

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 265**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2018 PCT/JP2018/017159**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018 WO18199282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2018 E 18791486 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3616696**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene enzalutamida administrable por vía oral**

30 Prioridad:

28.04.2017 JP 2017090300

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

14.05.2025

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.00%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**UMEMOTO, YOSHIAKI;
YOSHIDA, TAKATSUNE;
NAMIKI, SACHIE;
TAKAGI, AKIRA;
KOJIMA, RYO;
SAKAI, TOSHIRO;
OBA, SHINSUKE y
AOKI, HAJIME**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 018 265 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene enzalutamida administrable por vía oral

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral, en la que se mejora la capacidad de absorción oral de la enzalutamida.

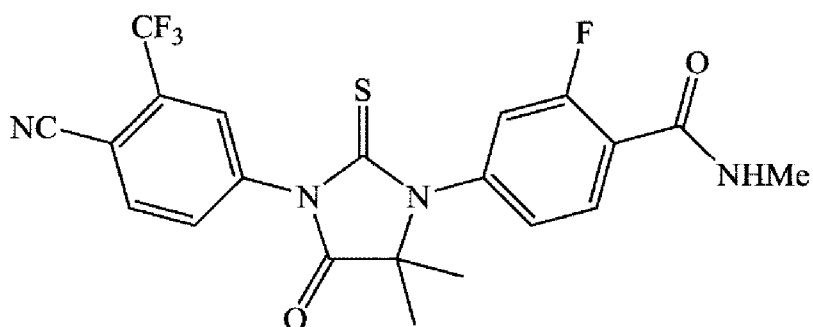
Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico).

Antecedentes de la técnica

10 En investigaciones recientes sobre descubrimiento de fármacos, fármacos poco solubles en agua a menudo se convierten en candidatos para el desarrollo. Alternativamente, también es necesario mejorar las posibilidades médicas mediante el suministro temprano de fármacos terapéuticos en entornos clínicos, y la tecnología de solubilización de uso general sigue siendo un tema importante.

15 La enzalutamida es un inhibidor de la señalización de los receptores de andrógenos. El nombre químico es 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida, y se representa mediante la siguiente fórmula estructural química:

[Fórmula química]1



20 La enzalutamida es conocida como un principio activo en agentes terapéuticos para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o similares (bibliografía de patentes 1). La enzalutamida se comercializa en forma de cápsulas blandas ("XTANDI (marca registrada)") que comprenden 40 mg de enzalutamida por cápsula y aditivos farmacéuticos. Según el prospecto del producto (bibliografía no de patentes 1), se administran 160 mg por vía oral a un adulto una vez al día, y esto indica que las cápsulas con un eje mayor de aproximadamente 21 mm y un eje menor de aproximadamente 10 mm se toman en una dosis de cuatro cápsulas. En particular, un único comprimido de tamaño razonable que contenga una cantidad predeterminada de enzalutamida y que tenga una solubilidad y/o estabilidad de disolución apropiadas y buenas, y capacidad de absorción oral, sería útil como sustituto adecuado para las cápsulas blandas.

Como métodos para solubilizar la enzalutamida, se conocen un método para amorfizar la enzalutamida y métodos para preparar una dispersión sólida de enzalutamida con un vehículo (bibliografías de patentes 2 a 5).

Lista de citas

30 Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1 WO 2006/124118

Bibliografía de patentes 2 WO 2014/043208

Bibliografía de patentes 3 WO 2014/041487

Bibliografía de patentes 4 WO 2014/167428

35 Bibliografía de patentes 5 WO 2015/118015

Bibliografía no de patentes

Bibliografía no de patentes 1 Prospecto de "XTANDI (marca registrada) 40 mg Cápsulas"

Sumario de la invención

Problema técnico

5 Incluso en la situación actual, el diseño de una formulación para mejorar la solubilidad de la enzalutamida y mejorar la capacidad de absorción oral de una manera independiente del pH es un problema técnico importante para la manifestación de la eficacia del fármaco, y hay margen de mejora adicional.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para administración oral en la que, de manera independiente del pH, se mejoren las propiedades de solubilidad y/o disolución de la enzalutamida y se mantenga la sobresaturación. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para administración oral en la que se mejore la capacidad de absorción oral.

10 Solución al problema

Preparando una dispersión sólida usando enzalutamida y poli(alcohol vinílico) con un grado de saponificación de 55% en moles o más y menos de 85% en moles (en lo sucesivo, a veces abreviado como PVA), se lograba la solubilización y/o disolución de la enzalutamida independiente del pH, y su sobresaturación se podía mantener y, además, se mejoraba su biodisponibilidad por administración oral a un organismo vivo.

15 Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se puede proporcionar una composición farmacéutica para administración oral en la que, de manera independiente del pH, se mejoren las propiedades de solubilidad y/o disolución de la enzalutamida y se mantenga la sobresaturación. Además, se puede proporcionar una composición farmacéutica para administración oral en la que aumentan la biodisponibilidad y la tasa de absorción de la enzalutamida.

20 **Breve descripción de los dibujos**

Fig. 1 La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de precipitación en el ejemplo experimental 1.

Fig. 2 La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de precipitación en el ejemplo experimental 2.

25 **Descripción de realizaciones**

La expresión "mejorar la solubilidad", como se usa en el presente documento, significa que la solubilidad, la concentración disuelta o la tasa disuelta de enzalutamida en un disolvente aumentan. Más particularmente, como una realización, con respecto al hecho de que la solubilidad de la enzalutamida en agua (20°C ± 5 C) es de 2 µg/ml, cuando se evalúa, por ejemplo, mediante un ensayo de disolución del ejemplo experimental 3, ejemplo experimental 4, ejemplo experimental 5, ejemplo experimental 8, ejemplo experimental 11, ejemplo experimental 13, ejemplo experimental 15 o ejemplo experimental 16 descritos a continuación, se define que el efecto de mejora de la concentración disuelta es 5 veces o más, 10 veces o más en una realización y 20 veces o más en una realización.

La expresión "mejorar las propiedades de disolución", como se usa en el presente documento, significa que se mejora la tasa de disolución de la enzalutamida de una composición farmacéutica. Más particularmente, como una realización, cuando se evalúa mediante un ensayo de disolución del ejemplo experimental 3, ejemplo experimental 4, ejemplo experimental 5, ejemplo experimental 8, ejemplo experimental 11, ejemplo experimental 13, ejemplo experimental 15 o ejemplo experimental 16 descritos a continuación, se define que la tasa de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo es de 60% o más, y 80% o más en una realización.

La expresión "mantener la sobresaturación", como se usa en el presente documento, significa que la enzalutamida se disuelve en una solución más que la solubilidad de la enzalutamida. Más particularmente, como una realización, cuando una composición farmacéutica que comprende enzalutamida se evalúa mediante un ensayo de precipitación del ejemplo experimental 1 o ejemplo experimental 2 descritos a continuación, se define que el tiempo durante el cual el cambio en la tasa disuelta de enzalutamida en la composición farmacéutica está dentro del 10%, con respecto a la tasa disuelta al comienzo del ensayo, es de 30 minutos o más, 60 minutos o más en una realización, y 90 minutos o más en una realización.

La expresión "mejorar la capacidad de absorción oral", como se usa en el presente documento, significa, como una realización, tener una capacidad de absorción oral, una tasa de absorción o unos parámetros PK iguales o superiores a los de una cápsula XTANDI (marca registrada), que es un producto anterior, en un sujeto de ensayo, tal como un perro, un ser humano o similar. En particular, significa tener propiedades iguales o superiores a las de la cápsula XTANDI (marca registrada) en una sola dosis.

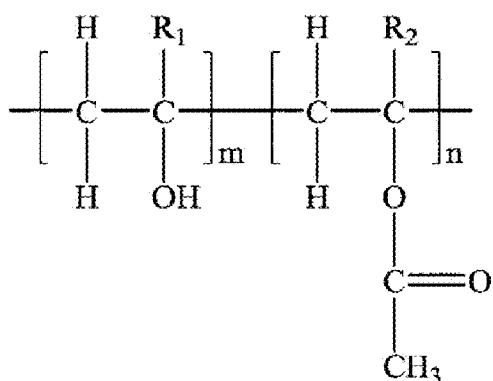
Más particularmente, se define que, por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC en un perro es 0,8 veces o más, preferiblemente 0,9 veces o más, y más preferiblemente 1 vez o más, en comparación con la cápsula XTANDI (marca registrada).

Con el fin de estar en un estado de mejorar la capacidad de absorción oral, significa que un fármaco en solución está en un estado en el que el fármaco se absorbe fácilmente, tal como un estado amorfo o sus estados de transición, por ejemplo, evaluados mediante difracción de rayos X, dispersión Raman, absorción de infrarrojos, terahercios o similares.

