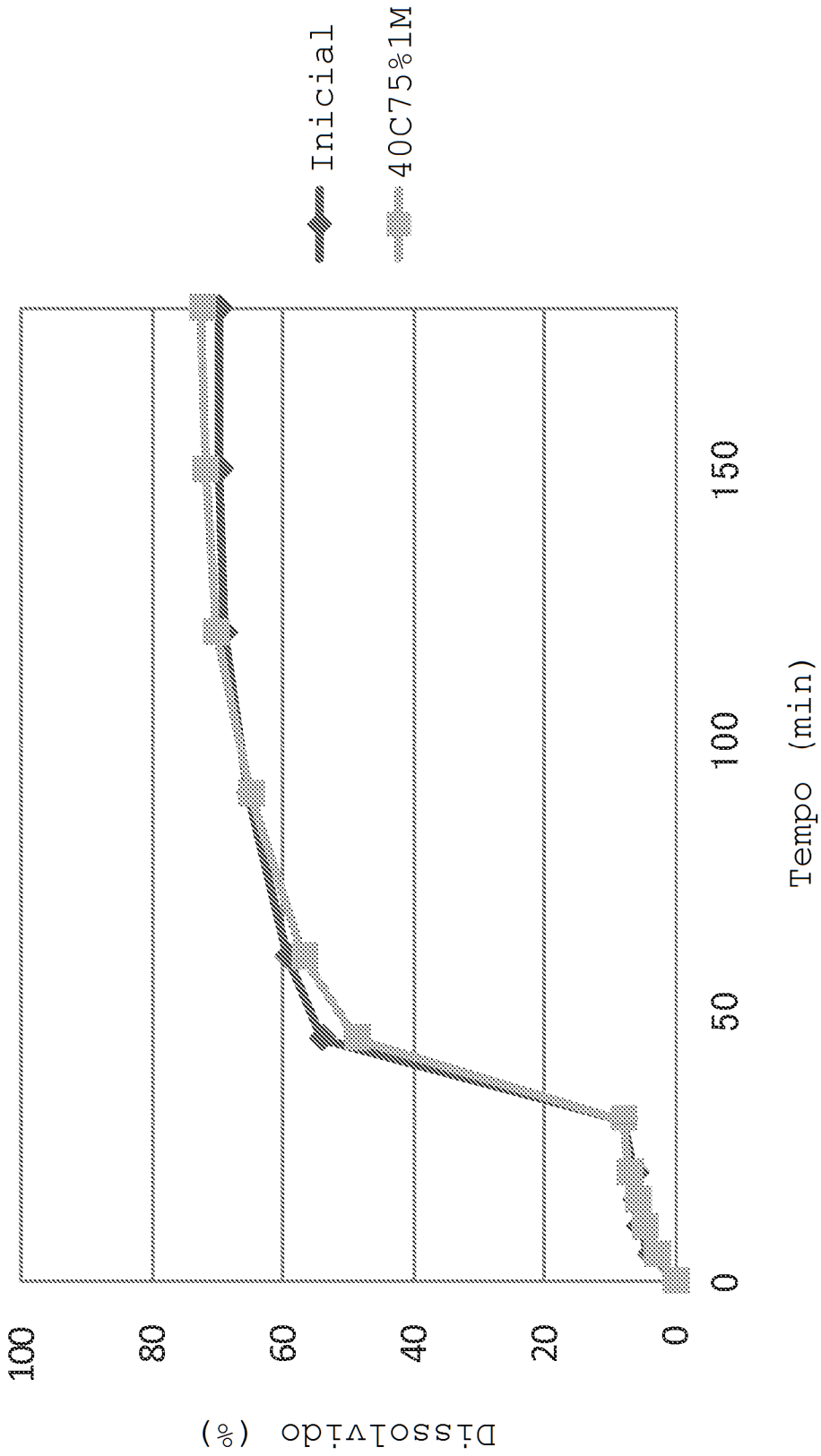

Inicial
40C75%1M
Dissolvido (%)
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
Tempo (min)

