



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 019 912**

⑮ Int. Cl.:

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

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2015 E 21175525 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3925598**

⑭ Título: **Composiciones anticancerígenas**

⑩ Prioridad:

05.12.2014 EP 14196605

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2025

⑬ Titular/es:

ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.00%)
10990 Wilshire Blvd. Suite 440
Los Angeles, CA 90024, US

⑯ Inventor/es:

VERRECK, GEERT

⑯ Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 019 912 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones anticancerígenas

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de ARN-509, que se pueden administrar a un mamífero, en particular un ser humano, que padece una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), en particular el cáncer, más en particular el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica, o cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo. Según la invención, estas formulaciones comprenden una dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS se puede obtener, en particular se obtiene, extrudiendo por fusión una mezcla que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS y, opcionalmente, moliendo posteriormente dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS se puede obtener, en particular se obtiene, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un disolvente adecuado.
- 10 La dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS puede formularse además con un portador farmacéuticamente aceptable en una formulación farmacéutica, proporcionando tal formulación una estabilidad mejorada o una vida útil mejorada. La formulación de la presente invención proporciona una liberación rápida del fármaco. Con la formulación de la presente invención, se puede reducir la carga de píldoras para el paciente, en particular para el paciente con cáncer y, por lo tanto, se puede mejorar la adherencia a la terapia y la eficiencia de la terapia.
- 15 La patente WO 2013/152342 A1 se refiere a métodos y composiciones para tratar el cáncer que comprenden administrar a un paciente un regimiento combinado que comprende OSI-027 y un antagonista del receptor de andrógenos.
- 20

30 **Figuras**

Figura 1: Patrón de XRD del formulario B del ARN-509.

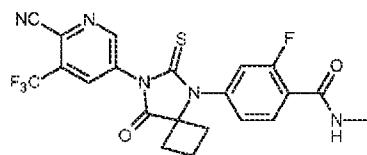
Figura 2: Espectro IR del formulario B del ARN-509.

35 Figura 3: Curva de DSC del formulario B del ARN-509.

Descripción detallada

- 40 El ARN-509 es un antagonista potente y específico del receptor de andrógenos (AR). El mecanismo de acción del ARN-509 es el antagonismo de la señalización del receptor de andrógenos a través de la inhibición de la translocación nuclear del AR y la unión del ADN a los elementos de respuesta a los andrógenos.
- 45 Las acciones de los andrógenos con los receptores de andrógenos se han implicado en una serie de enfermedades o afecciones, tales como los cánceres dependientes de andrógenos, la virilización en las mujeres y el acné, entre otras. Los compuestos que disminuyen los efectos de los andrógenos en los receptores de andrógenos y/o disminuyen las concentraciones de los receptores de andrógenos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos desempeñan un papel.
- 50 Las enfermedades o afecciones relacionadas con la AR incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de la próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, hiperplasia, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de la espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, suplementos con andrógenos para la disminución de los niveles de testosterona relacionada con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de útero, sofocos, atrofia y debilidad muscular de la enfermedad de Kennedy, atrofia cutánea, pérdida ósea, anemia, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal. Dado el papel central de la AR en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata, el ARN-509 es útil para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, el cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.
- 55
- 60

65 La estructura química de ARN-509 es:



10 El ARN-509 o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida se encuentra actualmente en desarrollo clínico como una solución no acuosa de base lipídica que se rellena en cápsulas de gelatina blanda, cada una con 30 mg de ARN-509. La dosis diaria que se estudia es de 240 mg/día mediante administración oral (o 8 cápsulas de gelatina blanda). Se ha descubierto que, durante el uso, las cápsulas de gelatina blanda que contienen ARN-509 tienen una vida útil de solo 6 meses y necesitan almacenamiento en cadena de frío.

15 15 Un aspecto de la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en particular a formulaciones farmacéuticas sólidas, más en particular a formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral del ARN-509, donde tales formulaciones tienen una estabilidad mejorada, una vida útil más prolongada, proporcionan una liberación rápida del fármaco o proporcionan una carga reducida de píldoras para el paciente, en particular para el paciente con cáncer. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un medio para aumentar la adherencia a la terapia y la eficacia de la terapia.

20 20 El alcance de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida está en el intervalo de 1:1 a 1:10.