La expresión "dispersión sólida", como se usa en el presente documento, significa una dispersión que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico), en donde la mayor parte de la enzalutamida existe en una forma sin forma. El término "sin forma", como se usa en el presente documento, significa amorfo o sus estados de transición. La enzalutamida sin forma existe como una solución sólida que se dispersa homogéneamente en todo el poli(alcohol vinílico). La expresión "la mayor parte", como se usa en el presente documento, significa que el cristal de enzalutamida representa el 40% o menos, preferiblemente 20% o menos, cuando se prepara la dispersión. Como otra realización, significa que la cantidad del cristal de enzalutamida es de 40% o menos, preferiblemente 20% o menos, y más preferiblemente 10% o menos, cuando se mide por difracción de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC) o cualquier otro medio cuantitativo convencional.

La expresión "grado de saponificación", como se usa en el presente documento, significa un valor de saponificación determinado por un método de medición descrito en la Farmacopea japonesa, decimoséptima edición, o un método de medición correlacionado con el método de medición, y puede calcularse mediante la siguiente ecuación (1). En relación con esto, es deseable que el método de medición tenga un coeficiente de correlación de 0,5 o más, y 0,6 o más en una realización, con el método de medición descrito en la Farmacopea japonesa, decimoséptima edición.

[Fórmula química 2]



$$\text{Grado de saponificación} = m/(m+n) \times 100 \quad (1)$$

[m: número de grupos hidroxilo, n: número de grupos acetilo]

La expresión "grado de polimerización", como se usa en el presente documento, significa un "grado de polimerización promedio", y se define como un valor calculado basándose en un valor de viscosidad cuando se evalúa de acuerdo con los excipientes farmacéuticos japoneses o un peso molecular medido mediante filtración en gel o similares, o un valor medido de acuerdo con un método de medición correlacionado con el método de medición. Alternativamente, se define como un valor medido mediante (4) el método de medición del grado de polimerización promedio en la norma JIS K6726 "Métodos de ensayo para el poli(alcohol vinílico)", o un valor medido de acuerdo con un método de medición correlacionado con el método de medición. En relación con esto, es deseable que el método de medición correlacionado con el método de medición de un valor de viscosidad cuando se evalúa de acuerdo con los excipientes farmacéuticos japoneses o la filtración en gel o similares sea un método de medición que tenga un coeficiente de correlación de 0,5 o más, y de 0,6 o más en una realización, con el método de medición de un valor de viscosidad cuando se evalúa de acuerdo con los excipientes farmacéuticos japoneses o la filtración en gel o similares. Además, es deseable que el método de medición correlacionado con (4) el método de medición del grado de polimerización promedio en la norma JIS K6726 "Métodos de ensayo para poli(alcohol vinílico)" sea un método de medición que tenga un coeficiente de correlación de 0,5 o más, y de 0,6 o más en una realización, con (4) el método de medición del grado de polimerización promedio en la norma JIS K6726 "Métodos de ensayo para poli(alcohol vinílico)".

El término "estable", como se usa en el presente documento, significa tener estabilidad frente, por ejemplo, al calor, luz, temperatura y/o humedad. Por ejemplo, después de dejar reposar una composición farmacéutica en condiciones predeterminadas, se define como una realización en la que el porcentaje de una sustancia relacionada máxima de enzalutamida contenida en la composición farmacéutica es una cantidad específica o inferior, o se define como una realización en la que, incluso si se prepara una dispersión sólida mediante calentamiento y fusión, el porcentaje de una sustancia relacionada máxima de enzalutamida contenida en la composición farmacéutica es una cantidad específica o inferior.

Por ejemplo, como una realización, significa que el porcentaje de una sustancia relacionada máxima de enzalutamida después de almacenamiento a 70°C durante 9 días (sellada herméticamente) es 0,5% o menos, y 0,3% o menos en una realización.

5 Como una realización, significa que el porcentaje de una sustancia máxima relacionada de enzalutamida, después de almacenamiento a 25°C y humedad relativa de 60% (en lo sucesivo denominado a veces 25°C, HR 60%) durante 1 mes, a 25°C, HR 60% durante 3 meses, a 25°C, HR 60% durante 6 meses, a 40°C y humedad relativa de 75% (en lo sucesivo, a veces denominado 40°C, HR 75%) durante 1 mes, a 40°C, HR 75% durante 3 meses, o a 40°C, HR 75% durante 6 meses, es 0,5% o menos, y 0,3% o menos en una realización.

10 La expresión "sustancia relacionada máxima", como se usa en el presente documento, significa la sustancia relacionada más abundante entre las sustancias relacionadas de la enzalutamida. Más particularmente, por ejemplo, cuando la cantidad de cada sustancia relacionada contenida en una composición farmacéutica se mide mediante un método de cromatografía líquida de alto rendimiento (denominado en lo sucesivo método de HPLC), se define que una sustancia relacionada que tiene el área de pico mayor entre las sustancias relacionadas obtenidas es la sustancia relacionada máxima.

15 La expresión "la cantidad de la sustancia relacionada máxima", como se usa en el presente documento, se define como un porcentaje de la sustancia relacionada máxima con respecto al área total de los picos de enzalutamida y sus sustancias relacionadas, cuando el área del pico de la sustancia relacionada máxima contenida en una composición farmacéutica se mide mediante un método de HPLC.

20 La enzalutamida es un fármaco poco soluble en agua que tiene una solubilidad de 2 µg/ml en agua (20°C ± 5°C). Es posible obtener una buena solubilidad y/o buenas propiedades de disolución aplicando la tecnología de la presente invención. Además, es posible obtener una buena capacidad de absorción oral aplicando la tecnología de la presente invención.

La dosis de enzalutamida puede determinarse adecuadamente dependiendo del caso individual teniendo en cuenta, por ejemplo, los síntomas de la enfermedad, edad del paciente, raza, sexo o similares.

25 La dosis diaria es, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg en una realización, y de 1 mg/kg a 10 mg/kg en una realización, que se administra una vez o dividida en dos a cuatro dosis por día. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

30 El contenido de enzalutamida es, por ejemplo, de 0,05 mg a 10.000 mg, de 0,5 mg a 10.000 mg en una realización, de 5 mg a 1000 mg en una realización, de 10 mg a 200 mg en una realización y de 40 mg a 160 mg en una realización, por composición farmacéutica para administración oral. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

35 La relación de contenido de enzalutamida es, por ejemplo, de 1% en peso a 75% en peso, de 2% en peso a 50% en peso en una realización, de 2% en peso a 30% en peso en una realización, y de 6,7% en peso a 50% en peso en una realización, con respecto al peso total de la composición farmacéutica para administración oral. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

40 El poli(alcohol vinílico) usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. El grado de saponificación del poli(alcohol vinílico) usado en la presente invención es de 55% en moles o más y menos de 85% en moles, más preferiblemente de 63% en moles o más y 82% en moles o menos, y aún más preferiblemente de 66% en moles o más y 80% en moles o menos. Cada límite inferior y cada límite superior anteriores (y cada límite inferior y cada límite superior descritos en los ejemplos siguientes) se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

El grado de polimerización del poli(alcohol vinílico) usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

45 Más particularmente, el grado de polimerización es, por ejemplo, menos de 2200, 2 o más y menos de 2200 en una realización, 10 o más y menos de 2200 en una realización, 100 o más y menos de 2200 en una realización, 2 o más y 600 o menos en una realización, 10 o más y 600 o menos en una realización, 50 o más y 600 o menos en una realización, y 100 o más y 500 o menos en una realización. Cada límite inferior y cada límite superior anteriores (y cada límite inferior y cada límite superior descritos en los ejemplos siguientes) se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

50 Cada grado de saponificación y cada grado de polimerización pueden combinarse arbitrariamente según se desee, y como una realización, el grado de saponificación y el grado de polimerización del poli(alcohol vinílico) son, respectivamente, de 63% en moles o más y 82% en moles o menos, y de 50 o más y 600 o menos.

55 En relación con esto, el poli(alcohol vinílico) mejora las propiedades de solubilidad y/o disolución de la enzalutamida y mantiene la sobresaturación de la enzalutamida. Además, el poli(alcohol vinílico) tiene la función de mejorar la capacidad de absorción oral de la enzalutamida.

ES 3 018 265 T3

Los ejemplos de poli(alcohol vinílico) usado en la presente invención incluyen:

- GOHSENL (marca registrada) KL-05 (The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., viscosidad: 4,0 a 5,0 mPa·s (solución acuosa al 4%, 20°C), grado de saponificación: 78,5 a 82,0% en moles),
- 5 GOHSENL (marca registrada) KL-03 (The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., viscosidad: 2,8 a 3,4 mPa·s (solución acuosa al 4%, 20°C), grado de saponificación: 78,5 a 82,0% en moles),
- GOHSENL (marca registrada) KP-08R (The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., viscosidad: 6,0 a 8,0 mPa·s (solución acuosa al 4%, 20°C), grado de saponificación: 71,0 a 73,5% en moles),
- GOHSENL (marca registrada) NK-05R (The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., viscosidad: 4,5 a 5,5 mPa·s (solución acuosa al 4%, 20°C), grado de saponificación: 71,0 a 75,0% en moles),
- 10 POVAL (marca registrada) JR-05 (JAPAN VAM & POVAL CO., LTD., viscosidad: 4,5 a 6,5 mPa·s (solución acuosa al 4%, 20°C), grado de saponificación: 70,0 a 74,0% en moles),
- POVAL (marca registrada) JL-05E (JAPAN VAM & POVAL CO., LTD., viscosidad: 4,0 a 6,0 mPa·s (solución acuosa al 4%, 20°C), grado de saponificación: 80,0 a 84,0% en moles),
- 15 POVAL (marca registrada) JMR-10M (JAPAN VAM & POVAL CO., LTD., grado de polimerización: 200 a 280, grado de saponificación: 63,0 a 67,0% en moles), poli(alcohol vinílico) (Polysciences, Inc., grado de polimerización: aproximadamente 100, grado de saponificación: 80% en moles), y similares.

