

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037895

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.06.02

(21) Номер заявки

201691568

(22) Дата подачи заявки

2015.02.04

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ  
АНДРОГЕНОВ

(31) 14154047.6

(32) 2014.02.05

(33) ЕР

(43) 2017.01.30

(86) PCT/EP2015/052311

(87) WO 2015/118015 2015.08.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЛЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Д.Д. (SI)

(72) Изобретатель:

Грахек Рок, Лебар Андрия, Дракслер  
Петра, Петек Бостьян, Опара Йернея,  
Наверсник Клемен, Божич Петра (SI)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2011103202

WO-A2-2007127010

RATHKOPF DANA E. ET AL.: "Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 31, no. 28, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 3525-3530, XP008166079, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2013.50.1684 [retrieved on 2013-09-03], the whole document

Bauer Frömming Führer: "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 1999, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, XP002723139, ISBN: 3-8047-1700-4, vol. 6, page 210-211, the whole document

BAJAJ H. ET AL.: "Bioavailability enhancement: A review", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMA AND BIO SCIENCES 2011 INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMA AND BIO SCIENCES IND, vol. 2, no. 2, 2011, pages 202-216, XP002723140, ISSN: 0975-6299, page 208

(57) Изобретение принадлежит к области фармацевтической промышленности и относится к твердым фармацевтическим композициям, включающим антагонисты рецепторов андрогена, например энзалутамид или ARN-509, а также к способам получения этих композиций. Твердые фармацевтические композиции по настоящему изобретению применимы в лечении рака простаты.

B1

037895

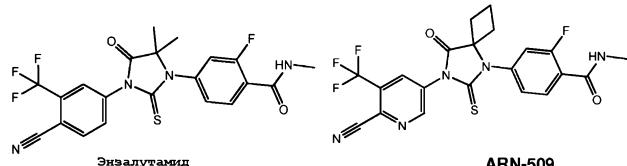
037895  
B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение принадлежит к области фармацевтической промышленности и относится к твердым фармацевтическим композициям антагонистов рецепторов андрогена, а также к способам получения этих композиций. Эти твердые фармацевтические композиции применимы в лечении рака простаты.

### Уровень техники

Энзалутамид (химическое наименование: 4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-фтор-N-метилбензамид) и ARN-509 (химическое наименование: 4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид) являются антагонистами рецептора андрогена, показанными для лечения пациентов мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты. Структуры обоих указанных API (действующих фармацевтических ингредиентов), которые показаны ниже, являются близко родственными друг другу.



Только общее описание составов на основе энзалутамида приведено в заявке WO 2006/124118A1, где получение этих составов раскрыто в примере 56 (причем энзалутамид именуется RD162'), причем приведено общее описание фармацевтических композиций и дозировок.

Описание составов на основе ARN-509, но опять-таки в общем виде, приведено в заявке WO 2007/126765A1, где их приготовление раскрыто в параграфе [0055] (ARN-509 в указанной заявке именуется A52). Фармацевтические композиции и дозировки описаны в общем виде, включая пример тестового перорального состава в жидкой форме, а именно суспензии, включающей ДМСО. Из-за высокого содержания ДМСО и нестабильности суспензии, такой тестовый состав не подходит для фармацевтического применения.

Заявка WO 2013/184681 A1 направлена на кристаллические формы ARN-509 и в ней раскрыты капсулы, содержащие чистый кристаллический API (стр. 43).

Энзалутамид и ARN-509 обладают плохой растворимостью; в частности они умеренно растворимы в абсолютном этаноле и практически нерастворимы в воде при pH в диапазоне от 1 до 11. Они растворимы в ацетоне и N-метил-2-пирролидоне (NMP). Кроме того, они являются негигроскопичными кристаллическими твердыми веществами, которые остаются не ионизированными при физиологических значениях pH. Они принадлежат к лекарственным средствам 2 класса согласно биофармацевтической системе классификации. Однако плохая растворимость описываемых лекарственных средств является основным препятствием для их растворения, что в свою очередь критически влияет на биодоступность препаратов.

Из-за описанных выше ограничений по растворимости и биодоступности, имеющийся в настоящее время на рынке состав энзалутамида (Xtandi®) содержит 40 мг энзалутамида в форме раствора в смеси каприлокапроил полиоксиллипидов (Labrasol®) с антиоксидантами, а именно бутилированным гидроксианзолом (BHA) и бутилированным гидрокситолуолом (BHT), помещенного в мягкие желатиновые капсулы. Другими неактивными ингредиентами являются желатин, раствор сорбита и сорбитана, глицерин, очищенная вода диоксид титана и черный оксид железа. Из-за присутствия всех перечисленных неактивных ингредиентов, мягкие желатиновые капсулы имеют очень большой размер (масса 1460 мг, объем примерно 1,3 см<sup>3</sup>).

Применение подобных составов позволяет полностью обойти стадию растворения *in vivo*, поскольку после введения энзалутамид поступает в желудочно-кишечный тракт уже растворенным в каприлокапроил полиоксиллипидах (Labrasol®).

Рекомендованная доза составляет 160 мг в течение дня, что означает прием четырех капсул, каждая из которых содержит 40 мг энзалутамида. Пациент должен проглотить целую капсулу, которую не следует разжевывать, растворять или открывать перед глотанием, поскольку энзалутамид сам по себе представляет определенную опасность для пациента или других людей, которые контактируют с капсулой, если капсула открыта и произошло вытекание жидкости.

Приверженность пациента приему Xtandi®, таким образом, представляет собой определенную проблему по ряду причин. Пациент вынужден проглатывать много капсул значительного размера и должен быть уверен в отсутствии повреждения капсул и последующей утечки до тех пор, пока эти капсулы не попадут в желудочно-кишечный тракт. Это особенно затруднительно для пациентов (главным образом, старшего возраста), страдающих от заболевания и побочных эффектов самого лечения.

Другая проблема для безопасности пациента возникает из-за слишком высокого содержания поверхностно-активных веществ в имеющихся на рынке в настоящее время составах энзалутамида. Прием одной рекомендованной дневной дозы (160 мг) приводит к попаданию в организм примерно 3600 мг ка-

прилокапроил полиоксилглицеридов (Labrasol®), что более чем в 50 раз превосходит дневной лимит 70 мг/день, рекомендованный в указаниях FDA для неактивных ингредиентов (FDA's Inactive Ingredient Guide's (IG; Status October 2013)). Кроме того, Xtandi включает два антиоксиданта, а именно бутилированный гидроксианизол (BHA) и бутилированный гидрокситолуол (BHT). Количество BHA в одной рекомендованной дневной дозе составляет примерно 3,7 мг и значительно превосходит дневной лимит согласно PG, равный 1 мг/день. Количество BHT в рекомендованной дневной дозе составляет примерно 0,22 мг и равно дневному лимиту согласно PG, который составляет 0,2 мг/день для мягкой желатиновой капсулы. Все эти ингредиенты представляют собой слишком высокую бионагрузку для пациента во время лечения, которая добавляется к нагрузке на организм от заболевания и побочных эффектов самого энзалутамида.

ARN-509 представляет собой молекулу, которая очень близка к энзалутамиду. Хотя физические свойства, например растворимость, сходны с соответствующими свойствами энзалутамида, первые клинические испытания показали, что эта молекула более эффективна, чем энзалутамид при аналогичных дневных дозировках.

Таким образом, существует потребность, которая определяет цель настоящего изобретения, в разработке композиций или составов энзалутамида и ARN-509, а также родственных антагонистов рецептора андрогена, с усовершенствованными фармацевтическими свойствами, в т.ч. способностью к относительно быстрому растворению. Другие желаемые цели, которые должны быть достигнуты в качестве дальнейшего усовершенствования и предпочтительных фармацевтических свойств, включают индивидуально и предпочтительно в комбинации:

гарантию высокой биодоступности, которая помимо уже упомянутого быстрого растворения более предпочтительно характеризуется относительно низким уровнем или невысокой скоростью осаждения в биологической среде, например в имитированном желудочном или кишечном соке;

получение дозированных форм небольшой массы и небольшого физического объема для того, чтобы пациентам было легче их глотать и рекомендованную дневную дозу можно было ввести с незначительным количеством единиц дозированной формы, предпочтительно с одной единицей дозированной формы, для улучшения приверженности пациента лечению;

обеспечение защиты пациента или других людей, находящихся в контакте с дозированной формой, от утечки или разрушения или другого физического контакта с действующим ингредиентом, за счет получения полностью твердых составов, например таблеток (предпочтительно с пленочным покрытием) или капсул с твердым содержимым;

наличие небольших количеств поверхностно-активных веществ, антиоксидантов и других ингредиентов, которые значительно увеличивают бионагрузку на организм пациента, подвергающегося лекарственной терапии;

химическую стабильность составов.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке способа, которым можно эффективно получать такие композиции или составы указанных антагонистов рецепторов андрогена, с применением обычных фармацевтических методик при относительно низкой стоимости, например способа, который можно воплотить с применением обычных методик, таких как гранулирование, таблетирование, пеллетирование, инкапсулирование, нанесение покрытий и т.п.

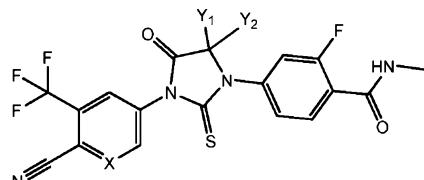
Эти, а также другие предпочтительные цели, которые станут ясны из приведенного ниже описания изобретения, могут быть реализованы с помощью содержания независимых пунктов формулы изобретения. Некоторые из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения определяются содержанием зависимых пунктов формулы изобретения.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение, как указано в изложенных ниже пунктах, относится к различным аспектам, предметам и предпочтительным вариантам осуществления, которые соответственно индивидуально или в комбинации способствуют достижению основной цели настоящего изобретения, а также ряду дополнительных целей:

(1) Твердая фармацевтическая композиция, включающая:

(а) Соединение формулы (I)



Формула (I)

где X означает С или N и фрагменты Y<sub>1</sub> и Y<sub>2</sub> соответственно либо представляют собой группы CH<sub>3</sub>, либо соединены друг с другом с образованием циклобутанового фрагмента,

(б) носитель и

(с) поверхностно-активное вещество (ПАВ),  
где соединение формулы (I) является в основном аморфным.

(2) Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где количество ПАВ ограничено массовым отношением ПАВ к соединению формулы (I), которое не превышает 10:1, предпочтительно не превышает 5:1, более предпочтительно не превышает 2:1.

(3) Твердая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где массовое отношение ПАВ к соединению формулы (I) находится в пределах от 5:1 до 1:10, предпочтительно от 3:1 до 1:5, более предпочтительно от 2:1 до 1:2.

(4) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где количество ПАВ относительно общей массы композиции составляет не менее 0,5 мас.%, при условии, что выполняется указанное массовое отношение с соединением формулы (I).

(5) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, обеспечивающая растворимость соединения формулы (I) не менее (NLT) 35%, где фармацевтическую композицию исследуют в teste на растворимость в среде, имитирующей кишечный сок натощак (FaSSIF) с pH 6,5, в течение 45 мин при 100 об/мин в устройстве 2 USP (способ с использованием лопастной мешалки).

(6) Твердая фармацевтическая композиция по п.5, обеспечивающая растворимость соединения формулы (I), не менее (NLT) 40% при исследовании в указанном teste на растворение в FaSSIF.

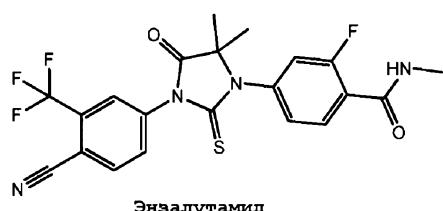
(7) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где количество соединения формулы (I) относительно общей массы композиции превышает 5%, предпочтительно, превышает 10%, более предпочтительно, превышает 15%.

(8) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) является в основном аморфным и предпочтительно полностью аморфным.

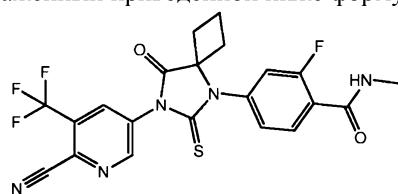
(9) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где ПАВ выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия; полиэтиленгликоля с молекулярной массой в диапазоне примерно от 2000 до 10000; полисорбатов; сложных эфиров жирных кислот, предпочтительно каприлатов полиэтиленгликолей, например Capmul PG-8, Capryol 90; сложных эфиров глицерина и жирных кислот, предпочтительно олеатов и каприлатов глицерина (Capmul MCM); сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот, этоксилата касторового масла (глицерина полиэтиленгликоля рицинолеата).

(10) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где ПАВ выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 или ПЭГ 8000, более предпочтительно ПЭГ 6000; Tween 20 или Tween 80 и сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот; более предпочтительно лаурилсульфата натрия.