**Fig. 5**

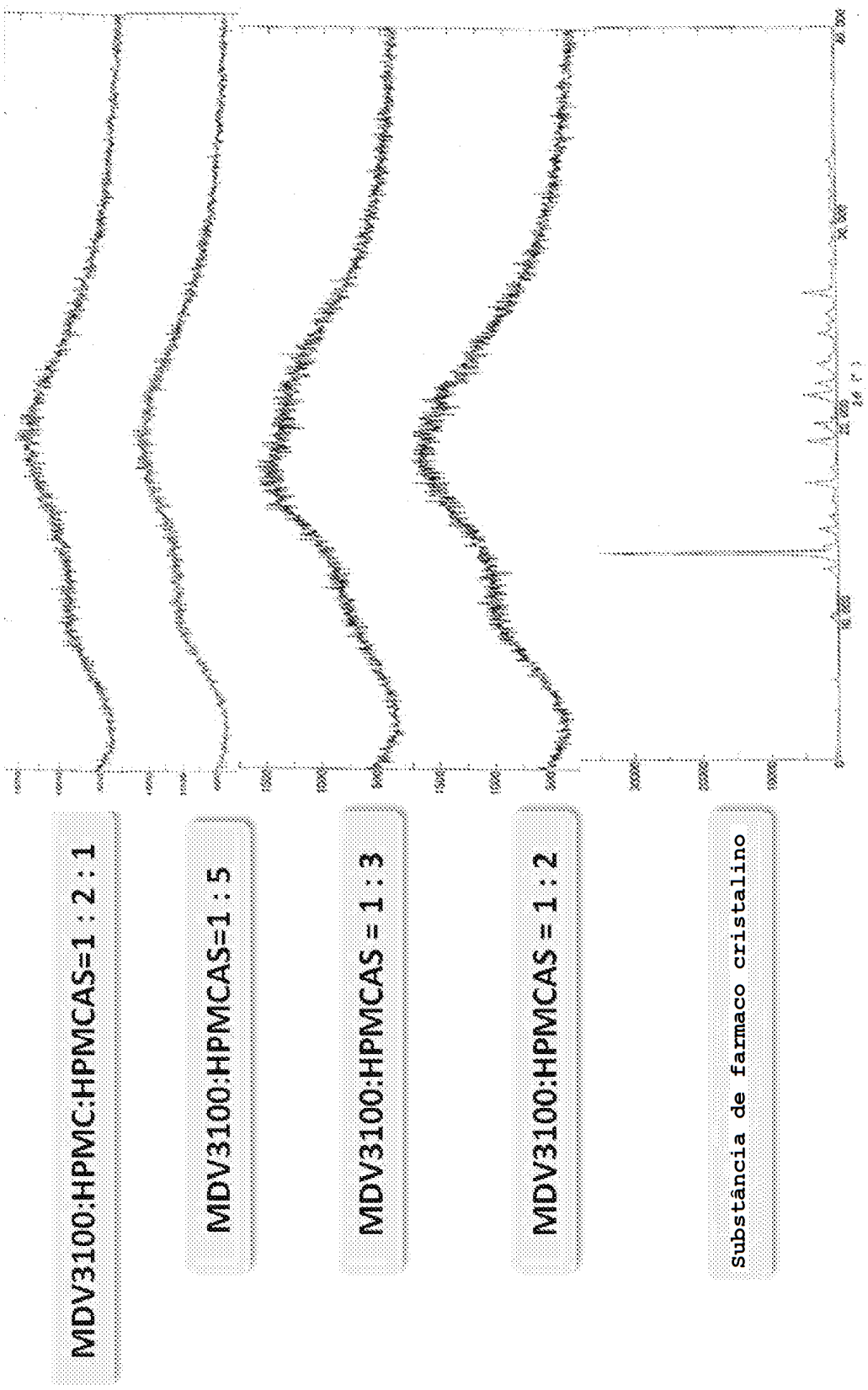

MDV3100:HPMC:HPMCAS=1:2:1
MDV3100:HPMCAS=1:5
MDV3100:HPMCAS = 1:3
MDV3100:HPMCAS = 1:2
Substância de farmaco cristalino