Estos poli(alcoholes vinílicos) se pueden añadir solos o como una combinación de dos o más poli(alcoholes vinílicos) que tienen diferentes grados de saponificación y/o grados de polimerización.

- 20 La relación de contenido del poli(alcohol vinílico) no está particularmente limitada, siempre que pueda mejorar la solubilidad, propiedades de disolución y/o capacidad de absorción oral de la enzalutamida. La relación de contenido de poli(alcohol vinílico) es, por ejemplo, de 2% en peso a 90% en peso, de 5% en peso a 75% en peso en una realización, y de 10% en peso a 20% en peso en una realización, con respecto al peso total de la composición farmacéutica para administración oral. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee. Es, por ejemplo, de 20% en peso a 1000% en peso, de 50% en peso a 500% en peso en una realización, y de 150% en peso a 350% en peso en una realización, con respecto al peso de la enzalutamida. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.
- 25

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención puede ser, por ejemplo, una preparación sólida, tal como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo, gránulos finos o similares, y comprimidos en una realización.

- 30 La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención puede comprender una dispersión sólida que comprende enzalutamida y el poli(alcohol vinílico).

En una realización, la enzalutamida existe como un compuesto amorfo en la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención.

- 35 En la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención, se puede formular usando de manera apropiada diversos aditivos farmacéuticos, si se desea, en la medida en que se puedan lograr los efectos deseados de la presente invención. Dichos aditivos farmacéuticos no están particularmente limitados, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de los aditivos farmacéuticos incluyen codisgregantes, disgregantes, cargas, correctores, agentes efervescentes, edulcorantes, sabores, lubricantes, tampones, antioxidantes, tensioactivos, deslizantes y similares.

- 40 El codisgregante no está particularmente limitado, siempre que imparta a la preparación una función para lograr propiedades de disolución rápida de la enzalutamida.

- Más particularmente, los ejemplos de los codisgregantes incluyen cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de calcio y similares; y los ejemplos incluyen cloruro de potasio en una realización.
- 45

Los codisgregantes se pueden añadir solos o como una combinación de dos o más.

- La relación de contenido del codisgregante no está particularmente limitada, siempre que pueda lograr propiedades de disolución rápida de la enzalutamida. La relación de contenido del codisgregante es de 1% en peso a 50% en peso, de 2% en peso a 40% en peso en una realización, y de 5% en peso a 30% en peso en una realización, con respecto al peso total de la composición farmacéutica para administración oral. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.
- 50

ES 3 018 265 T3

El disgregante no está particularmente limitado, siempre que imparta a la preparación una función para lograr propiedades de disolución rápida de la enzalutamida.

5 Más particularmente, los ejemplos de los desintegrantes incluyen crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa de sodio, glicolato sódico de almidón y similares; los ejemplos incluyen crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares en una realización; y los ejemplos incluyen crospovidona en una realización.

Los ejemplos de crospovidona incluyen Kollidon CL (nombre del producto, BASF) y similares.

Los disgregantes se pueden añadir solos o como una combinación de dos o más.

10 La relación de contenido del disgregante no está particularmente limitada, siempre que pueda lograr propiedades de disolución rápida de la enzalutamida. La relación de contenido del disgregante es de 0,5% en peso a 30% en peso, de 1% en peso a 20% en peso en una realización, y de 2% en peso a 10% en peso en una realización, con respecto al peso total de la composición farmacéutica para administración oral. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

15 Los ejemplos de las cargas incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, metasilicato de aluminio de magnesio y similares.

Los ejemplos de los correctores incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares.

Los ejemplos de los agentes efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y similares.

20 Los ejemplos de los edulcorantes incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina y similares.

Los ejemplos de los sabores incluyen limón, limón-lima, naranja, mentol y similares.

Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite hidrogenado y similares.

25 Los ejemplos de los tampones incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico y sales de los mismos; ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina y sales de los mismos; óxido de magnesio, óxido de zinc, hidróxido de magnesio, ácido fosfórico, ácido bórico y sales de los mismos; y similares.

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen ácido ascórbico, dibutilhidroxitolueno, galato de propilo y similares.

30 Los ejemplos de los tensioactivos incluyen polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, aceite de ricino hidrogenado polioxi-etileno y similares.

Los ejemplos de los deslizantes incluyen ácido silícico anhidro ligero y similares.

35 Estos aditivos farmacéuticos pueden añadirse adecuadamente solos, o como una combinación de dos o más, en cantidades apropiadas. Con respecto a las relaciones de contenido de los aditivos farmacéuticos, cada aditivo farmacéutico puede estar contenido en una cantidad de manera que puedan lograrse los efectos deseados de la presente invención.

Se puede añadir además una "sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno".

40 La sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno no está particularmente limitada, siempre que sea un polímero que inhiba los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de poli(alcohol vinílico), que tenga la función de aumentar las propiedades amorfas del poli(alcohol vinílico), o que mejore las propiedades de estabilidad y disolución de la enzalutamida. Los ejemplos de las mismas incluyen sustancias con átomos negativos, tales como flúor, oxígeno, nitrógeno o similares; polivinilpirrolidona y copolividona en una realización; y copolividona en una realización.

45 Los ejemplos de copolividona incluyen Kollidon VA64 (nombre del producto, BASF), Kollidon VA64 Fine (nombre del producto, BASF) y similares.

Los ejemplos de polivinilpirrolidona incluyen Kollidon 30 (nombre del producto, BASF) y similares.

La sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno puede añadirse a la composición farmacéutica para la administración oral de la presente invención de cualquier manera arbitraria, en la medida en que puedan lograrse los efectos deseados de la presente invención.

Los ejemplos de dicha realización incluyen una realización en la que la sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno se añade a una dispersión sólida que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico).

5 La sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno se puede añadir sola o como una combinación de dos o más.

La relación de contenido de la sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno no está particularmente limitada, siempre que se puedan lograr propiedades de disolución rápida de la enzalutamida y se pueda obtener una composición farmacéutica estable. La relación de contenido de la sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno es, por ejemplo, de 1% en peso a 40% en peso, de 2% en peso a 30% en peso en una realización, de 5% en peso a 25% en peso en una realización, de 10% en peso a 20% en peso en una realización, y de 6,7% en peso a 40% en peso en una realización, con respecto al peso total de la composición farmacéutica para administración oral. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee. Con respecto al peso de enzalutamida, la relación de contenido de la sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno es, por ejemplo, de 1% en peso a 1000% en peso, de 50% en peso a 500% en peso en una realización, y de 100% en peso a 300% en peso en una realización. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee. Con respecto al peso de poli(alcohol vinílico), la relación de contenido de la sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno es, por ejemplo, de 10% en peso a 1000% en peso, de 20% en peso a 200% en peso en una realización, y de 30% en peso a 150% en peso en una realización. Cada límite inferior y cada límite superior se pueden combinar arbitrariamente según se desee.

La composición farmacéutica para administración oral de la presente invención se puede producir de acuerdo con métodos conocidos que incluyen, por ejemplo, la amorfización de la enzalutamida, mezcla, granulación, formación (formación de comprimidos), recubrimiento con película y similares.

25 El procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención se explicará a continuación.

Etapa de amorfización

Los ejemplos de un método de amorfización de la enzalutamida incluyen un método de preparación de una dispersión sólida. El método de preparación de una dispersión sólida de enzalutamida y poli(alcohol vinílico) no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional de preparación de una dispersión sólida. Los ejemplos del método incluyen un método con disolventes, un método de extrusión por fusión en caliente y similares.

(I) Método con disolventes

Los ejemplos del método con disolventes incluyen un método en el que, después de que la enzalutamida y el poli(alcohol vinílico) se disuelven y/o suspenden en un disolvente, se elimina el disolvente; y similares.

35 El disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que la enzalutamida y el poli(alcohol vinílico) puedan disolverse y/o suspenderse en el disolvente. Más particularmente, los ejemplos del disolvente incluyen metanol, diclorometano, agua, etanol, acetona, propilenglicol, sulfóxido de dimetilo y similares; y los ejemplos incluyen metanol y agua en una realización. Estos disolventes se pueden usar adecuadamente solos, o como una combinación de dos o más, en cantidades apropiadas.