(11) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой энзалутамид, где  $X=C$  и  $Y_1=Y_2=CH_3$ , изображенный приведенной ниже формулой



(12) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой ARN-509, где  $X=N$  и  $Y_1$  и  $Y_2$  соединены друг с другом с образованием цикlobутанового фрагмента, изображенный приведенной ниже формулой:



ARN-509

(13) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) и носитель связаны друг с другом, так что нельзя осуществить их разделение.

(14) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где компоненты (а) и (б) связаны с образованием твердого адсорбата, в котором указанное соединение формулы (I) адсорбировано на поверхности носителя.

(15) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где носитель состоит из мелких частиц с площадью поверхности по BET не менее  $10\text{ m}^2/\text{g}$ , более предпочтительно не менее  $50\text{ m}^2/\text{g}$ , еще более предпочтительно не менее  $250\text{ m}^2/\text{g}$ .

(16) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где носитель выбран из группы, состоящей из алюмосиликата и диоксида кремния, предпочтительно выбран из алюмометасиликата магния и коллоидного диоксида кремния и пористого оксида кремния, наиболее предпочтительно оксида кремния типа Syloid или Aerosil, или алюмосиликата магния Neusilin.

(17) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.14-16, где количество соединения формулы (I) в адсорбате находится в диапазоне от примерно 2 до примерно 35 мас.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 3 до примерно 30 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от примерно 5 до примерно 25 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 10 до примерно 20 мас.% соответственно в мас.% от общей массы адсорбата.

(18) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, где компоненты (а) и (б) связаны в форме твердой дисперсии или твердого раствора указанного соединения формулы (I) в полимере.

(19) Твердая фармацевтическая композиция по п.18, где твердая дисперсия полимера и соединения формулы (I) является в основном гомогенной.

(20) Твердая фармацевтическая композиция по п.18 или 19, где носитель образован полимером.

(21) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.18-20, где твердая дисперсия образована гидрофильным полимером, предпочтительно этот гидрофильный полимер является водорастворимым, более предпочтительно указанный гидрофильный полимер выбран из производных целлюлозы, поливинилпирролидона (PVP) и поливинилового спирта (PVA).

(22) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.18-21, где указанная твердая дисперсия образована по крайней мере одним полимером, выбранным из группы, состоящей из гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), поливинилового спирта (PVA), поликарболовой кислоты (PAA), поли(этиленгликоля) (PEG, ПЭГ), поли(этиленоксида) (PEO), коповидона, ацетата сукцината гипромеллозы (HPMC-AS), полиакрилатов и их смесей, предпочтительно указанный по крайней мере один полимер выбран из группы, состоящей из HPMC, HPMC-AS, HPC, PVP и PVA, в т.ч. представляет собой HPMC или HPMC-AS.

(23) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.18-22, где в указанной твердой дисперсии массовое отношение соединения формулы (I) и по крайней мере одного полимера составляет от примерно 5:1 до примерно 1:40, предпочтительно от примерно 4:1 до примерно 1:20, более предпочтительно, от примерно 2:1 до примерно 1:10.

(24) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13 и 18-23, которая включает твердую дисперсию указанного соединения формулы (I) в полимере, в смеси с как минимум одним дополнительным эксципиентом.

(25) Твердая фармацевтическая композиция по п.24, где с помощью дополнительного эксципиента в смеси с указанной твердой дисперсией сформированы гранулы, предпочтительно путем нанесения покрытия из указанной твердой дисперсии, насыпания или иного нанесения дисперсии на упомянутый твердый эксципиент и смешивания до образования гранулята.

(26) Твердая фармацевтическая композиция по п.24 или 25, где дополнительный эксципиент выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полимеров; неорганических солей и силикатов металлов, например алюмосиликатов, предпочтительно алюмометасиликатов, более предпочтительно алюмометасиликата натрия, например Neusilin®; мелкодисперсных сахаров, предпочтительно лактозы; целлюлоз и производных целлюлозы; крахмала; сахарных спиртов; неорганических оксидов; предпочтительно сахаров, таких как лактоза (в форме моногидрата или безводной форме), целлюлозы например, микрокристаллической целлюлозы, например Avicel®, и силицированной микрокристаллической целлюлозы, например Prosolv®.

(27) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где ПАВ и/или полимер являются веществами, способными ингибировать осаждение соединения формулы (I).

(28) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая один или несколько других фармацевтических эксципиентов, где указанные эксципиенты выбраны из группы, состоящей из наполнителей, дезинтегрирующих средств, связующих веществ, смазывающих компонентов, средств, улучшающих скольжение, агентов, образующих пленочное покрытие, и покрывающих материалов, подсластителей, вкусоароматических агентов и красителей.

(29) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где все компоненты (а)-(с) и предпочтительно все неактивные ингредиенты в исходном состоянии являются твердыми материалами.

(30) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержание антиоксидантов в которой ниже максимального предела дневного количества, предусмотренного рекомендациями FDA IIG (по состоянию на октябрь 2013), предпочтительно не содержит таких антиоксидантов, как бутилированный гидроксианизол (BHA) и бутилированный гидрокитолуол (BHT), более предпочтительно не содержит антиоксидантов.

(31) Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая име-

ет форму твердой желатиновой капсулы или таблетки, предпочтительно таблетки с пленочным покрытием.

(32) Твердая фармацевтическая композиция по п.31, где одна единица указанной дозированной формы, т.е. одна твердая желатиновая капсула или одна таблетка, содержит соединение формулы (I) в количестве от 10 до 480 мг, предпочтительно содержит соединение формулы (I) в количестве от 40 до 160 мг.

(33) Способ получения твердой фармацевтической композиции по п.1, включающий одну или несколько стадий смешивания указанного соединения формулы (I), носителя и указанного ПАВ.

(34) Способ по п.33, где указанные одна или несколько стадий смешивания включают:

а) получение раствора соединения формулы (I) в растворителе или смеси растворителей, растворяющих указанное соединение;

б) смешивание раствора, полученного на стадии а), с твердым носителем адсорбата и

с) высушивание смеси, полученной на стадии б), с получением твердого адсорбата, в котором указанное соединение формулы (I) адсорбировано на поверхности указанного твердого носителя адсорбата;

д) необязательно осуществление дополнительных стадий обработки, выбранных из гранулирования, прессования, таблетирования, пеллетирования и инкапсулирования, нанесения покрытия, предпочтительно с применением дополнительных эксципиентов по необходимости,

где указанное ПАВ добавляют на любой из стадий а)-д).

(35) Способ по п.34, где стадии а) и б) включают растворение соединения формулы (I) в одном или нескольких первых растворителях, предпочтительно галогензамещенных алканах, в т.ч. дихлорметане или хлороформе, с последующим добавлением твердого носителя адсорбата и, необязательно, с последующим добавлением другого второго растворителя, имеющего более низкую полярность, чем первый растворитель, предпочтительно алкана, в т.ч. н-гексана, с последующим осуществлением стадии высушивания с).

(36) Способ по п.33, где одна или несколько стадий смешивания включают:

а') получение раствора соединения формулы (I) в растворителе или смеси растворителей, растворяющих указанное соединение, и добавление полимера с получением раствора или дисперсии, дополнительно содержащего упомянутый полимер;

б') необязательно смешивание раствора или дисперсии, полученной на стадии а'), с одним или несколькими дополнительными эксципиентами; и

с') высушивание смеси, полученной на стадии а' или б'), с получением композиции, включающей твердую дисперсию или твердый раствор указанного соединения формулы (I) в указанном полимере;

д) необязательно осуществление дополнительных стадий обработки, выбранных из гранулирования, прессования, таблетирования, пеллетирования и инкапсулирования, нанесения покрытия, предпочтительно с применением дополнительных эксципиентов по необходимости, где указанное ПАВ добавляют на любой из стадий а')-д).

(37) Способ по п.36, где растворитель, применяемый на стадии а'), выбран из группы, состоящей из кетонов и спиртов, и предпочтительно представляет собой ацетон.

(38) Способ по любому из пп.34-37, где высушивание на стадии с) проводят любым способом из числа вакуумного высушивания, выпаривания на роторном испарителе, лиофильной сушки, высушивания в кипящем слое, распылительной сушки, высушивания в лотке, микроволнового высушивания или другого способа, позволяющего выпарить растворитель.

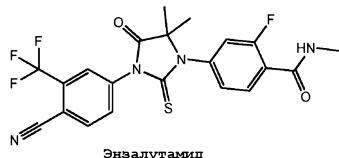
(39) Способ по любому из пп.33-38, где выполняются любые из характеристик или условий, изложенных в пп.2-4, 7-32.

(40) Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-32 для применения в лечении рака простаты, в т.ч. лечении пациентов мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты.

### Определения

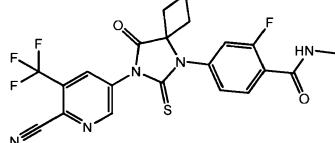
Термин "соединение формулы (I)" в настоящем описании конкретно включает энзалутамид или ARN-509, а также близкородственные соединения, которые, как ожидается, имеют аналогичные свойства, в т.ч. активность в качестве агониста рецептора андрогенов. В настоящей заявке действующие соединения иногда могут также в совокупности именоваться "API" или "API соединение".

Предпочтительно соединение формулы (I), как подразумевается во всех аспектах, вариантах осуществления и описаниях, раскрытых в настоящей заявке, представляет собой энзалутамид, отображаемый приведенной ниже формулой (в данном случае в формуле (I) X=C и Y<sub>1</sub>=Y<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>)



или ARN-509, отображаемый приведенной ниже формулой (в данном случае в формуле (I) X=N и

Y<sub>1</sub> и Y<sub>2</sub> соединены друг с другом с образованием циклобутанового фрагмента)



ARN-509

В контексте настоящего изобретения термины "аморфное соединение формулы (I)", "аморфный энзалутамид" или "аморфный ARN-509" показывают, что соответствующее соединение

присутствует в композиции или в ее составных частях (т.е. в фармацевтической композиции, твердой дисперсии или адсорбате) в

основном в аморфном состоянии, предпочтительно, практически полностью в аморфном состоянии. "В основном" аморфный означает "более 50%", "практически полностью" аморфный означает, что по крайней мере 90%, предпочтительно 95 или 97%, более предпочтительно все соответствующее вещество является аморфным. Другими словами, термин "аморфный" означает небольшие количества, предпочтительно, отсутствие значительных количеств, более предпочтительно, отсутствие заметных количеств кристаллической фракции соответствующего соединения, например количеств, которые можно выявить с помощью исследования дифракции рентгеновских лучей на порошке вещества (XRPD). Для определения того, включает ли конечная API-содержащая композиция только или практически только аморфное API, картину дифракции XRPD данной композиции можно сравнить с картиной XRPD композиции, содержащей плацебо, т.е. композиции без действующего вещества API; если как API-содержащая, так и плацебосодержащая композиция имеют одинаковые XRPD, API, вероятно, присутствует только в аморфной форме. Конкретно, во-первых, проводят регистрацию XRD для кристаллической формы соответствующего вещества в качестве эталона, во-вторых, для другого индивидуального компонента композиции (субстрата адсорбата или полимера, применяемого для получения твердой дисперсии), также в качестве эталона, и в-третьих, для исследуемого образца, и затем сравнивают полученные результаты. Если данные XRPD соответствуют второму эталонному образцу, без присутствия "кристаллических" пиков первого спектра, то подтверждается присутствие аморфной формы. Долю аморфной формы определяют, исходя из уровня/амплитуды "кристаллических" пиков в исследуемом образце.

Термин "поверхностно-активное вещество (ПАВ)" в настоящем описании, как и обычно понимается специалистом в данной области техники, означает вещество, которое само по себе способно понижать поверхностное натяжение (или межфазное натяжение) между двумя жидкими фазами или между жидкой и твердой фазой. Предпочтительно термин "ПАВ" в настоящем описании означает вещество, способное действовать в качестве смачивающего агента, эмульгатора, детергента, а также диспергирующего средства, более предпочтительно, в качестве вещества, способного действовать в качестве смачивающего агента. Основная функция вещества, являющегося ПАВ, как правило, может быть заранее определена специалистом в данной области. Более конкретно, упомянутую выше применимость ПАВ можно исследовать простыми измерениями того, может ли быть улучшено растворение соединения формулы (I) в данной композиции или составе, по сравнению с аналогичной композицией или составом, но не содержащим ПАВ, в тех же конкретных условиях, таких как среда, температура и условия перемешивания, например, в условиях предпочтительного для данного изобретения теста на растворение в среде, имитирующей кишечный сок натощак (FaSSIF) с pH 6,5 в течение 45 мин при 100 об/мин в устройстве 2 USP (способ с использованием лопастной мешалки). Подходящие предпочтительные и наиболее предпочтительные ПАВ, которые могут применяться в настоящем изобретении, более подробно описаны в соответствующих разделах заявки.