25 25 Los copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico poli(met)acrilatos se conocen en la industria como Eudragit®, Eudragit® es el nombre comercial de un intervalo diverso de copolímeros a base de poli(met)acrilatos. Hay diferentes grados disponibles. En un aspecto de la invención, el Eudragit® en las dispersiones con ARN-509 es Eudragit® L 100-55 que contiene un copolímero aniónico a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo (número CAS 30 25212-88-8; Denominación química/IUPAC: Polí(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1) (Evonik Industries). En un aspecto de la invención, el Eudragit® en las dispersiones con ARN-509 es Eudragit® E 100 que es un copolímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo (número CAS 35 24938-16-7; Nombre químico/IUPAC: Polí(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2: 1 (Evonik Industries). El HPMCAS o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hipromelosa (número CAS 40 71138-97-1) es una mezcla de ácido acético y ésteres de ácido monosuccínico de hidroxipropilmetilcelulosa (nombre IUPAC: celulosa, éter 2-hidroxipropil metílico, acetato, butanodioato de hidrógeno). Existen diferentes grados disponibles diferenciados basados en el grado/proorción de sustitución (contenido de acetilo, contenido de succinoilo) y el tamaño de las partículas (micronizadas y granulares). En un aspecto de la invención, el HPMCAS en las dispersiones con ARN-509 es HPMCAS LG (calidad granular) o HPMCAS LF (calidad micronizada) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), en particular HPMCAS LG.

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

45 45 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato seleccionado de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100, y HPMCAS seleccionado de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

50 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende

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

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

60 60 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato seleccionado de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100, y HPMCAS.

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

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

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

Un grado preferido del copolímero de polí(met)acrilato en las dispersiones sólidas de la invención es Eudragit® L 100-55.

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

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

En un aspecto de la invención, la relación peso-peso del copolímero de polí(met)acrilato al HPMCAS en la dispersión sólida como se describe en la presente memoria varía de 5:95 a 95:5, en particular de 10:90 a 90:10, más en particular de 25:75 a 75:25. Preferiblemente, la relación peso-peso del copolímero de polí(met)acrilato al HPMCAS en la dispersión sólida como se describe en la presente memoria es de 50:50.

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

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3, más en particular en donde la relación peso-peso del copolímero de polí(met)acrilato al HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, de es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

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

a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50; o

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3, más en particular en donde la relación peso-peso del copolímero de polí(met)acrilato al HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

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

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;
 - b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;
 - c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50; o
 - d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3, más en particular en donde la relación peso-peso del copolímero de poli(met)acrilato al HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

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

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;
 - b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;
 - c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50; o
 - d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3, más en particular en donde la relación peso-peso del copolímero de poli(met)acrilato al HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

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

- 55 a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

60 c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50; o

65 d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; en particular en donde la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3; más en particular en donde la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

- 5 En un aspecto de la invención, las partículas, como se describen en la presente memoria, se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describen en la presente memoria, se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.
- 10 En un aspecto de la invención, las partículas, como se describen en la presente memoria, se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describen en la presente memoria, se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

- 15 En un aspecto de la invención, las partículas, como se describen en la presente memoria, se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describen en la presente memoria, se pueden obtener, en particular se obtienen, secando por rociado una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un disolvente adecuado. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.
- 20

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

- 25 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, en particular partículas, como se describe en la presente memoria.

- 30 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del copolímero del poli(met)acrilato: HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

- 35 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

- 40 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LG varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

- 45 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

- 50 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del Eudragit® E 100: HPMCAS LF varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50.

- 55 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, en particular partículas, que comprenden una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida

ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, en particular partículas, que comprenden una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del copolímero del polí(met)acrilato: HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50. En un aspecto, la partícula se puede obtener, en particular se obtiene, mediante secado por rociado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, la partícula se puede obtener, en particular se obtiene, mediante extrusión por fusión como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el copolímero de polí(met)acrilato se selecciona de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100. En un aspecto, el HPMCAS se selecciona de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, en particular partículas, que consisten en una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, en particular partículas, que consisten en una dispersión sólida, consistiendo dicha dispersión sólida en ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS) es de 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso-peso del copolímero del polí(met)acrilato: HPMCAS varía de 25:75 a 75:25, o es de 25:75, 50:50 o 75:25; se prefiere 50:50. En un aspecto, la partícula se puede obtener, en particular se obtiene, mediante secado por rociado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, la partícula se puede obtener, en particular se obtiene, mediante extrusión por fusión como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el copolímero de polí(met)acrilato se selecciona de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100. En un aspecto, el HPMCAS se selecciona de HPMCAS LG y HPMCAS LF.