40 Los ejemplos de un método para eliminar el disolvente incluyen secado por atomización, evaporación, liofilización y similares; y los ejemplos incluyen secado por atomización en una realización.

Los ejemplos de etapas para preparar una solución de atomización que comprende enzalutamida, que se usa en el secado por atomización, incluyen las etapas de:

(1) disolver y/o suspender el poli(alcohol vinílico) en agua,

(2) añadir metanol a (1) para preparar una solución mezclada, y

45 (3) añadir enzalutamida a la solución mezclada de (2) para preparar una solución de atomización.

Un aparato para el secado por atomización no está particularmente limitado, siempre que la enzalutamida se pueda formar en una forma amorfa, o se pueda obtener una dispersión sólida de enzalutamida y poli(alcohol vinílico). Los ejemplos del aparato incluyen un secador por atomización. Las condiciones para el secado por atomización no están particularmente limitadas, siempre que se pueda obtener la dispersión sólida de enzalutamida y poli(alcohol vinílico). La temperatura de salida del secador por atomización es, por ejemplo, de 20°C a 80°C.

El método de secado no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que se pueda secar farmacéuticamente. Los ejemplos de un aparato incluyen un secador de aire forzado, un secador a presión reducida, un secador de vacío, un secador de lecho fluidizado y similares.

(II) Método de extrusión por fusión en caliente

En el método de extrusión por fusión en caliente, la enzalutamida y el poli(alcohol vinílico) se calientan y funden, y luego se enfrían.

5 La temperatura durante el calentamiento y la fusión se puede ajustar adecuadamente de acuerdo con el punto de fusión de la enzalutamida o la temperatura de transición vítrea del poli(alcohol vinílico). La temperatura es, por ejemplo, de 100°C a 220°C. La temperatura durante el calentamiento y la fusión puede ajustarse adecuadamente teniendo en cuenta la solubilidad, propiedades de disolución, capacidad de mantenimiento de la sobresaturación y/o estabilidad de la enzalutamida.

10 Un aparato no está particularmente limitado, siempre que la enzalutamida se pueda formar en una forma amorfa, o se pueda obtener la dispersión sólida de enzalutamida y poli(alcohol vinílico). Los ejemplos de los mismos incluyen una extrusora de doble tornillo.

Como un vehículo para la dispersión sólida, se puede añadir además la "sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno".

15 El método para la pulverización no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que se pueda pulverizar farmacéuticamente. Los ejemplos de un aparato incluyen un molino de impacto (Hosokawa Micron Corporation; Fine Impact Mill), un molino en seco y húmedo (Powrex Corporation: Comil), una granuladora de molino de corte (Dalton Corporation; Power Mill) y similares.

Etapa de mezcla

20 Un método de mezcla no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que cada componente se pueda mezclar de manera farmacéutica y uniforme. Los ejemplos de un aparato incluyen un mezclador de tipo en V, un mezclador de tipo cinta, un mezclador de contenedores, un mezclador de alta velocidad y similares.

Etapa de granulación

25 Un método de granulación no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que la granulación pueda llevarse a cabo farmacéuticamente. Los ejemplos de un aparato incluyen una granuladora de lecho fluidizado, una granuladora por agitación por fusión, una granuladora de alto cizallamiento, una máquina de molienda (pulverización) y granulación, una granuladora por extrusión, una granuladora de lecho fluidizado por volteo, una granuladora por pulverización, una granuladora en seco, una extrusora de doble tornillo y similares; y una granuladora en seco en una realización.

Etapa de formación (formación de comprimidos)

30 Un método de formación no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que la formación se pueda llevar a cabo farmacéuticamente. Los ejemplos de un aparato incluyen una máquina de comprimir rotativa, una máquina de comprimir de un solo punzón, una prensa de aceite y similares.

35 En la etapa de formación se puede usar, por ejemplo, un método en el que un producto granulado que contiene la dispersión sólida de enzalutamida, o un producto mezclado (un producto mezclado antes del moldeo por compresión, en particular, un producto mezclado antes de la formación de comprimidos) preparado mezclando el producto granulado con diversos aditivos farmacéuticos, tales como un lubricante, se moldea por compresión para formar comprimidos; un método de formación de comprimidos directo en el que la dispersión sólida de enzalutamida se mezcla con los aditivos farmacéuticos apropiados, y la mezcla se moldea por compresión para obtener comprimidos; o similares.

40 Etapa de recubrimiento con película

Un método de recubrimiento con película no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que el recubrimiento con película se pueda llevar a cabo farmacéuticamente.

Los ejemplos de un aparato incluyen una máquina de paila de recubrimiento, una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado y similares.

45 Los materiales base para el recubrimiento con película y los agentes colorantes pueden añadirse adecuadamente solos, o como una combinación de dos o más, en cantidades apropiadas.

50 Si se desea, después del recubrimiento con película, el producto recubierto puede secarse. Un método de secado no está particularmente limitado, siempre que sea un método convencional en el que el secado se pueda llevar a cabo farmacéuticamente. Los ejemplos de un aparato incluyen una máquina de paila de recubrimiento, una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado y similares. Las condiciones para el secado no están particularmente limitadas, siempre que las condiciones se determinen de manera apropiada dependiendo de la estabilidad de la preparación.

Ejemplos

La enzalutamida, que se usó en los ejemplos siguientes, se preparó de acuerdo con un método descrito en la publicación internacional WO 2011/106570.

5 La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente por, pero no se limita en modo alguno a, los siguientes ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos experimentales.

<<Ejemplo experimental 1>> Ensayo de precipitación

10 El siguiente ensayo de precipitación se llevó a cabo con el fin de confirmar los efectos de los poli(alcoholes vinílicos) con diferentes grados de saponificación para mejorar la solubilidad de la enzalutamida y mantener la sobresaturación. Como poli(alcoholes vinílicos), se usaron POVAL (JMR-10M, JAPAN VAM & POVAL CO., LTD., en lo sucesivo abreviado a veces como "A1"), GOHSENL (NK-05R, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado a veces como "A2"), GOHSENL (KL-05, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado a veces como "A3"), POVAL (PE-05JPS, JAPAN VAM & POVAL CO., LTD., en lo sucesivo abreviado a veces como "B1"), POVAL (JT-05, JAPAN VAM & POVAL CO., LTD., en lo sucesivo abreviado a veces como "B2") y GOHSENL (NL-05, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado a veces como "B3"). Los grados de saponificación y los grados de polimerización de los poli(alcoholes vinílicos) usados en el ensayo se muestran en la Tabla 1. Tras disolver previamente 200 mg de cada poli(alcohol vinílico) en 500 ml de agua, se le añadió 1 ml de una solución en acetona de enzalutamida (que contenía 40 mg equivalentes de enzalutamida) ajustada a una concentración de 40 mg/ml, y se llevó a cabo un ensayo de precipitación de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm a una temperatura constante de 37°C. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa disuelta se calculó cuando una absorbancia de 1,579 en una cubeta de 5 mm se consideró como 100%.

[Tabla 1]

	A1	A2	A3	B1	B2	B3
Grado de saponificación (% en moles)	66	73	80	88	94	99
Grado de polimerización	260	500	500	500	500	500

25 Los resultados del ensayo se muestran en la figura 1. Cada ensayo se repitió tres veces y se muestran los valores promedio. En el intervalo de valores de saponificación (66% en moles a 99% en moles) de los poli(alcoholes vinílicos) usados en el ejemplo experimental 1, a medida que el grado de saponificación era menor, la solubilidad mejoraba y se mantenía la sobresaturación. En particular, en un intervalo de valores de saponificación de 66% en moles a 80% en moles, se aclaró que la sobresaturación podía mantenerse en gran medida además de una alta tasa disuelta.

<<Ejemplo experimental 2>>Ensayo de precipitación

30 El siguiente ensayo de precipitación se llevó a cabo con el fin de confirmar los efectos de los poli(alcoholes vinílicos) con diferentes grados de polimerización para mejorar la solubilidad de la enzalutamida y mantener la sobresaturación. Como poli(alcoholes vinílicos) se usaron el poli(alcohol vinílico) que tiene un grado de saponificación de 80 y un grado de polimerización de aproximadamente 100 (fabricado por Polysciences, Inc., en lo sucesivo abreviado a veces como "A4"), poli(alcohol vinílico) que tiene un grado de saponificación de 80 y un grado de polimerización de aproximadamente 300 (GOHSENL, KL-03, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado a veces como "A5"), y poli(alcohol vinílico) que tiene un grado de saponificación de 80 y un grado de polimerización de aproximadamente 2200 (GOHSENL, KH-17, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado a veces como "B4"). Los grados de saponificación y los grados de polimerización de los poli(alcoholes vinílicos) usados en el ensayo se muestran en la tabla 2. Tras disolver previamente 200 mg de cada poli(alcohol vinílico) en 500 ml de agua, se le añadió 1 ml de una solución en acetona de enzalutamida (que contenía 40 mg equivalentes de enzalutamida) ajustada a una concentración de 40 mg/ml, y se llevó a cabo un ensayo de precipitación de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm a una temperatura constante de 37°C. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa disuelta se calculó cuando una absorbancia de 1,579 en una cubeta de 5 mm se consideró como 100%.