Термин "носитель" в рамках настоящего изобретения может также относиться к "частицам носителя" или "носителю в форме частиц". В конкретных вариантах осуществления, как более подробно описано в тексте заявки, носитель для получения "адсорбата" представляет собой твердый материал основы адсорбата, тогда как носителем для твердого раствора или твердой дисперсии является подходящий полимер. Как яствует из определения трех перечисленных ингредиентов (a), (b) и (c), каждый из неактивных ингредиентов (b) и (c) соответственно является добавкой к действующему ингредиенту (a). Т.е. носитель применяется в настоящем изобретении дополнительно к ПАВ. Соответствующие вещества являются различными, чтобы выполнять соответствующие функции. С ними можно смешивать дополнительные традиционно применяемые эксципиенты, например, наполнители, дезинтегрирующие средства, связывающие вещества, смазывающие компоненты, средства для облегчения скольжения и т.д., которые более подробно описаны в соответствующих разделах заявки.

Выражение "адсорбат" в настоящей заявке указывает на то, что соединение формулы (I), а именно энзалутамид или ARN-509, распределено, предпочтительно равномерно и гомогенно, на внутренних и/или внешних поверхностях мелкодисперсного субстрата (в некоторых случаях также именуемого субстратом адсорбата). Присутствие и распределение API на поверхности субстрата можно анализировать, например, спектроскопией комбинационного рассеяния, XPS или ESCA. API предпочтительно адсорби-

руется на субстрате в виде слоя на его поверхности (внешней и необязательно также внутренней); толщина этого слоя может находиться в пределах от монослоя или слоя на молекулярном уровне, до слоя нанометрового или микрометрового диапазона, вплоть до примерно 50 мкм. Эта толщина может также зависеть от типа субстрата. Кроме того, в слой API, адсорбированного на субстрате, могут включаться неактивные эксципиенты, такие как ПАВ и полимеры, что может приводить к соответствующему увеличению толщины слоя. В предпочтительном варианте осуществления адсорбата, API отлагается на внутренней и/или наружной поверхности подходящего субстрата, причем API находится в форме свободного вещества и/или на субстрате не формируются частицы API или осадок API. При получении адсорбата, раствор в котором соединение формулы (I), а именно энзалутамид или ARN-509 растворен, предпочтительно полностью растворен в выбранном растворителе или смеси растворителей, наносят на твердую основу и затем удаляют упомянутый растворитель или смесь растворителей, как правило путем выпаривания. Возможность нанесения соединения формулы (I) на твердую основу (носитель адсорбата) включает растворение соединения формулы (I) в одном или нескольких первых растворителях, с последующим добавлением твердого носителя адсорбата и осуществлением выпаривания растворителя/высушивания. В качестве другого, предпочтительного способа перед выпариванием растворителя/высушиванием, добавляют другой второй растворитель, имеющий более низкую полярность, чем упомянутый первый растворитель(и). В последнем предпочтительном варианте осуществления изменение в системе растворителей, которое заключается в уменьшении полярности, эффективно способствует адгезии соединения формулы (I) на поверхности твердой основы. Еще более предпочтительно, добавление второго растворителя осуществляют медленно для инициирования управляемого процесса абсорбции и за счет этого получения высокой доли соединения формулы (I) в аморфной форме. Управляемый процесс адсорбции также благоприятствует тому, чтобы соединение формулы (I) стабилизировалось в форме адсорбата.

В настоящем изобретении термин "твердая дисперсия" (или "твердый раствор") означает состояние соединения формулы (I), а именно энзалутамида или ARN-509, в котором большая часть этого соединения, предпочтительно 90, 95% или все соединение, имеющееся в твердой дисперсии, молекулярно диспергировано в твердом полимере, который играет роль носителя, как правило с образованием гомогенной однофазной системы с полимерной матрицей. Предпочтительно действующее соединение в твердой дисперсии или твердом растворе диспергировано до молекулярного уровня или до частиц API максимум нанометрового размера. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая дисперсия представляет собой твердый раствор.

Для определения характеристик физической природы твердых дисперсий, могут применяться такие методики, как термический анализ (например, методики кривой охлаждения, оттаивания плавления, термо микроскопии и DTA), дифракция рентгеновских лучей, микроскопические способы, спектроскопические способы, определение скорости растворения и термодинамические методики. Кроме того, можно использовать две (или даже несколько) из перечисленных выше методик для получения полной картины свойств твердой дисперсионной системы, если имеется такая необходимость.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, в котором твердая дисперсия/твердый раствор нанесен на дополнительный эксципиент или смешан с другими ингредиентами/компонентами, данное выше определение относится к части композиции, соответствующей истинной твердой дисперсии/твердому раствору; другие ингредиенты/компоненты или другие эксципиенты, которые необязательно присутствуют в итоговой фармацевтической композиции, могут не учитываться при определении состояния твердой дисперсии/твердого раствора.

Термины "примерно", "приблизительно" или "в основном" в контексте настоящего изобретения означают интервал точности, который, согласно пониманию специалиста в данной области техники, все еще обеспечивает технический эффект рассматриваемого элемента изобретения. Термин "примерно", как правило, означает отклонение от указанного числового значения на  $\pm 10\%$  и предпочтительно на  $\pm 5\%$ .

#### **Подробное описание изобретения**

Далее по тексту настоящее изобретение описано более подробно с привлечением предпочтительных вариантов осуществления и примеров, которые, однако, приведены только с иллюстративными целями и их не следует считать ограничивающими объем настоящего изобретения каким бы то ни было образом.

Настоящее изобретение позволяет преодолеть недостатки составов известного уровня техники, т.е. имеющихся на рынке жидких композиций энзалутамида, заключенных в капсулы (Xtandi®), в которых необходимо присутствие больших количеств растворителя labrasol®, или капсул, заполненных кристаллическим ARN-509, известных из WO 2013/184681 A1, которые связаны с плохой растворимостью API, за счет получения полностью твердых вариантов фармацевтических композиций, из которых действующее соединение, а именно энзалутамид или ARN-509, быстро растворяется или высвобождается, гарантируя высокую биодоступность и эффективность, особенно в биологической среде, что подтверждается данными тестирования с использованием составов, имитирующих желудочный или кишечный сок. За счет разработки таких твердых лекарственных форм, которые однако не уменьшают эффективность рас-

творения, настоящее изобретение обеспечивает защиту пациентов или других людей, находящихся в контакте с дозированными формами, от утечки или разрушения или другого физического контакта с действующим ингредиентом. Кроме того, при желании становится возможным получить фармацевтические композиции соединения формулы (I), а именно энзалутамида или ARN-509, имеющие небольшой физический объем, чтобы их было легче глотать пациентам, и рекомендованную дневную дозу препарата можно было ввести с небольшим количеством единиц дозированной формы, предпочтительно, с одной единицей дозированной формы, что повысит приверженность пациента лечению. Еще более неожиданно, что эти преимущества могут быть реализованы при более низком содержании ПАВ относительно соединения формулы (I), что значительно снижает бионагрузку на организм пациента, например, по сравнению с имеющимся на рынке продуктом Xtandi®. Далее имеется возможность достижения преимуществ фармацевтических композиций по настоящему изобретению в отсутствии или при низком содержании антиоксидантов и/или других ингредиентов, которые могут значительно повысить бионагрузку на организм пациента, проходящего лекарственную терапию. Таким образом, твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обладает совокупностью значительно улучшенных фармацевтических характеристик.

Кроме того, несмотря на проблемы с растворимостью и стабильностью API, включенных в состав композиций, неожиданно было обнаружено, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению обладают приемлемой стоимостью и обеспечивают устойчивые результаты при производстве, т.е. их можно получать с помощью обычных фармацевтических методик, таких как смешивание, гранулирование, таблетирование, пеллетирование, инкапсулирование, нанесение покрытий и т.п.

Особенно полезно, что преимущества, обеспечиваемые настоящим изобретением, могут быть достигнуты при сравнительно низком содержании ПАВ по отношению к соединению формулы (I), которое конкретно не превышает 10:1, предпочтительно, не превышает 5:1, более предпочтительно не превышает 2:1, например, находится в благоприятном диапазоне от 5:1 до 1:10, предпочтительно, от 3:1 до 1:5, более предпочтительно от 2:1 до 1:2. Благодаря указанным диапазонам и в зависимости от желаемой дозировки соединения формулы (I) общее количество ПАВ относительно массы всей композиции удается сохранять на относительно низком уровне, который может находиться в благоприятном диапазоне по крайней мере 0,5 мас.% при сохранении указанного выше соотношения с действующим соединением API.

ПАВ, особенно предпочтительные в качестве компонента (c), можно выбрать из группы, состоящей из анионных ПАВ, предпочтительно лаурилсульфата натрия; полиэтиленгликолей (ПЭГ), предпочтительно полиэтиленгликолей с молекулярной массой в диапазоне примерно от 2000 до 10000, более предпочтительно, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000; полисорбатов, предпочтительно Tween 20, Tween 80 или Span 80; эфиров жирных кислот, предпочтительно каприлатов пропиленгликоля, таких как Capmul PG-8, Capryol 90; эфиров глицерина и жирных кислот, предпочтительно олеатов и каприлатов глицерина (Capmul MCM); эфиров полиэтиленгликолей и жирных кислот, таких как Labrasol и Solutol; этоксилатов касторового масла (рицинолеата глицерина полиэтиленгликоля), таких как Cremophor EL и Cremophor RH40. Более предпочтительно ПАВ выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия; ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 или ПЭГ 8000, и предпочтительно ПЭГ 6000; Tween 20 или Tween 80; а также эфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот, наиболее предпочтительно лаурилсульфата натрия и ПЭГ 6000 и, в частности, лаурилсульфата натрия.

Кроме того, применение ПАВ, которое само по себе является твердым веществом, и ограничение количества ПАВ, даже если само по себе оно является жидким, обеспечивает определенное преимущество, связанное с получением полностью сухой и твердой фармацевтической композиции. В качестве подходящих твердых ПАВ, из числа упомянутых выше, можно указать лаурилсульфат натрия, твердые эфиры жирных кислот и т.п.

В предпочтительных вариантах осуществления твердой комбинации действующего соединения API, носителя и ПАВ по настоящему изобретению соединение формулы (I) и носитель связаны друг с другом так, что их невозможно отделить друг от друга. За счет этого можно повысить относительное содержание аморфной фазы API или даже можно получить и сохранить действующее вещество в аморфном состоянии в основном, предпочтительно, практически полностью или даже полностью, что не только благоприятствует растворению API, но, кроме того, может содействовать стабилизации соединения формулы (I). Кроме того, в вариантах осуществления, связанных с адсорбатом и твердой дисперсией, которые более подробно описаны ниже по тексту, способность к растворению, которой благоприятствует надлежащая и тесная ассоциация, может быть предпочтительно вызвана тем, что соединение (I) находится в композиции не в форме частиц (по крайней мере частиц крупного размера), не в форме осадка и/или не в кристаллической форме (по крайней мере в значительной степени).

Было обнаружено, что особенно эффективной и благоприятной ассоциации между соединением формулы (I) и носителем можно добиться путем получения комбинации компонентов (a) и (b) в форме твердого адсорбата, в котором действующее соединение адсорбировано на поверхности носителя. Еще более неожиданно было обнаружено, что растворение соединения формулы (I) значительно улучшается при применении комбинации упомянутого адсорбата с ПАВ, в частности по сравнению с значительно меньшей скоростью растворения, которая наблюдается, если соединение формулы (I) смешано с тем же

самым ПАВ, но при этом не адсорбировано на носителе.

Таким образом, носитель адсорбата (I) имеет внешнюю и/или внутреннюю поверхность, на которую может адсорбироваться соединение формулы (I). Если носитель изначально является пористым, что представляет собой предпочтительный выбор, поры носителя адсорбата, по крайней мере частично, заполнены соединением формулы (I) в результате процесса адсорбции. Кроме того, носитель адсорбата, применяемый согласно настоящему изобретению, может не менять, по крайней мере существенно, свою морфологию во время и после адсорбции соединения формулы (I), т.е. физическая форма и внешняя структура адсорбата соответствуют, по крайней мере в основном, физической форме и внешней структуре самого субстрата. Этот критерий указывает на то, что на внешней и/или внутренней поверхности субстрата сформирован тонкий, вплоть до монослоя, но, возможно, и большей толщины, слой API, что благоприятствует растворению действующего соединения. Кроме того, это может указывать на минимальное присутствие или отсутствие более крупных частиц, осадка и/или кристаллов действующего соединения, которые растворяются с большим трудом.

Желаемую пористость можно определить согласно DIN EN 623-2, где эта пористость предпочтительно составляет по крайней мере 20, 30, 40, 50 или 60%. Также предпочтительно пористость находится в диапазоне 10-70%, еще более предпочтительно 20-70%, еще более предпочтительно 30-70% или 40-70%. Термин "пористость" в настоящей заявке относится к пористости, связанной с открытыми порами, которую можно определить с помощью указанного выше способа. Открытые поры субстрата, как правило, должны быть доступны для растворителя, содержащего API, во время получения адсорбата.