25 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida como se describe en la presente memoria, en donde no está presente ningún surfactante.

Un aspecto de la invención es una partícula como se describe en la presente memoria, en donde no está presente ningúun surfactante.

30 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria en donde no está presente ningúun surfactante.

35 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida como se describe en la presente memoria en donde el ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

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

40 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria en donde el ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

45 En las dispersiones sólidas o partículas o formulaciones farmacéuticas como se describe en la presente memoria, el ARN-509 está presente en forma de base o como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, en particular como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el ARN-509 está presente en forma de base.

50 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables pretenden comprender las formas de sal no tóxicas terapéuticamente activas. Las formas de sal de adición ácida se pueden obtener tratando la forma de base de ARN-509 con ácidos apropiados, tales como ácidos inorgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos hidrohalogenados, p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y los ácidos similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; ácido metafosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido trimetilacético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido 2-hidroxipropanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido hidrocinámico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, ácido hexanoico, ácido ciclopantanopropiónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido 4-metilbicielo-[2..2.2]oet-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenibutírico, ácido valproico y ácidos similares.

60 Por el contrario, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

También se incluyen los hidratos, las formas de adición de disolventes y las mezclas de los mismos que el ARN-509 y sus sales pueden formar. Ejemplos de formas de este tipo son, p. ej., hidratos, alcoholatos y lo similar, por ejemplo un etanolato.

- 5 En general, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos están normalmente en el intervalo de 0,01 mg a 5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En otro aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg por día. En otro aspecto, la dosis empleada para el tratamiento de seres humanos adultos es de 240 mg por día. La dosificación exacta y frecuencia de administración de ARN-509 pueden depender de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe ARN-509. Por lo tanto, las dosis mencionadas en la presente memoria son sólo orientativas y no pretenden limitar el alcance o el uso de la invención en ningún grado. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se presenta convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo).
- 25 En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 240 mg de ARN-509.
- En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 120 mg de ARN-509.
- 30 En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509.
- En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 240 mg de ARN-509. La formulación farmacéutica se administra una vez al día.
- 35 En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 120 mg de ARN-509. Dos de dichas formulaciones se administran diariamente, preferiblemente de modo simultáneo (o durante un período corto de tiempo).
- 40 En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509. Cuatro de dichas formulaciones se administran diariamente, preferiblemente de modo simultáneo (o durante un período corto de tiempo).
- 45 La formulación de la presente invención también se puede usar en combinación con otro agente contra el cáncer, en particular con otro agente contra el cáncer de próstata, más en particular con un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α-hidroxilasa/C17,20-lasa (CYP17), en particular el acetato de abiraterona. La formulación de la presente invención se puede combinar además con prednisona.
- 50 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de una formulación farmacéutica según la invención y otro agente contra el cáncer, en particular otro agente contra el cáncer de próstata, más en particular un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α-hidroxilasa/C17,20-lasa (CYP17), en particular el acetato de abiraterona.
- 55 Dicha combinación puede comprender además prednisona.
- 60 El término “una dispersión sólida” significa un sistema en estado sólido (en contraposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa de modo más o menos uniforme en el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es de tal modo que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase como se define en termodinámica, tal dispersión sólida se denominará “una solución sólida” en la presente memoria. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos, porque los componentes que contienen están habitualmente biodisponibles fácilmente para los organismos a los que se administran. Esta ventaja probablemente puede explicarse por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido, tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución puede atribuirse, al menos en parte, al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.
- 65

La expresión “una dispersión sólida” también comprende dispersiones que son menos homogéneas por completo que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes por completo ni comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término “una dispersión sólida” también se refiere a un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes (a) (ingrediente activo) y (b) (polímero (copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS)) y que tiene dominios o pequeñas regiones en donde amorfó, microcristalino o cristalino (a), o amorfó, microcristalino o cristalino (b), o ambos, se dispersan más o menos uniformemente en otra fase que comprende (b), o (a), o una solución sólida que comprende (a) y (b). Dichos dominios son regiones marcadas de modo distintivo por alguna característica física, de tamaño pequeño en comparación con el tamaño del sistema en su conjunto, y distribuidas de modo uniforme y aleatoria en todo el sistema.

5 Se prefieren las dispersiones o partículas sólidas, como se describe en la presente memoria, en donde el ARN-509 está en una fase no cristalina, ya que tienen una velocidad de disolución intrínsecamente más rápida que aquellas en donde parte o la totalidad del ARN-509 está en forma microcristalina o cristalina.