[Tabla 2]

	A4	A5	B4
Grado de saponificación (% en moles)	80	80	80
Grado de polimerización	100	300	2200

ES 3 018 265 T3

Los resultados del ensayo se muestran en la figura 2. Cada ensayo se repitió tres veces y se muestran los valores promedio. La figura 2 incluye el resultado de A3 en el ejemplo experimental 1. En el intervalo de valores de polimerización (100 a 2200) de los poli(alcoholes vinílicos) usados en el ejemplo experimental 2, a medida que el grado de polimerización era menor, la tasa de disolución mejoraba. En particular, en un intervalo de valores de polimerización de 100 a 500, se aclaró que podía mantenerse en gran medida la sobresaturación además de una alta tasa disuelta.

<<Ejemplo 1>>

En 40 ml de agua, se agitaron 3 g de "A2" hasta que se disolvieron. A una solución mezclada preparada añadiendo además 160 ml de metanol a la solución de "A2", se añadió 1 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvió para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (Niro SD-Micro™ Spray Dryer, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 1.

<<Ejemplo 2>>

En 280 ml de agua, se agitaron 10 g de "A6" (poli(alcohol vinílico) preparado purificando el "A5" de The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd. para reducir la cantidad de disolvente residual, en lo sucesivo abreviado a veces como "A6") hasta que se disolvió. A una solución mezclada preparada añadiendo además 1120 ml de metanol a la solución de "A6", se añadieron 10 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvieron para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (Niro SD-Micro™ Spray Dryer, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 2. El grado de saponificación y el grado de polimerización de "A6" usados en los siguientes ejemplos se muestran en la tabla 3.

<<Ejemplo 3>>

En 2356,8 g de agua, se agitaron 120 g de "A6" hasta que se disolvieron. A una solución mezclada preparada añadiendo además 7463,2 g de metanol a la solución de "A6", se añadieron 60 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvieron para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (QSD-0.8-CC, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 3. Se confirmó mediante difracción de rayos X que la composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 3 estaba en un estado amorfo.

<<Ejemplo 4>>

En 2342,4 g de agua, se agitaron 180 g de "A6" hasta que se disolvieron. A una solución mezclada preparada añadiendo además 7417,7 g de metanol a la solución de "A6", se añadieron 60 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvieron para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (QSD-0.8-CC, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 4. Se confirmó mediante difracción de rayos X que la composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 4 estaba en un estado amorfo.

<<Ejemplo 5>>

En 3513,6 g de agua, se agitaron 270 g de GOHSENL (EG-05P, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado a veces como "B5") mientras se calentaba hasta que se disolvió. A una solución mezclada preparada añadiendo además 11126,4 g de metanol a la solución de "B5", se añadieron 90 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvieron para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (QSD-0.8-CC, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 5. El grado de saponificación y el grado de polimerización de "B5" usado en los ensayos se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	A6	B5
Grado de saponificación (% en moles)	81	88
Grado de polimerización	300	600

<<Ejemplo 6>>

En 96 ml de agua, se agitaron 3 g de "B2" mientras se calentaba hasta que se disolvió. A una solución mezclada preparada añadiendo además 224 ml de metanol a la solución de "B2", se añadió 1 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvió para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (Niro SD-Micro™ Spray Dryer, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 6.

<<Ejemplo 7>>

En 175 ml de agua, se agitaron 3 g de "B3" mientras se calentaba hasta que se disolvió. A una solución mezclada preparada añadiendo además 325 ml de metanol a la solución de "B3", se añadió 1 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvió para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (Niro SD-Micro™ Spray Dryer, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 7.

<<Ejemplo experimental 3>> Ensayo de disolución

Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en los ejemplos 1 a 7 (que contienen 80 mg equivalentes de enzalutamida). La formulación de cada composición farmacéutica se muestra en la tabla 4. Para el ensayo se usó polvo mezclado con la misma cantidad de manitol (PEARLITOL 200SD) que la de cada composición farmacéutica (dispersión sólida). El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido de ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm (250 rpm durante 0 a 3 minutos desde el inicio del ensayo y 200 rpm durante 3 a 5 minutos). La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 0,6316 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

[Tabla 4]

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Enzalutamida	80	80	80	80	80	80	80
A2	240	-	-	-	-	-	-
A6	-	80	160	240	-	-	-
B5	-	-	-	-	240	-	-
B2	-	-	-	-	-	240	-
B3	-	-	-	-	-	-	240

(Unidad: mg)

Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 5. Se obtuvieron tasas de disolución altas de 60% o mayores en las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) de los ejemplos 1 a 4, usando poli(alcohol vinílico) que tenía un grado de saponificación de 81% en moles o menos. Entre las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) de los ejemplos 2 a 4 que usan "A6", se obtuvieron tasas de disolución extremadamente altas de 80% o mayores en las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) que contenían dos o más veces de "A6" respecto a la enzalutamida. En las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) de los ejemplos 5 a 7, que usaban poli(alcohol vinílico) que tenía un grado de saponificación de 88% en moles o más, mientras que la solubilidad de la enzalutamida en agua ($20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$) era de 2 $\mu\text{g/ml}$, incluso la composición farmacéutica del ejemplo 7 mostró una concentración disuelta de 15,2 $\mu\text{g/ml}$ (= 80 mg x 9,5%/500 ml) y se observó un efecto de mejora de 7 veces o más en la concentración disuelta. De manera similar, las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 5 y 6, respectivamente, mostraron concentraciones disueltas de 22,56 $\mu\text{g/ml}$ (11,28 veces) y 41,6 $\mu\text{g/ml}$ (20,8 veces), y se observaron efectos de mejora de 10 veces o más en la concentración disuelta.

[Tabla 5]

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	93,9	70,3	97,7	94,2	14,1	26,0	9,5

<<Ejemplo 8>>

En 120 ml de agua, se agitaron 10 g de "A6" hasta que se disolvieron. A una solución mezclada preparada añadiendo además 480 ml de metanol a la solución de "A6", se añadieron 2 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvieron para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (Niro SD-Micro™ Spray Dryer, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 8.

ES 3 018 265 T3

<<Ejemplo experimental 4>> Ensayo de disolución

Se llevó a cabo un ensayo de disolución de la composición farmacéutica (dispersión sólida) preparada en el ejemplo 8 (que contiene 80 mg equivalentes de enzalutamida). La formulación del ejemplo 8 se muestra en la tabla 6. Para el ensayo se usó polvo mezclado con la misma cantidad de manitol (PEARLITOL 200SD) que la de la composición farmacéutica (dispersión sólida). El ensayo de disolución se llevó a cabo usando 500 ml de agua, 500 ml del 1^{er} fluido para el ensayo de disgregación de la Farmacopea Japonesa (JP1^o) y una solución preparada disolviendo 895 mg de polvo de SIF (polvo de fluido intestinal simulado, Biorelevant.com) en 500 ml del 2^o fluido para el ensayo de disgregación de la Farmacopea japonesa (JP2^o+SIF) como tres tipos de fluidos del ensayo de disolución, de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm (250 rpm durante 0 a 3 minutos desde el inicio del ensayo, y 200 rpm durante 3 a 5 minutos) a una temperatura del fluido de 37°C. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 0,6316 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

[Tabla 6]

	Ej. 8
Enzalutamida	80
A6	400
(Unidad: mg)	

La tasa de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestra en la tabla 7. Se observaron tasas de disolución extremadamente altas de 80% o mayores en cualquier fluido de ensayo de agua, JP1^o y JP2^o+SIF. Dado que la composición farmacéutica (dispersión sólida) de la presente invención, que se puede preparar usando poli(alcohol vinílico), no depende del pH, se espera que pueda disolverse incluso en un entorno de pH bajo, tal como en el estómago, y que se pueda obtener una capacidad de absorción rápida del fármaco.

[Tabla 7]

	Agua	JP1 ^o	JP2 ^o +SIF
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	98,8	91,8	94,4

<<Ejemplo comparativo 1>>

Tras mezclar 20 g de un copolímero de poli(alcohol vinílico), ácido acrílico y metacrilato de metilo (POVACOAT tipo F, Daido Chemical Corporation) con 4 g de enzalutamida, se fundieron 22,5 g de la mezcla y se amasaron usando una extrusora (DSM Xplore Pharma Micro Extruder) y se pulverizaron para obtener una composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo comparativo 1.