Более предпочтительно, чтобы субстрат имел высокую площадь поверхности, измеренную способом BET. Специалист в данной области техники знает, что площадь поверхности по BET является "высокой" относительно площадей поверхности, измеренных способом BET, которые может иметь данный субстрат. Например, площадь поверхности BET составляет как минимум  $10 \text{ m}^2/\text{г}$ , предпочтительно как минимум  $50 \text{ m}^2/\text{г}$ , более предпочтительно как минимум  $250 \text{ m}^2/\text{г}$ . Определение площади поверхности субстрата способом BET может быть осуществлено по известным методикам, например, как описано в статье: J. Am. Chem. Soc. 60, 309 (1938). Кроме того, субстрат с площадью поверхности, определенной способом BET, может иметь указанную выше пористость. Снижение площади поверхности по BET после адсорбции по сравнению с площадью до абсорбции API может указывать на то, что поверхностный слой субстрата мог быть эффективно заполнен API и, следовательно, его пористость и удельная поверхность снизились на соответствующую величину. Полученный адсорбат можно исследовать, например, с помощью SEM (сканирующего электронного микроскопа) (при увеличении, например, от 100 до 10000 крат) или путем получения изображений на основе комбинационного рассеяния света.

Подходящий материал носителя адсорбата можно выбрать из мелкодисперсных и/или пористых неорганических оксидов, а также мелкодисперсных и/или пористых нерастворимых в воде полимеров. Вещества, которые могут применяться в качестве мелкодисперсных неорганических оксидов, можно выбрать из группы, состоящей из  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  и цеолита, предпочтительно неорганический оксид представляет собой мелкодисперсный  $\text{SiO}_2$ , более предпочтительно коллоидный или пирогенный диоксид кремния или пористый диоксид кремния. Коммерчески доступными примерами подходящих носителей являются Aerosil®90, 130, 150, 200 или 380, или Aerosil®OX50, EG 50 или TT600 (Evonic Degussa GmbH, Germany), или продукты серии Syloid, такие как Syloid 244 или Syloid AL-1 (Grace Davison, USA), пирогенные диоксиды кремния серии HDK, такие как HDK N20 (Wacker Chemie AG, Germany), могут применяться Porasil и Lichrosorpt. Предпочтительно могут применяться Aerosil®200 или Syloid 244, более предпочтительно может применяться Syloid AL-1. В качестве носителя из числа нерастворимых в воде полимеров можно упомянуть силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, например материал, который можно приобрести у JRS Pharma под торговым наименованием PROSOLV® SMCC.

Можно отрегулировать содержание API в адсорбате так, чтобы оно благоприятствовало как растворению, так и стабилизации. Например, подходящее количество соединения формулы (I) в адсорбате находится в диапазоне от примерно 2 до примерно 35 мас.%, предпочтительно, в диапазоне от примерно 3 до примерно 30 мас.%, более предпочтительно, в диапазоне от примерно 5 до примерно 25 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 10 до примерно 20 мас.% соответственно в % по массе от общей массы адсорбата.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, который предполагается применять индивидуально или в комбинации с другими вариантами осуществления, описанными в настоящей заявке, твердая фармацевтическая композиция включает соединение формулы (I), в т.ч. конкретно энзалутамид или ARN-509, в форме твердой дисперсии в полимере. Подходящий полимер для получения указанной твердой дисперсии можно выбрать из гидрофильных полимеров, предпочтительно, водорастворимых полимеров.

Предпочтительным полимером является такой полимер, который позволяет соединению формулы (I) находиться в твердой фармацевтической композиции в основном, практически полностью или наиболее предпочтительно полностью в аморфной форме и предпочтительно оставаться в такой форме в тече-

ние продолжительного времени. Соответственно твердая дисперсия может быть сформирована с применением как минимум одного полимера, выбранного из группы, состоящей из гидроксизтилцеллюлозы (HEC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропил метилцеллюлозы (HPMC), поливинилпирролидона (PVP), поливинилового спирта (PVA), полиакриловой кислоты (PAA), поли(этиленгликоля) (PEG, ПЭГ), поли(этиленоксида) (PEO), коповидона, ацетата сукцината гипромеллозы (HPMC-AS), полиакрилатов, гуммиарабика, ксантановой камеди, трагаканта, акации, каррагинана, гуаровой камеди, камеди плодов рожкового дерева, пектина, альгинатов и их смесей. Предпочтительно, указанный как минимум один полимер выбран из группы, состоящей из HPMC, HPC, PVP и PVA, и в частности, представляет собой HPMC или HPMC-AS.

Если указанный полимер выбран из подходящих гидрофильных производных целлюлозы и PVA, он может служить не только подходящим матричным полимером для твердой дисперсии, но в то же время может дополнительно действовать в качестве средства для улучшения смачиваемости.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления, выбирают такой полимер, который позволяет, чтобы соединение формулы (I) находилось в форме твердого раствора, и/или чтобы твердая дисперсия полимера и соединения формулы (I) являлась в основном гомогенной. Потенциальную способность водорастворимого полимера растворять соединение формулы (I) можно повысить путем усиления взаимодействия полимер-соединение и/или встраиванием соединения в полимер.

В твердой дисперсии соединения формулы (I) и полимера, подходящее массовое отношение соединения формулы (I) и как минимум одного полимера находится в диапазоне от примерно 5:1 до примерно 1:40, предпочтительно от примерно 4:1 до примерно 1:20, более предпочтительно от примерно 2:1 до примерно 1:10.

Для получения твердой дисперсии, предпочтительно, твердого раствора, желаемую минимальную долю соединения формулы (I) растворяют в растворителе или смеси растворителей, которые подходят для растворения соединения формулы (I), по крайней мере в один из моментов времени при получении указанной твердой дисперсии. После получения такого жидкого раствора и добавления полимера, растворитель(и) удаляют и смесь высушивают. Таким способом можно получить твердую дисперсию или твердый раствор в смысле, понимаемом под этими терминами в настоящем изобретении. "Желаемая минимальная доля соединения формулы (I)" означает, что по меньшей мере 80%, предпочтительно как минимум 90% и более предпочтительно как минимум 95% от количества применяемого соединения предпочтительно следует растворить в подходящем растворителе. Затем в растворителе(ях) следует диспергировать полимер. Предпочтительно при получении твердой дисперсии все применяемое соединение и весь полимер диспергируют полностью.

Если в предпочтительных вариантах осуществления твердую дисперсию смешивают с дополнительным эксципиентом, который предпочтительно представляет собой другое мелкодисперсное вещество, могут быть сформированы гранулы, в которых, по крайней мере частично, на этом мелкодисперсном веществе присутствуют твердая дисперсия или твердый раствор, образуя продукт для конечного применения или промежуточный продукт. Способ, подходящий для получения такого гранулята, может включать растворение API в растворителе, добавление полимера в подходящем растворителе, приведение в контакт полученной смеси упомянутых компонентов с дополнительным эксципиентом, например одним или несколькими наполнителями, гранулирование полученной смеси, необязательно дополнительное смешивание с другими эксципиентами, такими как дезинтегрирующие компоненты и, в заключение, удаление растворителя выпариванием и необязательно сушку.

Эксципиент, особенно подходящий для смешивания с твердой дисперсией, может быть выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полимеров; неорганических солей и силикатов металлов, например алюмосиликатов магния, например Neusilin®; сахаров и сахарных спиртов. Нерастворимые в воде полимеры можно выбрать из группы, состоящей из поперечно-сшитого поливинилпирролидона, поперечно-сшитого ацетата фталата целлюлозы, поперечно-сшитого ацетата сукцината гидроксипропил метил целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, сополимера полиэтилен/поливиниловый спирт, сополимера полиэтилен/поливинилпирролидон, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, крахмал гликолята натрия и поперечно-сшитого стиролдивинилбензола. Предпочтительно нерастворимый в воде полимер представляет собой крахмал или производное крахмала, нерастворимое в воде производное целлюлозы и микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®) и предпочтительный сахар представляет собой лактозу (моногидрат или безводную).

При надлежащем выборе указанный дополнительный эксципиент может также обеспечивать благоприятный эффект, дополнительно повышая смачиваемость всей композиции, например, в случае применения подходящих мелкодисперсных сахаров и сахарных спиртов, таких как лактоза, и/или подходящих мелкодисперсных неорганических веществ, например Neusilin®.

Как и в других вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция, в которой применяется описанная выше твердая дисперсия, также содержит соединение формулы (I), в основном в аморфной форме, предпочтительно практически полностью в аморфной форме, и композиция не содержит значительных количеств, предпочтительно не содержит заметных или измеримых количеств кри-

сталлической фракции соединения формулы (I), например, по данным дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD). В качестве другого подходящего способа определения, находится ли соединение формулы (I) в аморфной форме в твердой дисперсии, можно применять DSC, причем отсутствие заметного пика плавления может служить признаком наличия лишь незначительной доли кристаллической формы (обычно <2%) соединения.

Кроме того, что благоприятствует растворимости, соединение 1 присутствует в твердой дисперсии не в форме частиц и/или не в форме осадка. Наличие (или отсутствие) частиц или осадка соединения формулы (I) можно оценить любым подходящим способом, который известен специалистам в данной области техники, например, получением изображений на основе комбинационного рассеяния света, электронно-микроскопическими наблюдениями (например, сканирующей электронной микроскопией, SEM) и т.п.

Исходя из места энзалутамида в классификации BCS (биофармацевтической системы классификации), растворение является ключевым фактором для его биодоступности. С другой стороны, исходя из физиологически обоснованной фармакокинетической модели (PBPK), можно прийти к выводу, что способность растворяться из дозированной формы за короткие промежутки времени не оказывает значительного влияния на биодоступность энзалутамида. Модель PBPK построена на основе опубликованных данных *in vivo* ("NDA 203415 Review Xtandi™ -Enzalutamide, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutic Review(s), FDA") и растворимости в среде FASSIF с помощью программы GastroPlus™ 8,0 (Simulations Plus, Inc.). С применением разработанной модели, был вычислен временной профиль концентрации энзалутамида в плазме после приема одной дозы энзалутамида для Xtandi и композиций примеров 5, 6 и 13 (см. фиг. 6).

Указанная модель подтверждает осаждение Xtandi *in vivo* и постепенное растворение *in vivo* образцов примеров 5, 6 и 13. Различия в скорости и количестве абсорбированного энзалутамида из препарата Xtandi и составов других примеров не являются терапевтически значимыми, при отношениях Сmax и AUC выше 80%. Исходя из вычислений на основе упомянутой модели, пороговая растворимость для достижения биодоступности, сравнимой с биодоступностью Xtandi, была определена на уровне растворения NLT 35% дозы энзалутамида в 500 мл среды FASSIF с pH 6,5 в течение 45 мин.

Настоящее изобретение неожиданно дало возможность улучшить растворимость соединения формулы (I) в биологической среде по результатам тестирования с использованием имитации желудочного или кишечного сока. Таким образом, при применении твердой фармацевтической композиции по настоящему изобретению может достигаться желаемая минимальная доля растворения соединения формулы (I) не менее (NLT) 35%, более предпочтительно, NLT 40% или еще более высокие значения, при исследовании фармацевтической композиции в teste на растворение в имитации кишечного сока натощак (FaSSIF) с pH 6,5 в течение 45 мин и 100 об/мин в аппарате 2 USP (способ с использованием лопастной мешалки).

Предпочтительно твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает вещество, способное ингибиривать осаждение соединения формулы (I). Более предпочтительно ПАВ и/или полимер выбирают таким образом, чтобы они действовали также в качестве веществ, способных ингибировать осаждение соединения формулы (I). Определить, обладает ли вещество такой способностью, можно при выборе вещества с помощью простого стандартного теста перед включением его в состав конечной композиции. С этой целью получают насыщенный раствор желаемого соединения формулы (I) (например, 12 мг энзалутамида) путем полного растворения в подходящем растворителе ограниченного объема (например, 0,27 мл Tween 80) совместно с подходящим количеством выбранного тестируемого вещества. Затем этот раствор вводят в больший объем среды, которая позволяет адекватно установить разницу между различными тестируемыми веществами при физиологических значениях pH (например, при pH 6,8 фосфатного буфера). Количество среды выбирают таким образом, чтобы оно соответствовало растворению полной дозы соединения формулы (I) в физиологическом объеме примерно 250 мл. Например, 12 мг энзалутамида на первом этапе растворяют в 0,27 мл Tween 80 с образованием насыщенного раствора. К этому раствору добавляют 0,15 мг тестируемого вещества (гидроксипропилметилцеллюлозы). Затем полученный раствор вводят в 15 фосфатного буфера с pH 6,8, что соответствует растворению примерно 200 мг энзалутамида в 250 мл среды. Это введение раствора соответствует нулевому моменту времени и, отсчитывая от него, определяют концентрации вещества, еще остающегося в растворе, повторяя эти измерения в различные моменты времени от 10 до 360 мин. Зависящее от времени уменьшение концентрации в фосфатном буфере при pH 6,8 характеризует осаждение соединения. Наилучшая способность подавлять осаждение устанавливается для тех тестируемых соединений или растворителей, которые обеспечивают наибольшие концентрации соединения формулы (I) в тестовой среде в различные моменты времени.