10 15 Alternativamente, las dispersiones sólidas pueden estar en forma de una dispersión en donde el ARN-509 amorfó o microcristalino o el copolímero de polí(met)acrilato amorfó o microcristalino o HPMCAS amorfó o microcristalino se dispersa más o menos uniformemente en una solución sólida que comprende ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS.

20 En un aspecto de la invención, el ARN-509 está presente en las dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria en forma amorfá.

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

25 30 Existen diversas técnicas para preparar las dispersiones sólidas de la invención, que incluyen la extrusión por fusión (p. ej., extrusión por fusión en caliente), el secado por rociado y la evaporación de la solución, en particular la extrusión por fusión en caliente y el secado por rociado, prefiriéndose el secado por rociado.

Las partículas según la invención se pueden preparar primero preparando una dispersión sólida de los componentes y, a continuación, opcionalmente triturando o moliendo dicha dispersión.

35 El proceso de fusión-extrusión comprende los siguientes pasos:

- 35 a) mezclar ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS,
- b) opcionalmente, mezclar aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar la mezcla obtenida hasta obtener una masa fundida homogénea,
- 40 d) impulsar la masa fundida obtenida a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar la masa fundida hasta que solidifique.

45 50 Los términos “fundir” y “fusión” no sólo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también pueden referirse a una transición a un estado vítreo o gomoso, y en la que es posible que un componente de la mezcla se incruste de modo más o menos homogéneo en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el o los otros componentes se disolverán en la masa fundida, formando así una solución que al enfriarse puede formar una solución sólida que tiene propiedades ventajosas de disolución.

55 60 Un parámetro importante de la extrusión por fusión es la temperatura a la que funciona la extrusora por fusión. Para el proceso de extrusión por fusión de la presente invención, la temperatura de operación oscila preferiblemente entre aproximadamente 160 °C y aproximadamente 190 °C, más preferiblemente oscila entre aproximadamente 160 °C y 175 °C. El límite inferior de temperatura se define por el punto en el que el ARN-509 todavía sigue fundiéndose durante la extrusión con un conjunto dado de condiciones de extrusión. Cuando el ARN-509 no está completamente fundido, el producto extrudido puede no proporcionar la biodisponibilidad deseada. Cuando la viscosidad de la mezcla es demasiado alta, el proceso de extrusión por fusión será difícil. A temperaturas más altas, los componentes pueden descomponerse a un nivel inaceptable. Un experto en la técnica reconocerá el intervalo de temperatura más apropiado que se va a usar.

65 60 La velocidad de rendimiento también es importante porque los componentes pueden empezar a descomponerse si permanecen demasiado tiempo en contacto con el elemento calefactor.

65 Se apreciará que el experto en la técnica será capaz de optimizar los parámetros del proceso de extrusión por fusión dentro de los intervalos dados anteriormente. Las temperaturas de trabajo también estarán determinadas por el tipo de extrusora o el tipo de configuración dentro de la extrusora que se use. La mayor parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora se puede proporcionar por los elementos de calentamiento.

Sin embargo, la fricción del material dentro de la extrusora también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

Un experto en la técnica reconocerá la extrusora más apropiada, tal como, por ejemplo, una extrusora de un solo tornillo, una extrusora de doble tornillo o una extrusora de múltiples tornillos, para la preparación del objeto de la presente invención.

El secado por rociado de una mezcla de los componentes en un disolvente adecuado también produce una dispersión sólida de dichos componentes o partículas que comprenden o consisten en una dispersión sólida de dichos componentes y puede ser una alternativa útil al proceso de extrusión por fusión, particularmente en aquellos casos donde el copolímero de polí(met)acrilato o el HPMCAS no son lo suficientemente estables para soportar las condiciones de extrusión y donde el disolvente residual puede eliminarse eficazmente de la dispersión sólida. Otra posible preparación más consiste en preparar una mezcla de los componentes en un disolvente adecuado, verter dicha mezcla sobre una superficie grande para formar una película delgada y evaporar el disolvente de la misma.