**Fig. 6**

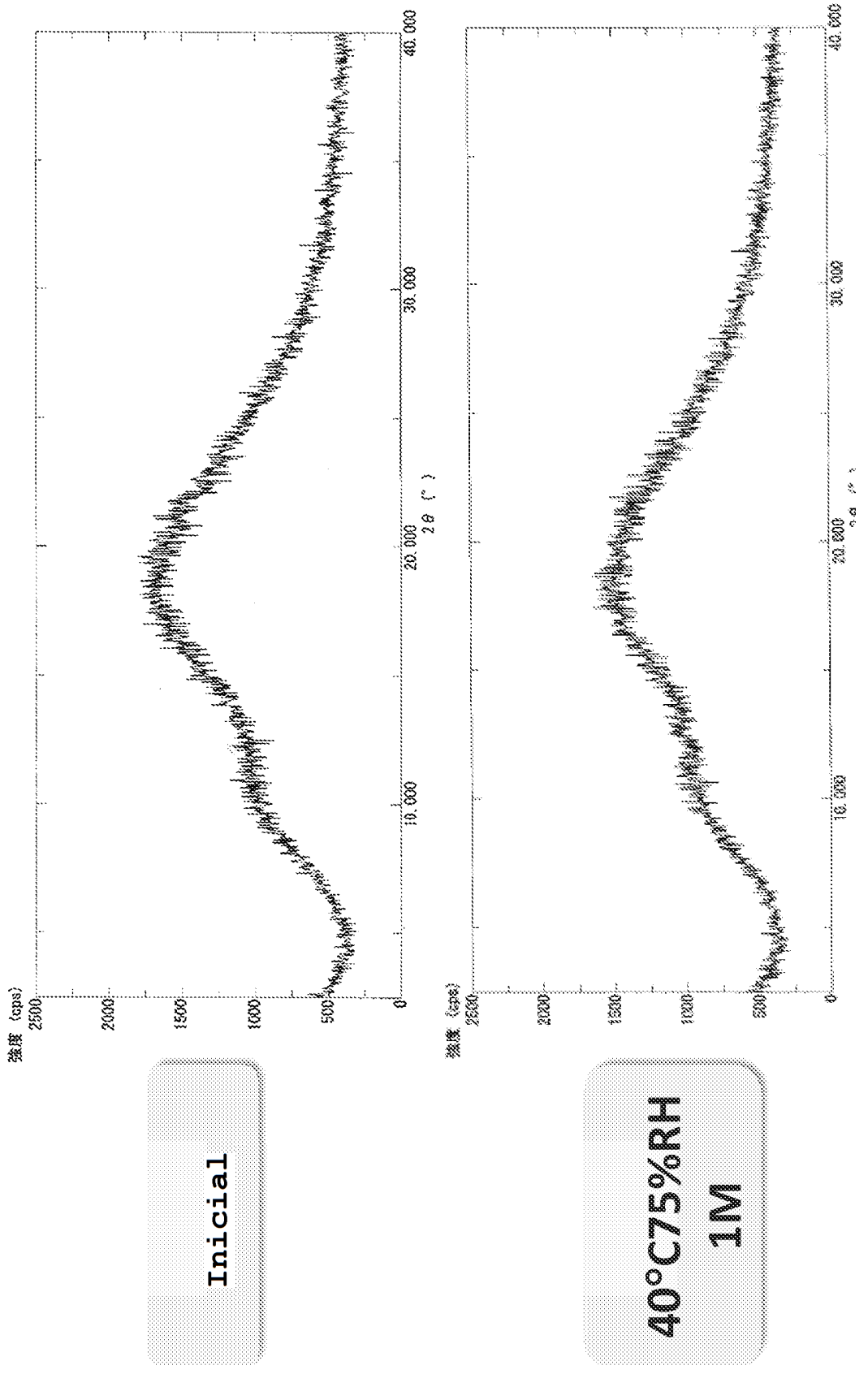



**Fig. 7**