С учетом этого дополнительного элемента изобретения, появляется возможность того, чтобы соединение формулы (I), а именно энзалутамид или ARN-509, после растворения оставалось в растворенном виде, не осаждаясь или осаждаясь незначительно. Вещество, способное ингибировать осаждение соединения формулы (I), можно выбрать из подходящих полимеров, особенно гидрофильных и водорас-

творимых полимеров. Более предпочтительно ингибирование осаждения может осуществляться параллельно, если для включения в состав композиции выбраны подходящие ПАВ и/или полимеры, ингибирующие осаждение, такие как HPMC, HPC, PVA, PVP или PEG. Особенно предпочтительное ингибирирование осаждения, как было обнаружено, достигается за счет применения комбинации действующего соединения API с ПАВ и гидрофильным водорастворимым полимером, например, HPMC, которая позволяет значительно улучшить стабильность раствора по сравнению с применением только соответствующего ПАВ.

Стабильность композиций по настоящему изобретению особенно хорошо гарантируется применением твердых составов, в которых ни один ингредиент не присутствует в жидкой форме. Это значительно ослабляет контакт между частицами различных ингредиентов, приводя к уменьшению вероятности реакций, которые вызовут разрушение действующего ингредиента. Таким образом, предпочтительно все компоненты (а)-(с) и более предпочтительно все неактивные ингредиенты в исходном состоянии являются твердыми материалами.

Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать один или несколько других фармацевтических эксципиентов. Подходящие эксципиенты, отличающиеся от уже описанных, или дополнительные количества уже описанных веществ, придающих указанные выше полезные функции, но дополнительно демонстрирующие одну или несколько дополнительных функций, могут быть выбраны из группы, состоящей из типовых наполнителей, дезинтегрирующих средств, связывающих компонентов, смазывающих компонентов, веществ, улучшающих скольжение, пленкообразующих агентов и покрывающих материалов, подсластителей, вкусоароматических агентов, пластификаторов и красителей, например, пигментов. Также могут применяться другие эксципиенты, известные в области фармацевтических композиций.

Наполнители, если они применяются в композиции (необязательно в дополнение к уже описанным функциям), могут быть выбраны из группы, состоящей из крахмалов различных сортов, например, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, рисового крахмала, пшеничного крахмала, прежелатинизированного крахмала, полностью прежелатинизированного крахмала;

производных целлюлозы, таких как микрокристаллическая целлюлоза или силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза; сахарных спиртов, таких как маннит, эритрит, сорбит, ксилит; моносахаридов, например глюкозы; олигосахаридов, например, сахарозы и лактозы, например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, лактозы, высушенной распылительной сушкой или безводной лактозы; солей кальция, например, гидрофосфата кальция, особенно предпочтительно, наполнители выбраны из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, лактозы, высушенной распылительной сушкой, и безводной лактозы.

Дезинтегрирующие средства, если они применяются в композиции по настоящему изобретению (необязательно в дополнение к уже описанным функциям), могут быть выбраны из группы, состоящей из кальций кармеллозы, натрий карбоксиметилкрахмала, натрий кросскармелозы (соли натрия и карбоксиметилового эфира целлюлозы, поперечно сшитой), крахмала, модифицированного крахмала, например прежелатинизированного крахмала, производных крахмала, таких как натрий крахмал гликолята, поперечно-сшитого поливинилпирролидона (кросповидона) и гидроксипропилцеллюлозы с невысокой степенью замещения, а также средств, способствующих дезинтеграции, таких как алюмометасиликат магния, и ионообменных смол, таких как полакрилин калия; особенно предпочтительно, дезинтегрирующие средства выбраны из группы, состоящей из натрий крахмал гликолята, натрийкроскармелозы и кросповидона.

Смазывающие средства, если они применяются в композиции по настоящему изобретению, могут быть выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, талька, глицерил бенгена, стеарилфумарат натрия и стеарата магния; особенно предпочтительно смазывающее средство представляет собой стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

Связующие средства, если они применяются в композиции по настоящему изобретению (необязательно в дополнение к уже описанным функциям), могут быть выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона (повидона), поливинилового спирта, сополимеров винилпирролидона с другими виниловыми соединениями (коповидона), гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, порошкообразного гуммиарабика, желатина, гуаровой камеди, карбомеров, таких как карбопол, полиметакрилатов и прежелатинизированного крахмала.

Разбавители, если они применяются в композиции по настоящему изобретению, соответствуют перечисленным выше наполнителям.

Средства для скольжения, если они применяются в композициях по настоящему изобретению, могут быть выбраны из группы, состоящей из коллоидного оксида кремния, гидрофобного коллоидного оксида кремния и трисиликата магния, такого как тальк; особенно предпочтительно средства для скольжения выбраны из группы, состоящей из коллоидного оксида кремния и гидрофобного коллоидного оксида кремния.

Подходящие подсластители могут быть выбраны из группы, состоящей из аспартама, сахарина натрия, глициризината дикалия, аспартама, стевии, тауматина и т.п.

Предпочтительно, если они присутствуют в композиции по настоящему изобретению (необязательно в дополнение к уже описанным функциям), дополнительно применяемыми эксципиентами являются микрокристаллическая целлюлоза, силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза, безводная лактоза, моногидрат лактозы, лактоза, высушенная распылительной сушкой, натрийкросскармелоза, натрия крахмал гликолят, гидроксипропилцеллюлоза с невысокой степенью замещения, кросповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

Подходящие пленкообразующие агенты и покрывающие материалы, если они применяются в композиции по настоящему изобретению, например, для получения пленочных покрытий на API-содержащих таблетках, могут включать, не ограничиваясь перечисленным, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу, HPMC), гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметил целлюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметил целлюлозы, шеллак, жидкую глюкозу, гидроксиэтил целлюлозу, поливинилпирролидон, сopolимеры винилпирролидона и винилацетата, например Kollidon® VA64 BASF, сopolимеры эфиров акриловой и/или метакриловой кислоты с триметиламмонийметилакрилатом, сopolимеры диметиламинометакриловой кислоты и нейтральных эфиров метакриловой кислоты, полимеры метакриловой кислоты или эфиров метакриловой кислоты, сopolимеры этилового эфира акриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты, а также сopolимеры акриловой кислоты и метилового эфира акриловой кислоты.

Пластификаторы, если они применяются в композициях по настоящему изобретению, могут включать, не ограничиваясь этим, полиэтиленгликоль, диэтилфталат и глицерин. Предпочтение отдается полиэтиленгликолю.

Подходящие красители, если они применяются в композиции по настоящему изобретению, могут включать, не ограничиваясь этим, пигменты, неорганические пигменты, FD&C красный № 3, FD&C красный № 20, FD&C желтый № 6, FD&C синий № 2, D&C зеленый № 5, D&C оранжевый № 5, D&C красный № 8, карамель, оксид железа (III), желтый оксид железа (III) и диоксид титана.

В частности, особенно предпочтительной характеристикой, которой можно добиться с помощью твердых фармацевтических композиций по настоящему изобретению, является компактность размеров фармацевтических препаратов. Соответственно применяя настоящее изобретение, можно добиться того, чтобы предпочтительно вся рекомендованная дневная доза энзалутамида (160 мг) могла быть включена в одну единицу дозированной формы или в несколько единиц дозированной формы, которые позволяют ввести желаемую или рекомендованную дневную дозу, например, с помощью 4-х единиц дозированной формы по 40 мг в каждой в течение дня. Для реализации этой цели согласно особенно предпочтительному варианту осуществления изобретения, как было обнаружено, можно выбрать эксципиенты, выполняющие несколько функций одновременно, за счет чего достигается максимально возможное решение упомянутых выше проблем и использование функций эксципиентов.

При использовании препарата Xtandi для получения полной дневной дозы энзалутамида (160 мг) пациент принимает четыре мягкие желатиновые капсулы, каждая объемом примерно 1,3 см<sup>3</sup>. В случае композиций по настоящему изобретению, можно уменьшить объем каждой единицы дозированной формы (40 мг энзалутамида) до 0,6 см<sup>3</sup> или менее, и даже до 0,17 см<sup>3</sup> или менее, и эти композиции по-прежнему соответствуют желаемым критериям растворимости. Последние из указанных значений соответствуют более чем 7-кратному улучшению по сравнению с имеющимися на рынке составами, и это делает возможным включение максимальной рекомендованной дневной дозы энзалутамида (160 мг) в одну таблетку с массой всего 680 мг.

Таким образом, твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в качестве преимущества над соединениями известного уровня техники обеспечивает высокое содержание лекарственного средства. Предпочтительно количество соединения формулы (I) относительно общей массы композиции превышает 5%, более предпочтительно превышает 10%, еще более предпочтительно превышает 15%.

Еще более предпочтительно благодаря приемлемой или даже хорошей стабильности, которая достигается для твердых фармацевтических композиций по настоящему изобретению, появляется возможность того, чтобы антиоксиданты, которые требовалось включать в состав имеющегося на рынке продукта Xtandi, применялись в относительно небольших количествах, или чтобы композиция по настоящему изобретению даже не содержала антиоксидантов, предпочтительно не содержала искусственных антиоксидантов и, в том числе, таких антиоксидантов, как бутилированный гидроксианизол (BNA) и бутилированный гидрокситолуол (BHT).

Что касается подходящих дозированных форм, твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению имеет форму капсулы или таблетки, предпочтительно капсулы или таблетки с пленочным покрытием. Например, капсула, например желатиновая капсула может быть заполнена гранулятом, сформированным из твердой дисперсии или адсорбата, которые описаны выше, или таблетка может быть спрессована из такого гранулята и, необязательно, дополнительно покрыта пленкой, соответственно и необязательно с применением традиционных эксципиентов, подходящих для подобных способов.

Твердые фармацевтические композиции по настоящему изобретению применимы в медицинских способах лечения, конкретно в лечении рака простаты и, в частности, в лечении пациентов мужского

пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты.

Кроме того, согласно другому аспекту настоящего изобретения было обнаружено, что твердые композиции или составы соединений формулы (I), а именно энзалутамида и ARN-509, можно получать простым и надежным способом, который допускает применение обычных фармацевтических методик при относительно низкой себестоимости.

Согласно этим другим аспектам способ получения может просто включать одну или несколько стадий смешивания указанного соединения формулы (I), носителя и указанного ПАВ.

Конкретно, способ получения твердого препарата соединения формулы (I), в т.ч. энзалутамида и ARN-509, может включать стадии:

а) получение раствора соединения формулы (I) в растворителе или смеси растворителей, растворяющих указанное соединение, предпочтительно с применением галогенированных алканов, в т.ч. дихлорметана или хлороформа;

б) смешивание раствора, полученного на стадии а), с твердым носителем адсорбата, предпочтительно включая добавление другого второго растворителя, имеющего более низкую полярность по сравнению с растворителем, использованным на стадии а), более предпочтительно добавление алкана;

с) высушивание смеси, полученной на стадии б), с получением твердого адсорбата указанного соединения формулы (I), которое адсорбировано на поверхности указанного твердого носителя адсорбата; и

д) необязательно, осуществление стадий дополнительной обработки, выбранных из гранулирования, прессования, таблетирования, пеллетирования и инкапсулирования, нанесения покрытия, предпочтительно с применением дополнительных эксципиентов по необходимости,

где указанное ПАВ добавляют на любой из стадий а)-д); или

а') получение раствора соединения формулы (I) в растворителе или смеси растворителей, растворяющих указанное соединение, и добавление полимера для получения раствора или дисперсии, дополнительно содержащей полимер в качестве носителя, где предпочтительно, растворитель, применяемый на стадии а'), выбран из группы, состоящей из кетонов и спиртов, и более предпочтительно представляет собой ацетон;

б') необязательно, смешивание раствора или дисперсии, полученной на стадии а'), с одним или несколькими дополнительными эксципиентами,

с) высушивание смеси, полученной на стадии а') или б'), с получением композиции, включающей твердую дисперсию или твердый раствор указанного соединения формулы (I) в указанном полимере; и

д) необязательно, осуществление стадий дополнительной обработки, выбранных из гранулирования, прессования, таблетирования, пеллетирования и инкапсулирования, нанесения покрытия, предпочтительно с применением дополнительных эксципиентов по необходимости,

где указанное ПАВ добавляют на любой из стадий а')-д).