<<Ejemplo experimental 5>> Ensayo de disolución

Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en el ejemplo 4 y ejemplo comparativo 1 (que contienen 160 mg equivalentes de enzalutamida). La formulación de cada composición farmacéutica se muestra en la tabla 8. Para el ensayo se usó polvo mezclado con la misma cantidad de manitol (PEARLITOL 200SD) que la de cada composición farmacéutica (dispersión sólida). El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido de ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. Después de llenar previamente una jeringa con el polvo mezclado con manitol, se succionaron 20 ml del fluido del ensayo de disolución en la jeringa. El polvo se dispersó agitando y la jeringa se puso en un medidor de disolución para iniciar el ensayo. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 1,2632 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

[Tabla 8]

	Ej. 4	Comp. 1
Enzalutamida	160	160
A6	480	-
POVACOAT	-	800
(Unidad: mg)		

ES 3 018 265 T3

Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 9. Incluso en comparación con POVACOAT, el "A6" mostró un alto efecto para mejorar la solubilidad. En otras palabras, se obtuvo un efecto alto para mejorar la solubilidad al seleccionar poli(alcohol vinílico) que tenía un grado de saponificación bajo.

5 [Tabla 9]

	Ej. 4	Comp. 1
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	103,3	11,2

Ejemplo experimental 6 Ensayo de absorción oral en perros

10 Las suspensiones de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en los ejemplos 2, 3 y 5, y las cápsulas XTANDI (marca registrada) (que contenían cada una 160 mg equivalentes de enzalutamida) se administraron por vía oral a cinco perros beagle machos por separado en ayunas. La formulación de cada composición farmacéutica (dispersión sólida) se muestra en la tabla 10. Tras la administración, se extrajo sangre periódicamente y se midió la concentración de enzalutamida inalterada en el plasma obtenido por centrifugación. Los perros estuvieron en ayunas durante más de 16 horas antes de la hora de administración programada. Los perros se sometieron a 15 un tratamiento con pentagastrina (administración intramuscular en las nalgas; 30 minutos antes de la administración, y 30 y 90 minutos después de la administración) para controlar la acidez del pH intragástrico, y se llevó a cabo el ensayo.

[Tabla 10]

	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 5
Enzalutamida	160	160	160
A6	160	320	-
B5	-	-	480
(Unidad: mg)			

20 La concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de una forma inalterada de 0 a 24 horas (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($T_{\text{máx}}$) de las suspensiones de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) de los ejemplos 2, 3 y 5, y las cápsulas XTANDI (marca registrada), y sus relaciones con respecto a los valores de las cápsulas XTANDI (GMR) se muestran en la tabla 11. En el ejemplo 5 que contenía "B5", que tiene un grado de saponificación de 88% en moles, en 3 veces la cantidad de enzalutamida, tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC mostraron las mismas 25 adades de absorción que las de las cápsulas XTANDI (marca registrada). En los ejemplos 2 y 3 que contenían "A6", que tiene un grado de saponificación de 81% en moles, en 1 vez y 2 veces la cantidad de enzalutamida, respectivamente, tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC mostraron capacidades de absorción mayores que las de las cápsulas XTANDI (marca registrada), y se obtuvo una absorción alta. Además, en los ejemplos 2 y 3, el $T_{\text{máx}}$ era más corto que el de las cápsulas XTANDI (marca registrada) y se observó una capacidad de absorción rápida.

30 [Tabla 11]

		Cápsulas XTANDI	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 5
$C_{\text{máx}}$	$\mu\text{g/ml}$	$20,9 \pm 3,8$	$21,4 \pm 4,7$	$22,4 \pm 2,7$	$19,2 \pm 3,3$
	GMR	-	1,02	1,08	0,92
AUC	$\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$	$367,7 \pm 79,7$	$377,8 \pm 112,1$	$389,2 \pm 71,3$	$348,8 \pm 72,9$
	GMR	-	1,01	1,06	0,95
$T_{\text{máx}}$	h	$7,80 \pm 1,79$	$3,90 \pm 4,04$	$4,80 \pm 3,03$	$9,00 \pm 2,24$

<<Ejemplo comparativo 2>>

35 Tras mezclar 15 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 30, BASF) con 5 g de enzalutamida, se fundieron 18 g de la mezcla y se amasaron usando una extrusora (DSM Xplore Pharma Micro Extruder), y se pulverizaron para obtener una composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo comparativo 2.

<<Ejemplo experimental 7>> Ensayo de absorción oral en perros

5 Las suspensiones de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en el ejemplos 4 y ejemplo comparativo 2, y las cápsulas XTANDI (marca registrada) (que contenían cada una 160 mg equivalentes de enzalutamida) se administraron por vía oral a cuatro perros beagle machos por separado en ayunas. La formulación de cada composición farmacéutica se muestra en la tabla 12. El ensayo se llevó a cabo en las mismas condiciones de ensayo que las del ejemplo experimental 6.

[Tabla 12]

	Ej. 4	Comp. 2
Enzalutamida	160	160
A6	480	-
Polivinilpirrolidona	-	480
(Unidad: mg)		

10 La concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de una forma inalterada de 0 a 24 horas (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($T_{m\acute{a}x}$) de las suspensiones de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) del ejemplo 4 y ejemplo comparativo 2, y las cápsulas XTANDI (marca registrada), y sus relaciones con respecto a los valores de las cápsulas XTANDI (GMR) se muestran en la tabla 13. Mientras que tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC eran inferiores a las de las cápsulas XTANDI (marca registrada) en el ejemplo comparativo 2 que contenía polivinilpirrolidona (generalmente usada como material base para la dispersión sólida) en 3 veces la cantidad de enzalutamida, tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC eran mayores que los de las cápsulas XTANDI (marca registrada) en el ejemplo 4 que contenían "A6" en 3 veces la cantidad de enzalutamida, y se obtuvo una alta capacidad de absorción. Además, en el ejemplo 4, de forma similar a los ejemplos 2 y 3, el $T_{m\acute{a}x}$ era más corto que el de las cápsulas XTANDI (marca registrada) y se observó una capacidad de absorción rápida.

20 [Tabla 13]

		Cápsulas XTANDI	Ej. 4	Comp. 2
$C_{m\acute{a}x}$	$\mu\text{g/ml}$	16,0 \pm 6,6	16,5 \pm 4,8	11,4 \pm 4,3
	GMR	-	1,07	0,73
AUC	$\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	266,9 \pm 101,6	281,1 \pm 100,1	193,9 \pm 77,1
	GMR	-	1,06	0,73
$T_{m\acute{a}x}$	h	8,00 \pm 2,83	4,88 \pm 4,84	5,75:1:3,86

<<Ejemplo 9>>

25 Tras mezclar 300 g de enzalutamida, 900 g de "A6" y 300 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 30, BASF), la mezcla se fundió y se amasó usando una extrusora (KEX-25, Kurimoto, Ltd.), y se pulverizó para obtener una composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 9. Se confirmó mediante difracción de rayos X que la dispersión sólida del ejemplo 9 estaba en un estado amorfo.

<<Ejemplo 10>>

30 Tras mezclar 200 g de enzalutamida, 400 g de "A6" y 400 g de copolividona (Kollidon VA64, BASF), la mezcla se fundió y se amasó usando una extrusora (KEX-25, Kurimoto, Ltd.), y se pulverizó para obtener una composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 10.

<<Ejemplo experimental 8>> Ensayo de disolución

35 Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en los ejemplos 9 a 10 (que contienen 160 mg equivalentes de enzalutamida). La formulación de cada composición farmacéutica (dispersión sólida) se muestra en la tabla 14. Para el ensayo se usó polvo mezclado con la misma cantidad de manitol (PEARLITOL 200SD) que la de cada composición farmacéutica (dispersión sólida). El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido del ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. Después de llenar previamente una jeringa con el polvo

ES 3 018 265 T3

mezclado con manitol, se succionaron 20 ml del fluido del ensayo de disolución en la jeringa. El polvo se dispersó agitando y la jeringa se puso en un medidor de disolución para iniciar el ensayo. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 1,2632 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

5 [Tabla 14]

	Ej. 9	Ej. 10
Enzalutamida	160	160
A6	480	320
Polivinilpirrolidona	160	-
Copolividona	-	320
(Unidad: mg)		

Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 15. Se obtuvieron tasas de disolución extremadamente altas de 80% o mayores tanto en los ejemplos 9 como 10.

10 [Tabla 15]

	Ej. 9	Ej. 10
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	108,1	110,8

<<Ejemplo experimental 9>> Ensayo de absorción oral en perros

15 Las suspensiones de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en los ejemplos 9 y 10, y las cápsulas XTANDI (marca registrada) (que contenían cada una 160 mg equivalentes de enzalutamida) se administraron por vía oral a cinco perros beagle machos por separado en ayunas. La formulación de cada composición farmacéutica se muestra en la tabla 14. El ensayo se llevó a cabo en las mismas condiciones de ensayo que las del ejemplo experimental 6.