Стадия высушивания с), как уже указывалось выше, служит для выпаривания растворителя(ей) и ее можно осуществлять любым из таких способов, как вакуумное высушивание, выпаривание на роторном испарителе (предпочтительно в вакууме), лиофильная сушка (лиофилизация), сушка в кипящем слое, распылительная сушка, сушка на лотках, микроволновая сушка, а также другими способами, приводящими к выпариванию растворителя, соответственно выпаривание растворителя на данной стадии высушивания предпочтительно осуществляют с относительно низкой скоростью.

Подходящий растворитель для осуществления любой из стадий а), а'), б) или б') можно выбрать в соответствии с конкретными обстоятельствами. Предпочтительно стадии смешивания а) и б) включают полное растворение соединения формулы (I) в одном или нескольких первых растворителях, предпочтительно галогенированных алканах, в частности дихлорметане или хлороформе, затем (необязательно, но предпочтительно) добавление твердого носителя адсорбата и затем (необязательно) добавление другого второго растворителя, имеющего более низкую полярность, чем первый растворитель, предпочтительно алкана, в т.ч. н-гексана. Для стадии а') при получении твердой дисперсии/твердого раствора подходящий растворитель можно выбрать из группы, состоящей из кетонов и спиртов, и предпочтительно он является ацетоном.

Кроме того, на подходящих стадиях можно дополнительно осуществить добавление необходимых веществ и/или эксципиентов, которые подробно описаны выше.

Твердые дозированные формы для перорального введения по настоящему изобретению предпочтительно являются прессованными или не прессованными дозированными формами. Предпочтительно пероральные твердые дозированные формы по настоящему изобретению представляют собой гранулят, капсулы, например капсулы, заполненные гранулами, саше, шарики, драже, лекарственные леденцы, пастилки или таблетки, например таблетки без покрытия, таблетки с покрытием, шипучие таблетки, растворимые таблетки, диспергируемые таблетки или экструдат. Более предпочтительно, дозированные формы представляют собой капсулы, заполненные API-содержащим гранулятом, или

прессованные дозированные формы, например таблетки. Таблетки можно получать прессованием одинаковых объемов частиц или агрегатов частиц, или гранулятов, предпочтительно полученных различными способами гранулирования. Наиболее предпочтительно фармацевтическая композиция пред-

ставляет собой таблетку с немедленным высвобождением. Также наиболее предпочтительно соединение формулы (I), а именно, энзалутамида и ARN-509, присутствует в полученной фармацевтической композиции в чистой аморфной форме.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показано сравнение растворения энзалутамида из препарата Xtandi (Сравнительный пример 1) и композиций примеров 5, 6 и 13;

На фиг. 2 показано сравнение растворение энзалутамида из препаратов сравнительных примеров 3-6;

На фиг. 3 показано сравнение растворения энзалутамида из препаратов примеров 3 и 4, и сравнительного примера 8;

На фиг. 4 показано сравнение растворения энзалутамида из препаратов примера 13 и сравнительного примера 9;

На фиг. 5А-5С показаны рентгеновские дифрактограммы, которые демонстрируют наличие полностью аморфного энзалутамида в адсорбате (пример 1а; фиг. 5А), твердой дисперсии энзалутамида (сравнительный пример 9; фиг. 5В) и ARN-509 в адсорбате (пример 10; фиг. 5С);

На фиг. 6 показаны расчетные временные профили концентраций энзалутамида в плазме после приема одной дозы энзалутамида для препарата Xtandi (сравнительный пример 1) и препаратов примеров 5, 6 и 13.

#### **Примеры**

После описания методик исследования растворимости и методик исследования стабильности будет приведено описание экспериментов, примеров и сравнительных примеров.

#### **Исследование высвобождения лекарственного вещества**

Для оценки биодоступности полученных препаратов, производилось измерение растворимости API в среде FaSSIF (составе, имитирующем кишечный сок натощак) с pH 6,5. Эта среда содержит соли желчных кислот которые имитируют условия в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, *in vitro* исследование растворимости в FaSSIF применимо для предсказания биодоступности. Растворимость полученных образцов сравнивали с Xtandi и/или API (энзалутамидом). Было установлено, что пороговое значение приемлемой растворимости, которое обеспечивает требуемый уровень биодоступности, составляет NLT 35% исходной дозы при растворении в FaSSIF pH 6,5 в течение 45 мин. Использовалось устройство 2 USP (способ с лопастной мешалкой) при 100 об/мин и объеме растворяющей среды 500 мл.

#### **Исследование стабильности**

За образованием продуктов разрушения энзалутамида наблюдали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием следующей методики проведения хроматографии:

Составы растворяли в смеси 50% мас./мас. ацетонитрила и воды, до достижения концентрации энзалутамида примерно 0,4 мг/мл. Образцы растворов вводили в систему ВЭЖХ, снаженную колонкой BEH Shield RP18 (частицы 1,7 мкм), осуществляя элюирование градиентом из двух компонентов. Подвижная фаза А состояла из 0,05% трифтормукусной кислоты в воде, и подвижная фаза В состояла из 0,05% трифтормукусной кислоты в ацетонитриле. Элюирование градиентом проводили по следующей программе: подвижная фаза А(%) / время (мин): 80%/0 мин; 20%/5 мин; 80%/5,5 мин. Детектор был настроен на длину волн 270 нм и количественное определение примесей относительно внешнего стандарта энзалутамида осуществлялось без применения коэффициентов чувствительности.

Стабильность составов исследовали при действии повышенных температур (50°C, относительная влажность 30%) в открытом стеклянном сосуде в течение 14 дней. После хранения в указанных условиях, составы подвергали анализу и определяли количества продуктов распада с помощью ВЭЖХ. Степень распада определяли путем вычитания общего количества продуктов распада для образца, не подвергавшегося хранению в жестких условиях (контрольного), из общего количества продуктов распада образца, находившегося в жестких условиях.

Сравнительные примеры 1 и 2: Современные рыночные продукты, содержащие и не содержащие антиоксиданты

Присутствующий на рынке в настоящее время продукт Xtandi (сравнительный пример 1) представляет собой насыщенный раствор энзалутамида в ПАВ каприлокапроил полиоксилипидах (Labrasol®) с добавкой антиоксидантов (BHA и BHT), помещенный в мягкие желатиновые капсулы.

Растворение энзалутамида из препарата Xtandi показано на фиг. 1. На диаграмме присутствует временной лаг примерно 5-10 мин, необходимый для разрушения мягкой желатиновой капсулы. Концентрация энзалутамида достоверно понижается в моменты времени >15 мин из-за осаждения.

Ключевые характеристики препаратов сравнительных примеров 1 и 2 суммированы в табл. 1.

Препарат сравнительного примера 1 характеризуется быстрым растворением и хорошей стабильностью, однако эти показатели достигаются ценой крупного размера единицы дозированной формы и высокого содержания ингредиентов, которые увеличивают бионагрузку на организм пациентов (поверхностно-активные молекулы, антиоксиданты). Добавление антиоксидантов является необходимым, поскольку раствор энзалутамида в Labrasol® без таких добавок (Сравнительный пример 2) является очень нестабильным.

Таблица 1. Характеристики составов сравнительных примеров 1 и 2

Сравни- тельный пример:	% растворен- ного API в течение 45 мин в FaSSIF при рН 6,5	Увеличение (в %) содержания продуктов разрушения в течение 14 дней при 50°C/30% отн. влажн.	Объем единицы дозирован- ной формы (см <sup>3</sup> )	Поверхност- но-активный ингредиент на 40 мг API (мг)	Содержит антиокси- данты
1) Xtandi	59,3	Не увеличива- ется	1,3	900	ДА
2) Энзалу- тамид в Labrasol	Ожидается такой же, как для Xtandi	14,55	1,3	900	НЕТ

Сравнительный пример 3: Кристаллический энзалутамид в типовом составе с наполнителем

В качестве альтернативы жидкому составу Xtandi (Сравнительный пример 1) получали полностью твердый состав, включающий кристаллический энзалутамид и лактозу в соотношении 1:20 (см. приведенную ниже таблицу). Этот состав характеризовался медленным растворением по сравнению с Xtandi, что можно видеть при сравнении фиг. 2 и 1. Лишь 3,6% от полной дозы API растворилось в течение 45 минут в 500 мл FaSSIF при рН 6,5.

Сравнительный пример 4: Кристаллический энзалутамид с ПАВ

Получали полностью твердый состав, включающий кристаллический энзалутамид и лаурилсульфат натрия (SLS) в соотношении 1:5 (см. приведенную ниже таблицу). Этот состав характеризовался медленным растворением по сравнению с Xtandi, что можно видеть при сравнении фиг. 2 и 1. Лишь 8,6% от полной дозы API растворилось в течение 45 мин в 500 мл FaSSIF при рН 6,5.

Сравнительные примеры 5 и 6: Кристаллический энзалутамид с уменьшенным размером частиц с добавлением стабилизаторов супспензии

Сравнительные примеры 5 и 6 иллюстрируют недостаточное улучшение растворимости энзалутамида, несмотря на уменьшение размеров частиц за счет мокрого помола в присутствии стабилизатора супспензии. Ингредиенты показаны в приведенной ниже таблице. В качестве стабилизатора супспензии в сравнительном примере 5 применялось ПАВ, а в сравнительном примере 6 применялся полимер. К полученной супспензии добавляли сахарозу, затем ее подвергали лиофильной сушке и помещали в капсулы. Наносупспензии получали следующим образом. Стабилизатор растворяли в воде, добавляли энзалутамид (с размером частиц d05=35 мкм), супспендировали до гомогенного состояния в растворе и помещали в полученную супспензию шарики для измельчения из оксида циркония. Обе супспензии измельчали на планетарной шаровой мельнице при 500 об/мин в течение 3 ч. Полученные наносупспензии исследовали способом дифракции лазерного излучения. Определяли, что медианный размер частиц (d05) равен 0,37 мкм для сравнительного примера 5 и 0,12 мкм для сравнительного примера 6, что, как считается, приближается к практически достижимому пределу для мокрого помола.

Таблица. Состав композиций сравнительных примеров 3-6

Ингреди- ент	Функция	Ср. пример 3 мг/ед	Ср. пример 4 мг/ед	Ср. пример 5 мг/ед	Ср. пример 6 мг/ед
Энзалу- тамид	действ. ингредиент	40,00	40,00	40,00	40,00
Лактоза	наполнитель	760,00	-	-	-
Сахароза	наполнитель	-	-	120,00	120,00
Лаурил- сульфат натрия	ПАВ	-	200,00	20,00	-
НРМС	полимер	-	-	-	20,00
Всего		800,00	240,00	180,00	180,00

Уменьшение размера частиц заметно улучшает растворение, что видно из следующей таблицы

Пример	растворение API (в %) в течение 45 мин в FaSSIF при pH 6,5
Сравнительный пример 3	3,6
Сравнительный пример 4	8,6
Сравнительный пример 5	7,8
Сравнительный пример 6	9,5

На фиг. 2 приведены результаты растворения энзалутамида из составов сравнительных примеров 3, 4, 5 и 6. Состав сравнительного примера 3 являлся смесью лактозы и кристаллического энзалутамида с размером частиц d05 менее 40 мкм. Состав сравнительного примера 4 являлся смесью API из сравнительного примера 3 и лаурилсульфата натрия. Составы сравнительных примеров 5 и 6 включали энзалутамид с размером частиц d05, уменьшенным примерно до 0,1 мкм, что приближается к практическому пределу для мокрого помола API. Кроме того, составы сравнительных примеров 5 и 6 содержали ПАВ и полимер, соответственно, что гарантирует стабилизацию суспензии тонкоизмельченных частиц API.

Из данных по растворению, представленных на фиг. 2, очевидно, что имеет место прирост растворимости для составов, содержащих тонкоизмельченный API, и составов, содержащих значительные количества ПАВ. Тем не менее, все три состава с улучшенной растворимостью (справочные примеры 4, 5 и 6) не удовлетворяют критерию растворимости (NLT 35% в среде, аналогичной биологической), будучи меньше указанного значения примерно в 4 раза, хотя они и содержат ПАВ и ингибиторы осаждения. Из этих результатов становится очевидно, что уменьшение размеров частиц кристаллического API до практического предела применяющегося в промышленности способа мокрого помола не позволяет добиться достаточного улучшения растворимости, даже несмотря на применение в комбинации с ПАВ или полимером, которые играют роль стабилизатора суспензии и/или ингибитора осаждения.

#### Сравнительный пример 7: ARN-509

40,00 мг ARN-509 помещали в твердую желатиновую капсулу. 12,2% указанной дозы растворилось в течение 45 мин в 500 мл FaSSIF при pH 6,5.

#### Пример 1а. Методика получения 10% адсорбата энзалутамида на диокside кремния Syloid

1 г энзалутамида растворяли в 25 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 10 г высушенного пористого диоксида кремния Syloid AL1 (который в исходном состоянии имел удельную площадь поверхности по BET 750 м<sup>2</sup>/г) и перемешивали. К раствору медленно добавляли 100 мл н-гексана и перемешивали. Растворители медленно удаляли при пониженном давлении в течение одного часа. Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

#### Пример 1б. Методика получения 5% адсорбата энзалутамида на диокside кремния Syloid

0,5 г энзалутамида растворяли в 25 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 10 г высушенного пористого диоксида кремния Syloid AL1 и перемешивали. К раствору медленно добавляли 100 мл н-гексана и перемешивали. Растворители медленно удаляли при пониженном давлении в течение одного часа. Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

#### Пример 1с. Методика получения 20% адсорбата энзалутамида на диокside кремния Syloid

2 г энзалутамида растворяли в 25 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 10 г высушенного пористого диоксида кремния Syloid AL1 и перемешивали. К раствору медленно добавляли 100 мл н-гексана и перемешивали. Растворители медленно удаляли при пониженном давлении в течение одного часа. Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

#### Пример 1д. Методика получения 10% адсорбата энзалутамида на алюмосиликате магния Neusilin

1 г энзалутамида растворяли в 25 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 10 г высушенного алюмосиликата магния Neusilin и перемешивали. К раствору медленно добавляли 100 мл н-гексана и перемешивали. Растворители медленно удаляли при пониженном давлении в течение одного часа. Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

#### Пример 2а. Методика получения 10% адсорбата ARN-509 на диокside кремния Syloid

1 г ARN-509 растворяли в 25 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 10 г высушенного пористого диоксида кремния Syloid AL1 и перемешивали. К раствору медленно добавляли 100 мл н-гексана и перемешивали. Растворители медленно удаляли при пониженном давлении в течение одного часа. Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

#### Пример 2б. Методика получения 10% адсорбата ARN-509 на алюмосиликате магния Neusilin

1 г ARN-509 растворяли в 25 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 10 г высушенного алюмосиликата магния Neusilin и перемешивали. К раствору медленно добавляли 100 мл н-гексана и перемешивали. Растворители медленно удаляли при пониженном давлении в течение одного часа. Остаток растворителей удаляли при 50°C и давлении 10 мбар в течение 8 ч.

Примеры 3 и 4 и сравнительный пример 8: Готовые дозированные формы, включающие адсорбат энзалутамида и ПАВ

Получали различные композиции, состав которых показан ниже в перечне ингредиентов, содержа-

щие 5% адсорбат энзалутамида, полученный по методике примера 1b, в комбинации с различными ингредиентами, которые улучшают смачивание: лактозой в качестве гидрофильного вещества и/или SLS (лаурилсульфатом натрия) в качестве поверхностно-активного вещества (твердое ПАВ).

Образцы получали смешиванием адсорбата энзалутамида, лактозы и/или SLS с помощью ступки и пестика. Полученный гранулят помещали в твердые желатиновые капсулы или прессовали в таблетки, в количестве, соответствующем содержанию энзалутамида 40 мг на одну капсулу/таблетку.

Таблица: Состав композиций примеров 3 и 4, и сравнительного примера 8

Ингредиент	Функция	Пример 3 мг/ед	Пример 4 мг/ед	Сравнительный пример 8 мг/ед
Адсорбат энзалутамида (5%)	Действующий ингредиент	800,00	800,00	800,00
Лактоза	Наполнитель	-	100,00	200,00
Лаурилсульфат натрия	ПАВ	200,00	100,00	-
Всего		1000,00	1000,00	1000,00

Результаты показаны в таблице ниже и на фиг. 3. Все образцы продемонстрировали приемлемую стабильность. Применение адсорбатов (примеры 3 и 4) достоверно повысило растворимость в несколько раз по сравнению с образцами сравнительных примеров 3-6. Применение ПАВ (SLS) привело к повышению растворимости по сравнению с применением гидрофильного вещества (лактозы), хотя оба вещества улучшали смачивание. Образцы, содержащие ПАВ, соответствовали пороговому критерию растворимости NLT 35% в течение 45 мин.

Пример	% растворения в течение 45 мин в FASSIF при pH 6,5	Объем единицы дозированной формы (см <sup>3</sup> )	Поверхностно- активный ингредиент на 40 мг API (мг)	Содержит антиоксиданты
Пример 3	54,3	0,75	200	НЕТ
Пример 4	42,7	0,75	100	НЕТ
Сравнительный пример 8	26,4	0,75	0	НЕТ

Примеры 5 и 6: Готовые дозированные формы, включающие адсорбат энзалутамида и ПАВ

Получали различные композиции с 20% адсорбатом энзалутамида, полученным по методике примера 1c, в комбинации с различными поверхностно-активными молекулами и полимерами, которые представляли собой лаурилсульфат натрия (SLS) и полиэтиленгликоль 6000 (ПЭГ 6000).

Образцы получали смешиванием адсорбата энзалутамида с другими ингредиентами с помощью ступки и пестика. Полученный гранулят помещали в твердые желатиновые капсулы или прессовали в таблетки, в количестве, соответствующем содержанию энзалутамида 40 мг на одну капсулу/таблетку.

Ингредиент	Функция	Пример 5 мг/ед	Пример 6 мг/ед
20% адсорбат энзалутамида	Действующий ингредиент	200,00	200,00
SLS	ПАВ	20,00	-
ПЭГ 6000	ПАВ	-	40,00
Ac-Di-Sol	Дезинтегрирующее средство	11,00	-
Стеарат магния	Смазывающее средство	1,10	-
Всего		232,10	240,00

Все образцы продемонстрировали приемлемую стабильность. Применение адсорбата с высокой концентрацией API (20%) обеспечило приемлемую растворимость по сравнению с Xtandi (см. фиг. 1), даже несмотря на то, что количество ПАВ было снижено всего до 20,00 мг на одну дозу энзалутамида (40,00 мг). Это означает 44-кратное улучшение по сравнению с Xtandi. При таком низком содержании, установленный согласно текущим рекомендациям ПГ предел дневного потребления SLS (51,7 мг) не превышен при приеме одной (40,00 мг) или двух (80,00) доз энзалутамида, и незначительно превышен для максимальной рекомендованной дневной дозы энзалутамида (160,00 мг). Установленный в настоящее время согласно ПГ предел дневного потребления ПЭГ 6000 (375 мг) для препарата примера 6 не превышен даже для максимальной рекомендованной дневной дозы энзалутамида. Кроме того, все образ-

цы демонстрируют заметное уменьшение размера дозированной формы. Объем дозированной формы 0,17 см<sup>3</sup> означает 7-кратное улучшение по сравнению с Xtandi и делает возможным включение максимальной рекомендованной дневной дозы энзалутамида (160,00 мг) в состав одной таблетки с массой всего 680 мг.

Пример	% растворения в течение 45 мин в FaSSIF при pH 6,5	Объем единицы дозированной формы (см <sup>3</sup> )	Поверхностно-активный ингредиент на 40 мг API (мг)	Содержит антиоксиданты
Пример 5	37,9	0,19	20	НЕТ
Пример 6	55,5	0,17	40	НЕТ

Примеры 7 и 8: Готовые дозированные формы, включающие адсорбат энзалутамида и ПАВ

Получали композиции, включающие 10% адсорбат энзалутамида на алюмосиликате магния Neusilin, полученный в примере 1d), и лаурилсульфат натрия (SLS). Образцы получали смешиванием адсорбата энзалутамида с другими ингредиентами при помощи ступки и пестика. Добавляли Ac-Di-Sol и стеарат магния. Полученный гранулят помещали в твердые желатиновые капсулы или прессовали в таблетки, в количестве, соответствующем содержанию энзалутамида 40 мг на одну капсулу/таблетку (смотрите приведенную ниже таблицу с перечнем ингредиентов).

Ингредиент	Функция	Пример 7 мг/ед	Пример 8 мг/ед
10% адсорбат энзалутамида	Действующий ингредиент	400,00	400,00
SLS	ПАВ	40,00	20,00
Ac-Di-Sol	Дезинтегрирующее средство	-	21,00
Стеарат магния	Смазывающее средство	-	2,10
Всего		440,00	443,10

Составы обоих примеров продемонстрировали приемлемую стабильность. Пороговое значение растворимости NLT 35% в течение 45 мин достигалось для обоих образцов, даже при содержании поверхностно-активного ингредиента всего 20,00 мг на одну дозу энзалутамида (40,00 мг).

Пример	% растворения в течение 45	Объем единицы дозированной	Поверхностно-активный	Содержит антиоксиданты
	мин в FaSSIF при pH 6,5	формы (см <sup>3</sup> )	ингредиент на 40 мг API (мг)	
Пример 7	65,7	0,35	40	НЕТ
Пример 8	64,5	0,35	20	НЕТ

Примеры 9 и 10: Готовые дозированные формы, включающие адсорбат ARN-509 и ПАВ

Получали композиции, включающие 10% адсорбат ARN-509 на диокside кремния Sylloid, полученный в примере 2a, и лаурилсульфат натрия (SLS). Образцы получали смешиванием адсорбата ARN-509 с другими ингредиентами при помощи ступки и пестика. Добавляли Ac-Di-Sol и стеарат магния. Полученный гранулят помещали в твердые желатиновые капсулы или прессовали в таблетки в количестве, соответствующем содержанию ARN-509 40 мг на одну капсулу/таблетку.

Ингредиент	Функция	Пример 9 мг/ед	Пример 10 мг/ед
10% адсорбат ARN-509	Действующий ингредиент	400,00	400,00
SLS	ПАВ	40,00	20,00
Ac-Di-Sol	Дезинтегрирующее средство	-	22,00
Стеарат магния	Смазывающее средство	-	2,20
Всего		440,00	464,10

Растворимость для составов обоих примеров достоверно превосходила растворимость для состава сравнительного примера 6 (известного уровня техники) в 5-7 раз. Кроме того, весьма благоприятной яв-

ляется возможность достижения незначительного объема единицы дозированной формы и невысокого содержания ПАВ.

Пример	% растворения в течение 45 мин в FaSSIF при pH 6,5	Объем единицы дозированной формы (см <sup>3</sup> )	Поверхностно-активный ингредиент на 40 мг API (мг)	Содержит антиоксиданты
Пример 9	77,6	0,35	40	НЕТ
Пример 10	61,9	0,35	40	НЕТ

Пример 11 и сравнительный пример 9: Готовые дозированные формы, включающие адсорбат ARN-509 и ПАВ

Получали композицию, включающую 10% адсорбат ARN-509 на алюмоисиликате магния Neusilin, полученный в примере 2b, и лаурилсульфат натрия (SLS). Образцы получали смещиванием адсорбата ARN-509 с другими ингредиентами при помощи ступки и пестика. Полученный гранулят помещали в твердые желатиновые капсулы или прессовали в таблетки в количестве, соответствующем содержанию ARN-509 40 мг на одну капсулу/таблетку.

Ингредиент	Функция	Пример 9 мг/ед	Пример 10 мг/ед
10% адсорбат ARN-509	Действующий ингредиент	400,00	400,00
SLS	ПАВ	13,00	–
Всего		413,00	400,00

Растворимость для обоих образцов превышала растворимость для состава Сравнительного примера 6 (чистый ARN-509) в 3-4 раза и была сравнима или превышала растворимость для Xtandi при значительно меньшем объеме единицы дозированной формы. Растворение значительно улучшалось при добавлении поверхностью-активного вещества в количестве всего 13,00 мг на одну дозу ARN-509 (40,00 мг). Это соответствует почти 70-кратному улучшению по сравнению с Xtandi. При таком низком содержании установленный в настоящее время согласно IIG предел суточного потребления для SLS (51,7 мг) не превышен для дневной дозы ARN-509 160,00 мг.

Пример	% растворения в течение 45 мин в FaSSIF при pH 6,5	Объем единицы дозированной формы (см <sup>3</sup> )	Поверхностно-активный ингредиент на 40 мг API (мг)	Содержит антиоксиданты
Пример 11	47,5	0,33	13	НЕТ
Сравнительный пример 9	39,8	0,33	0	НЕТ

Сравнительный пример 10 и пример 12: Готовые дозированные формы, включающие твердые дисперсии энзалутамида

Энзалутамид полностью растворяли в ацетоне. Добавляли гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и лаурилсульфат натрия (SLS) и диспергировали. Полученную смесь выливали на твердый носитель, который представлял собой микрокристаллическую целлюлозу (Avicel), и смещивали до образования гранулята. Полученный гранулят затем высушивали в течение 2 ч в агрегате для вакуумной сушки при 40°C. Высушенный гранулят помещали в твердые желатиновые капсулы в количестве, соответствующем 40 мг энзалутамида на капсулу.

Ингредиент	Функция	Сравнительный пример 10 мг/ед	Пример 12 мг/ед
Энзалутамид	Действующий ингредиент	40,00	40,00
HPMC	Полимер	40,00	40,00
Avicel	Наполнитель	440,00	440,00
SLS	ПАВ	–	40,00
Всего		520,00	560,00

Все образцы продемонстрировали приемлемую стабильность. Было обнаружено, что в составах обоих примеров энзалутамид присутствует только в аморфной форме (фиг. 5B). Требуемый порог растворимости NLT 35% в течение 45 мин достигался в обоих примерах. Введение ПАВ заметно улучшало растворимость. Через 45 мин растворимость (фиг. 4) для состава примера 12 превосходила растворимость для Xtandi, при содержании ПАВ в 22 раза ниже.