20 La concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de una forma inalterada de 0 a 24 horas (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($T_{\text{máx}}$) de las suspensiones de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 9 y 10, y las cápsulas XTANDI (marca registrada), y sus relaciones con respecto a los valores de las cápsulas XTANDI (GMR) se muestran en la tabla 16. La $C_{\text{máx}}$ en el ejemplo 9, y tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC en el ejemplo 10 eran mayores que las de las cápsulas XTANDI (marca registrada), y se obtuvo una alta capacidad de absorción. Además, en los ejemplos 9 y 10, el $T_{\text{máx}}$ era más corto que el de las cápsulas XTANDI (marca registrada) y se observó una capacidad de absorción rápida.

25

[Tabla 16]

		Cápsulas XTANDI	Ej. 9	Ej. 10
$C_{\text{máx}}$	$\mu\text{g/ml}$	20,9 \pm 3,8	26,6 \pm 2,9	23,6 \pm 6,2
	GMR	-	1,29	1,11
AUC	$\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	367,7 \pm 79,7	360,6 \pm 17,2	400,8 \pm 129,5
	GMR	-	1,00	1,07
$T_{\text{máx}}$	h	7,80 \pm 1,79	2,80 \pm 4,07	3,90 \pm 3,78

<<Ejemplo experimental 10>> Medición de la cantidad de la sustancia relacionada máxima

30 Con respecto a las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en los ejemplos 9 y 10 (que cada una contiene 80 mg equivalentes de enzalutamida), la cantidad de la sustancia relacionada máxima de enzalutamida se midió por un método de HPLC.

ES 3 018 265 T3

La medición de la cantidad de la sustancia relacionada máxima se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

- Como columna de HPLC, se usó Zorbax SB-CN, tamaño de partículas: 5 µm, 4,6 mm (diámetro interior) x 150 mm (fabricado por Agilent) y se mantuvo a una temperatura de 30°C.
- Como fase móvil A, se usó una solución acuosa con ácido trifluoroacético al 0,05%.
- 5 - Como fase móvil B, se usó una solución de acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%.
- Como soluciones de muestra, las muestras se diluyeron con una mezcla de acetonitrilo/agua (9:1) de modo que la concentración de enzalutamida era de 240 µg/ml.
- 10 - Las cantidades de sustancias relacionadas se midieron usando un espectrofotómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda: 260 nm), de acuerdo con el programa de gradiente que se muestra en la tabla 17 a continuación, y ajustando el caudal a 1 ml/min. El porcentaje del área del pico de la sustancia relacionada máxima se calculó como un porcentaje con respecto al área total de los picos de la enzalutamida y sus sustancias relacionadas.

[Tabla 17]

Tiempo después de inyección (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0 → 30	90 → 10	10 → 90
30 → 31	10 → 90	90 → 10
31 → 40	90	10

Los resultados del ejemplo experimental 10 se muestran en la tabla 18.

15

[Tabla 18]

	Ej. 9	Ej. 10
Cantidad de la sustancia relacionada máxima	0,20%	0,24%

<<Ejemplo 11>>

- 20 En un mortero, se prepararon 1200 mg de la composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 9, 1446 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 720 mg de cloruro de potasio, 180 mg de cospovidona (Kollidon CL), 36 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 18 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 11.

<<Ejemplo 12>>

- 25 En un mortero, se prepararon 1200 mg de la composición farmacéutica del ejemplo 9, 1446 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 720 mg de cloruro de sodio, 180 mg de cospovidona (Kollidon CL), 36 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 18 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 12.

<<Ejemplo 13>>

- 30 En un mortero, se prepararon 1200 mg de la composición farmacéutica del ejemplo 9, 1446 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 720 mg de cloruro de magnesio hexahidrato, 180 mg de cospovidona (Kollidon CL), 36 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 18 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 13.

35

[Tabla 19]

	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13
Ej. 9	200	200	200
Manitol	241	241	241
Cloruro de potasio	120	-	-

ES 3 018 265 T3

Cloruro de sodio	-	120	-
Cloruro de magnesio hexahidrato	-	-	120
Crospovidona	30	30	30
Ácido silícico anhidro ligero	6	6	6
Estearato de magnesio	3	3	3
Total	600	600	600
(Unidad: mg)			

<<Ejemplo experimental 11>> Ensayo de disolución

5 Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (comprimidos que contienen 40 mg equivalentes de enzalutamida) preparadas en los ejemplos 11 a 13. El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido del ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 0,3158 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

10 Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 20. Se observó una alta tasa de disolución de 60% o mayor en el ejemplo 13, usando cloruro de magnesio hexahidrato. Además, se obtuvieron tasas de disolución extremadamente altas de 80% o mayor en el ejemplo 11 usando cloruro de potasio y en el ejemplo 12 usando cloruro de sodio.

[Tabla 20]

	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	100,1	92,5	72,7

15 <<Ejemplo experimental 12 Ensayo de absorción oral en perros

La composición farmacéutica (comprimidos que contienen 160 mg equivalentes de enzalutamida (cuatro comprimidos)) preparada en el ejemplo 11 y las cápsulas XTANDI (marca registrada) se administraron por vía oral a cuatro perros beagle machos por separado en ayunas. El ensayo se llevó a cabo en las mismas condiciones de ensayo que las del ejemplo experimental 6.

20 La concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de una forma inalterada de 0 a 24 horas (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de una forma inalterada ($T_{\text{máx}}$) de la composición farmacéutica del ejemplo 11, y las cápsulas XTANDI (marca registrada), y sus relaciones con respecto a los valores de las cápsulas XTANDI (GMR) se muestran en la tabla 21. En el ejemplo 11, tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC eran mayores que las de las cápsulas XTANDI (marca registrada), y se obtuvo una alta capacidad de absorción. Además, en el ejemplo 11, el $T_{\text{máx}}$ era más corto que el de las cápsulas XTANDI (marca registrada) y se observó una capacidad de absorción rápida.

[Tabla 21]

		Cápsulas XTANDI	Ej. 11
$C_{\text{máx}}$	$\mu\text{g/ml}$	16,0±6,6	15,9±3,1
	GMR	-	1,05
AUC	$\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	266,9±101,6	274,0±70,1
	GMR	-	1,06
$T_{\text{máx}}$	h	8,00±2,83	5,75±4,92

<<Ejemplo 14>>

5 En un mortero, se prepararon 4000 mg de la composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 10, 4820 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 2400 mg de cloruro de potasio, 600 mg de crospovidona (Kollidon CL), 120 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 60 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 14.

<<Ejemplo 15>>

10 En un mortero, se prepararon 2000 mg de la composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 10, 2410 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 1200 mg de cloruro de sodio, 300 mg de crospovidona (Kollidon CL), 60 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 30 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 15.

<<Ejemplo 16>>

15 En un mortero, se prepararon 2000 mg de la composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 10, 2410 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 1200 mg de dihidrogenofosfato de potasio, 300 mg de crospovidona (Kollidon CL), 60 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 30 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 16.

[Tabla 22]

	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16
Ej. 10	200	200	200
Manitol	241	241	241
Cloruro de potasio	120	-	-
Cloruro de sodio	-	120	-
Dihidrogenofosfato de potasio	-	-	120
Crospovidona	30	30	30
Ácido silícico anhidro ligero	6	6	6
Estearato de magnesio	3	3	3
Total	600	600	600
(Unidad: mg)			

20

<<Ejemplo experimental 13>> Ensayo de disolución

25 Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (comprimidos que contienen 40 mg equivalentes de enzalutamida) preparadas en los ejemplos 14 a 16. El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido del ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 0,3158 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 23. En cualquiera de los ejemplos se obtuvieron tasas de disolución extremadamente altas de 80% o mayores.

30

[Tabla 23]

	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	103,5	86,3	85,5

<<Ejemplo experimental 14>> Ensayo de absorción oral en perros

La composición farmacéutica (comprimidos que contienen 160 mg equivalentes de enzalutamida (cuatro comprimidos)) preparada en el ejemplo 14 y las cápsulas XTANDI (marca registrada) se administraron por vía oral a tres perros beagle machos por separado en ayunas. El ensayo se llevó a cabo en las mismas condiciones de ensayo que las del ejemplo experimental 6.

La concentración plasmática máxima de una forma inalterada (C_{máx}), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de una forma inalterada de 0 a 24 horas (AUC) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de una forma inalterada (T_{máx}) de la composición farmacéutica (comprimidos) del ejemplo 14, y las cápsulas XTANDI (marca registrada), y sus relaciones con respecto a los valores de las cápsulas XTANDI (GMR) se muestran en la tabla 24. En el ejemplo 14, tanto la C_{máx} como el AUC mostraron valores altos en comparación con los de las cápsulas XTANDI (marca registrada), y se obtuvo una alta capacidad de absorción. Además, en la composición farmacéutica (comprimidos) del ejemplo 14, el T_{máx} era más corto que el de las cápsulas XTANDI (marca registrada) y se observó una capacidad de absorción rápida.