Пример	% растворения в течение 45 мин в FASSIF при pH 6,5	Объем единицы дозированной формы (см <sup>3</sup> )	Поверхностно-активный ингредиент на 40 мг API (мг)	Содержит антиоксиданты
Сравнительный пример 10	40,2	0,40	0	НЕТ
Пример 12	55,4	0,43	40	НЕТ

Пример 13: Подтверждение существования действующих ингредиентов в аморфной форме

С помощью рентгеновских дифрактограмм и согласно соответствующим результатам, показанным на фиг. 5А-5С, как осадок молекул в адсорбате (образцы энзалутамида примера 1а, дифрактограмма показана на фиг. 5А и образец ARN-509 примера 10, показанный на фиг. 5С), так и дисперсия молекул в твердой дисперсии (образец энзалутамида сравнительного примера 9, показан на фиг. 5В) по настоящему изобретению имеют такую природу, которая предотвращает повторный переход в кристаллическую форму, т.е. они позволяют получить полностью аморфный действующий ингредиент.

Рентгеновская дифрактограмма таблеток по настоящему изобретению демонстрирует только пики неактивных ингредиентов, что подтверждает наличие в образцах лишь аморфного энзалутамида или ARN-509.

#### Пример 14. Ингибиование осаждения

Были разработаны дополнительные эксперименты для дальнейшего исследования того, имеется ли возможность, и если имеется, то какие типы веществ могут оказывать влияние на стабилизацию соединения формулы (I), если оно находится в состоянии жидкого раствора.

С этой целью было изучено введение в композицию поверхностно-активных агентов (ПАВ) или подходящих полимеров. Как показано в приведенной ниже таблице, было выявлено зависимое от времени снижение концентрации энзалутамида в фосфатном буфере с pH 6,8 из-за осаждения энзалутамида из трех различных жидких составов.

В первом составе для сравнительного тестирования 12 мг энзалутамида полностью растворяли в 0,27 мл Labrasol. Во втором составе для сравнительного тестирования 12 мг энзалутамида полностью растворяли в 0,27 мл Tween 80. В третьем составе для сравнительного тестирования 12 мг энзалутамида полностью растворяли в 0,27 мл Tween 80 и добавляли 0,15 мг HPMC. Следует отметить, что растворимость энзалутамида в Tween и Labrasol является примерно одинаковой (примерно 36 мг энзалутамида в 1 мл Tween 80 или Labrasol). Три тестовых состава растворяли в 15 мл фосфатного буфера с pH 6,8 и измеряли концентрацию энзалутамида в моменты времени от 10 до 360 мин.

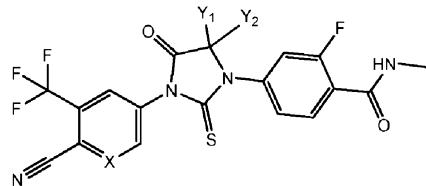
При сравнении концентраций энзалутамида в отдельные моменты времени для трех составов для сравнительного тестирования (см. таблицу ниже) можно видеть, что Tween 80 ингибит осаждение энзалутамида значительно лучше, чем Labrasol. Кроме того, можно видеть, что добавление HPMC в количестве всего лишь 1% относительно количества энзалутамида, устойчиво поддерживает значительно более высокие концентрации растворенного в среде энзалутамида; в относительном выражении это соответствует увеличению с дополнительным коэффициентом 2 или более. В частности, добавление гидрофильных полимеров, например, HPMC, приводит к значительно лучшему ингибиции осаждения по сравнению с Labrasil в препарате Xtandi.

Таким образом, данный экспериментальный тест продемонстрировал, что введение эксципиента, который ингибирует осаждение соединения формулы (I), например, соответствующим образом выбранного и подходящего гидрофильного водорастворимого полимера, улучшает твердые фармацевтические композиции по настоящему изобретению с точки зрения улучшения растворимости (стабильности растворения при уменьшении или отсутствии осаждения).

Время (мин)	% Растворенного энзалутамида		
	Labrasol	Tween 80	Tween 80+HPMC
10	0,49	4,72	11,04
20	0,52	4,12	8,02
60	0,08	3,78	8,96
120	0,06	3,20	6,74
240	0,03	3,22	8,28
360	0,06	3,30	7,98

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, включающая:  
 (а) соединение формулы (I)



Формула (I)

где X означает С или N и Y<sub>1</sub> или Y<sub>2</sub> либо соответственно означают CH<sub>3</sub>, либо Y<sub>1</sub> и Y<sub>2</sub> соединены друг с другом с образованием циклобутанового фрагмента,

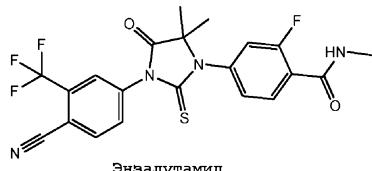
(б) носитель для адсорбата и

(с) ПАВ, где ПАВ выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия и полиэтиленгликоля с молекулярной массой в диапазоне примерно от 2000 до 10000;

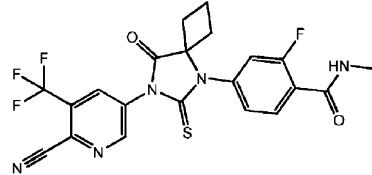
где по крайней мере 90% соединения формулы (I) находится в аморфном состоянии,

причем компоненты (а) и (б) связаны друг с другом в форме твердого адсорбата и указанное соединение формулы (I) распределено на внутренней и/или внешней поверхности мелкодисперсного субстрата адсорбата, и где компонент (с) включен в слой соединения формулы (I), адсорбированного на внутренней и/или внешней поверхности мелкодисперсного субстрата адсорбата.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой энзалутамид, то есть соединение, где X=C и Y<sub>1</sub>=Y<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, структура которого отображается следующей формулой:



3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой ARN-509, то есть соединение, где X=N и Y<sub>1</sub> и Y<sub>2</sub> объединены друг с другом с образованием циклобутанового фрагмента, структура которого отображается следующей формулой:



ARN-509

4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где количество ПАВ ограничено массовым отношением ПАВ к соединению формулы (I), которое не превышает 10:1, предпочтительно не превышает 5:1, более предпочтительно не превышает 2:1.

5. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, обеспечивающая растворимость соединения формулы (I) не менее (NLT) 35%, при исследовании указанной фармацевтической композиции в тесте на растворимость в составе, имитирующем кишечный сок натощак (FaSSIF), при pH 6,5 в течение 45 мин при 100 об/мин в устройстве 2 USP (способ с лопастной мешалкой).

6. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где количество соединения формулы (I) в составе композиции превышает 5% в расчете на общую массу композиции.

7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая имеет форму твердой желатиновой капсулы или таблетки, предпочтительно таблетки с пленочным покрытием.

8. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п.1, включающий следующие стадии:

а) получение раствора соединения формулы (I) в растворителе или смеси растворителей, растворяющих указанное соединение;

б) смешивание раствора, полученного на стадии а), с носителем твердого адсорбата, включающее добавление другого второго растворителя с более низкой полярностью, по сравнению с растворителем, примененным на стадии а); и

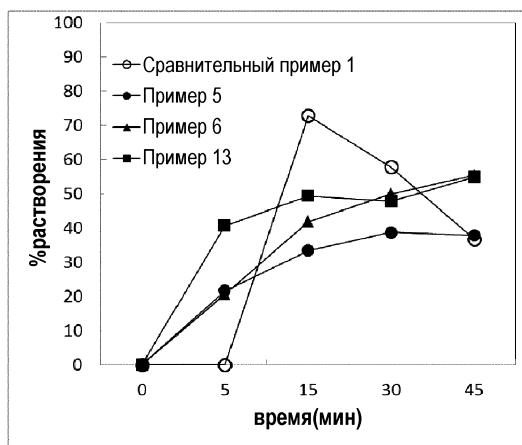
с) высушивание смеси, полученной на стадии б), с получением твердого адсорбата, в котором указанное соединение формулы (I) адсорбировано на поверхности указанного твердого носителя адсорбата;

где указанное ПАВ добавляют на стадии а) или б).

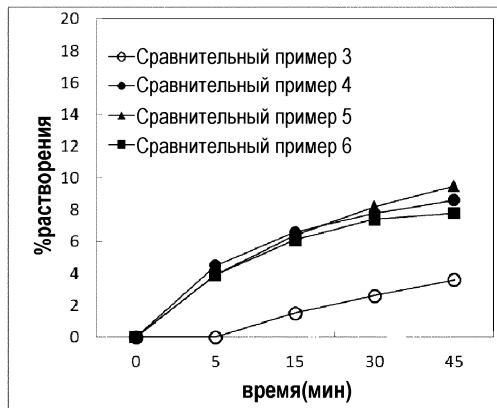
9. Способ по п.8, в котором растворитель на стадии а) представляет собой галогенированный алкан, предпочтительно дихлорметан или хлороформ; и растворитель на стадии б) представляет собой алкан.

10. Способ по п.8 или 9, дополнительно включающий проведение стадий обработки, выбранных из гранулирования, прессования, таблетирования, пеллетирования и инкапсулирования, нанесения покрытий, предпочтительно с использованием дополнительных эксципиентов в случае необходимости.

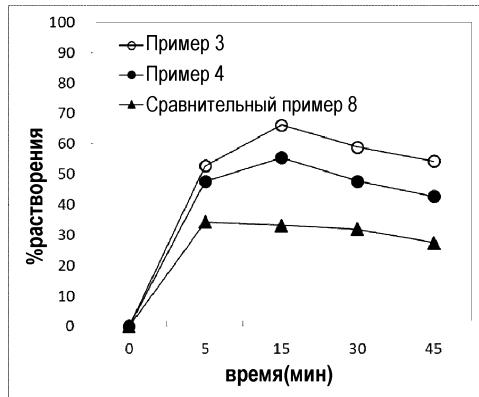
11. Применение твердой фармацевтической композиции по любому из пп.1-8 для лечения рака простаты, включая лечение пациентов мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты.



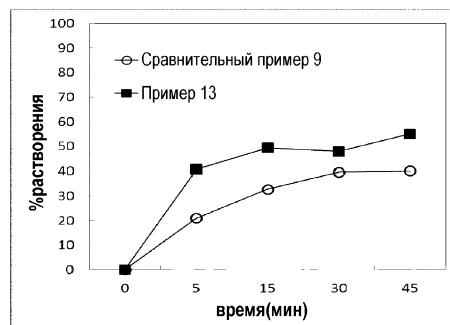
Фиг. 1



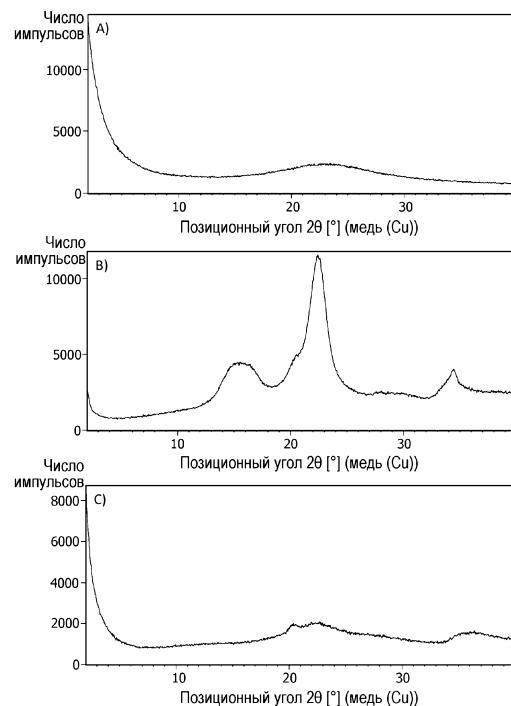
Фиг. 2



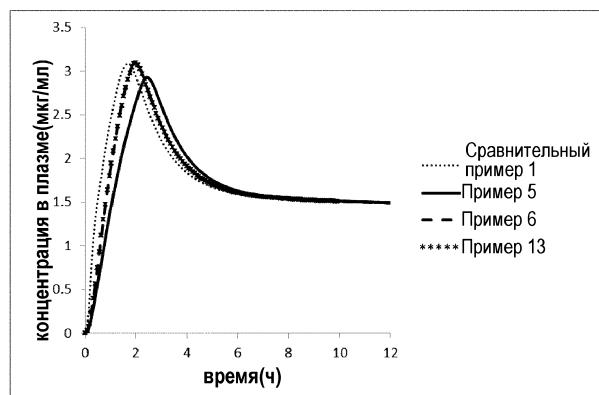
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