[Tabla 24]

		Cápsulas XTANDI	Ej. 14
C _{máx}	µg/ml	18,6±2,6	21,5±4,6
	GMR	-	1,15
AUC	µg/ml·h	326,2±48,9	375,8±73,0
	GMR	-	1,15
T _{máx}	h	7,00±1,73	5,50±4,33

<<Ejemplo 17>>

En un mortero, se prepararon 1200 mg de la composición farmacéutica del ejemplo 9, 1266 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 720 mg de cloruro de potasio, 360 mg de crospovidona (Kollidon CL), 36 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 18 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 17.

<<Ejemplo 18>>

En un mortero, se prepararon 1200 mg de la composición farmacéutica del ejemplo 9, 1266 mg de manitol (PEARLITOL 200SD), 720 mg de cloruro de potasio, 360 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC, LH-21), 36 mg de ácido silícico anhidro ligero (Silysia 320TP) y 18 mg de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mano de mortero. El polvo mezclado resultante se comprimió usando una máquina de comprimir de un solo punzón para obtener una composición farmacéutica (comprimidos, 600 mg por comprimido) del ejemplo 18.

[Tabla 25]

	Ej. 17	Ej. 18
Ej. 9	200	200
Manitol	211	211
Cloruro de potasio	120	120
Crospovidona	60	-
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	-	60
Ácido silícico anhidro ligero	6	6
Estearato de magnesio	3	3
Total	600	600
(Unidad: mg)		

<<Ejemplo experimental 15>> Ensayo de disolución

Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (comprimidos que contienen 40 mg equivalentes de enzalutamida) preparadas en los ejemplos 17 y 18. El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido del ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm. La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 0,3158 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 26. Se observaron tasas de disolución extremadamente altas de 80% o mayores en las composiciones farmacéuticas (comprimidos) del ejemplo 17 usando crospovidona y del ejemplo 18 usando hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

[Tabla 26]

	Ej. 17	Ej. 18
$D_{10 \text{ min}}$ (%)	91,4	90,6

<<Ejemplo 19>>

En 40 ml de agua, se agitaron 3 g de "A1" hasta que se disolvieron. A una solución mezclada preparada añadiendo además 160 ml de metanol a la solución de "A1", se añadió 1 g de enzalutamida y se agitó hasta que se disolvió para preparar una solución de atomización. La solución de atomización se secó por atomización con un secador de atomización (Niro SD-Micro™ Spray Dryer, GEA) para obtener una composición farmacéutica (una dispersión sólida) del ejemplo 19.

<<Ejemplo experimental 16>> Ensayo de disolución

Se llevó a cabo un ensayo de disolución de las composiciones farmacéuticas (dispersiones sólidas) preparadas en los ejemplos 5 a 7 y 19 (que contienen 80 mg equivalentes de enzalutamida). La formulación de cada composición farmacéutica se muestra en la tabla 27. Para el ensayo se usó polvo mezclado con la misma cantidad de manitol (PEARLITOL 200SD) que la de cada composición farmacéutica (dispersión sólida). El ensayo de disolución se llevó a cabo usando agua (volumen del fluido de ensayo: 500 ml, temperatura del fluido: 37°C) como fluido del ensayo de disolución de acuerdo con un ensayo de disolución, un método de paleta de la Farmacopea japonesa a una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm (250 rpm durante 0 a 3 minutos desde el inicio del ensayo y 200 rpm durante 3 a 5 minutos). La absorbancia ultravioleta de la enzalutamida se midió a 260 nm. La tasa de disolución se calculó cuando una absorbancia de 0,6316 en una cubeta de 1 mm se consideró como 100%.

[Tabla 27]

	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 19
Enzalutamida	80	80	80	80
B5	240	-	-	-
B2	-	240	-	-
B3	-	-	240	-
A1	-	-	-	240
(Unidad: mg)				

Las tasas de disolución después de 10 minutos desde el inicio del ensayo de disolución ($D_{10 \text{ min}}$) se muestran en la tabla 28. Se obtuvo una alta tasa de disolución de 100% o mayor en la composición farmacéutica (dispersión sólida) del ejemplo 19 usando poli(alcohol vinílico) que tenía un grado de saponificación de 66% en moles. En la composición farmacéutica (dispersión sólida) de los ejemplos 5 a 7, que usaban poli(alcohol vinílico) que tenía un grado de saponificación de 88% en moles o más, incluso la composición farmacéutica del ejemplo 7 mostró una concentración disuelta de 15,2 µg/ml (= 80 mg x 9,5%/500 ml) y se observó un efecto de mejora de 7 veces o más en la concentración disuelta, con respecto a la solubilidad de la enzalutamida en agua.

[Tabla 28]

	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 19
D _{10 min} (%)	14,1	26,0	9,5	112,6

Aplicabilidad industrial

- 5 Según la presente invención, se puede proporcionar una composición farmacéutica para administración oral, en donde se mejoran las propiedades de solubilidad y/o disolución de la enzalutamida, se mantiene la sobresaturación y se mejora la capacidad de absorción oral de la enzalutamida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico), en donde el poli(alcohol vinílico) tiene un grado de saponificación de 55% en moles o más y menos de 85% en moles, y en donde el grado de saponificación se define como $m/(m+n) \times 100$ en donde m es el número de grupos hidroxilo y n es el número de grupos acetilo en el poli(alcohol vinílico).
2. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 1, en donde el poli(alcohol vinílico) tiene un grado de polimerización de 50 o más y 600 o menos.
3. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende una dispersión sólida que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico).
- 10 4. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno.
5. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 4, en donde la sustancia que tiene un grupo funcional capaz de funcionar como un aceptor de enlaces de hidrógeno es polivinilpirrolidona y/o copolividona.
- 15 6. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además codisgregante.
7. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 6, en donde el codisgregante es un compuesto o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y dihidrogenofosfato de potasio.
- 20 8. La composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 6 o 7, en donde el codisgregante es cloruro de potasio.
9. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un disgregante, preferiblemente en donde el disgregante es un compuesto o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en crospovidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, más preferiblemente en donde el desintegrante es crospovidona.
- 25 10. La composición farmacéutica para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéutica es un comprimido, opcionalmente en donde la enzalutamida es amorfa.
11. Un método para producir una composición farmacéutica para administración oral que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico), en donde el poli(alcohol vinílico) tiene un grado de saponificación de 55% en moles o más y menos de 85% en moles, y en donde el grado de saponificación se define como $m/(m+n) \times 100$ en donde m es el número de grupos hidroxilo y n es el número de grupos acetilo en el poli(alcohol vinílico).
- 30 12. El método de producción de una composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 11, comprendiendo dicho método la etapa de preparar una dispersión sólida que comprende enzalutamida y poli(alcohol vinílico).
- 35 13. El método de producción de una composición farmacéutica para administración oral según la reivindicación 12, en donde la dispersión sólida se prepara por un método de extrusión por fusión en caliente, o en donde la dispersión sólida se prepara por un método con disolventes.

Figura 1

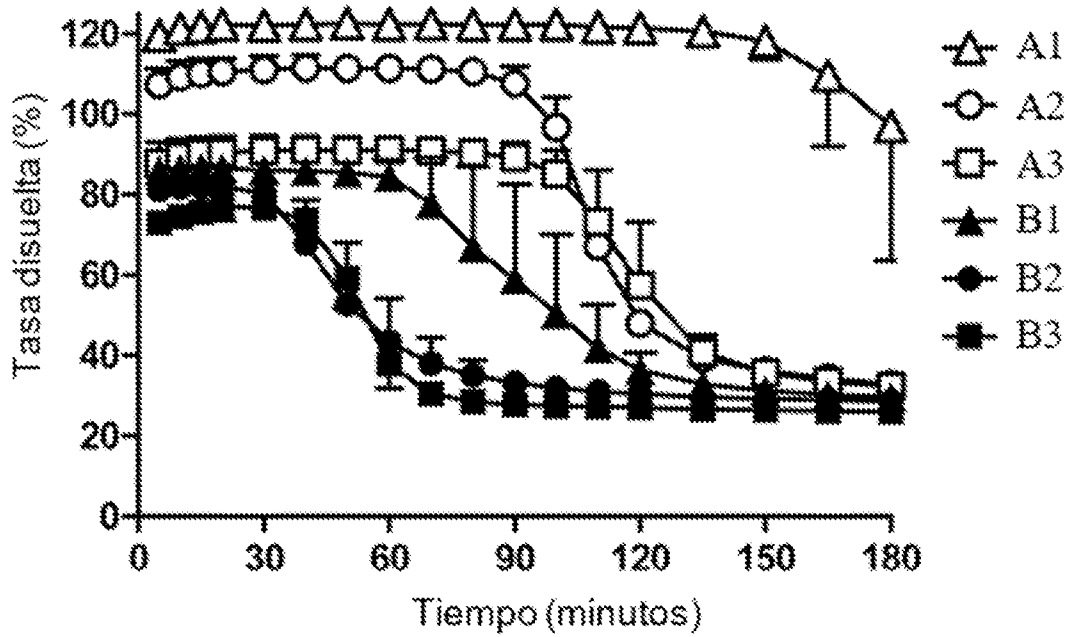


Figura 2