Los disolventes adecuados para el secado por rociado pueden ser cualquier disolvente orgánico en el que el ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato, en particular Eudragit® L 100-55 o Eudragit® E 100, y HPMCAS, en particular HPMCAS LG o HPMCAS LF, sean miscibles. En un aspecto de la invención, el punto de ebullición del disolvente es inferior a la Tg (temperatura de transición vítrea) de la dispersión sólida. Además, el disolvente debe tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión a un nivel que sea aceptable según las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH). La eliminación del disolvente a este nivel puede requerir un paso de secado posterior, tal como, por ejemplo, el secado en bandeja, posterior al proceso de secado por rociado. Los disolventes incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol, en particular metanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y varios otros disolventes tales como acetonitrilo, diclorometano, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. También se pueden usar disolventes de baja volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. En un aspecto de la invención, el disolvente adecuado para el secado por rociado es una mezcla de disolventes. En un aspecto de la invención, el disolvente para el secado por rociado es una mezcla de un alcohol y acetona, en particular una mezcla de metanol y acetona, más en particular una mezcla de metanol y acetona 1:9 (p:p). En un aspecto de la invención, el disolvente para el secado por rociado es una mezcla de un alcohol y diclorometano, en particular una mezcla de metanol y diclorometano, más en particular una mezcla de metanol y diclorometano 6:4 (p:p) o 5:5 (p:p), se prefiere 5:5 (p:p).

Las partículas, como se describen en la presente memoria, tienen una d^{50} de aproximadamente 1500 μm , de aproximadamente 1000 μm , de aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 250 μm , de aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 70 μm , de aproximadamente 65 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 25 μm , o de aproximadamente 20 μm . Las partículas obtenidas mediante secado por rociado tienen preferiblemente un valor d^{50} que cae en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 100 μm , en particular un valor d^{50} que cae en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 70 μm , más en particular un valor d^{50} de aproximadamente 20 μm , de aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 65 μm , o de aproximadamente 70 μm .

Como se usa en la presente memoria, el término d^{50} tiene su significado convencional conocido por el experto en la técnica y puede medirse por técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. El d^{50} mencionado en la presente memoria puede estar relacionado con las distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, por "un d^{50} de 50 μm " se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 50 μm . Lo mismo se aplica a los otros tamaños de partículas mencionados. De manera similar, el tamaño de partícula d^{50} puede estar relacionado con las distribuciones de peso de las partículas. En ese caso, por " d^{50} de 50 μm " se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 50 μm . Lo mismo se aplica a los otros tamaños de partículas mencionados. Normalmente, la distribución de volumen y peso da como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula promedio.

El tamaño de partícula puede ser un factor importante que determina la velocidad de formación de comprimidos, en particular la fluidez y, por lo tanto, la capacidad de fabricación a gran escala de una determinada forma farmacéutica o formulación, y la calidad del producto final. Por ejemplo, para cápsulas, el tamaño de partícula puede variar preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 μm (d^{50}); para comprimidos, el tamaño de partícula es preferiblemente de menos de 250 μm , más preferiblemente menos de 100 μm (d^{50}). Partículas demasiado pequeñas (< 10-20 μm) pueden provocar frecuentemente adherencias en los punzones de los comprimidos y problemas de fabricación.

Las partículas o dispersiones sólidas como se describen en la presente memoria pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificantes, sabores, colorantes, conservantes y lo similar. Especialmente en el caso de la preparación por extrusión con fusión por calor, dichos excipientes no deberían ser sensibles al calor, en otras palabras, no deberían mostrar ninguna degradación o descomposición apreciable a la temperatura de trabajo de la extrusora de fusión.

5 Los plastificantes adecuados son farmacéuticamente aceptables e incluyen polialcoholes de bajo peso molecular tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol; polietilenglicoles tales como dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol; otros polietilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 1000 g/mol; 10 polipropilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 200 g/mol; éteres glicólicos tales como éter monoisopropílico de monopropilenglicol; éter monoetílico de propilenglicol; éter monoetílico de dietilenglicol; plastificantes de tipo éster tales como citrato de trietilo, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, glicolato de alilo; y aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, 15 monoisopropanolamina; trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y lo similar. De estos, se prefieren los polietilenglicoles de bajo peso molecular, el etilenglicol, los polipropilenglicoles de bajo peso molecular y especialmente el propilenglicol.

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

20 Las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención se pueden formular en formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de ARN-509. Aunque, en primera instancia, se contemplan formulaciones farmacéuticas para administración oral tales como comprimidos y cápsulas, las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención también se pueden usar para preparar formulaciones farmacéuticas, p. ej., para 25 administración rectal. Las formulaciones preferidas son aquellas adaptadas para la administración oral en forma de comprimido. Se pueden producir mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales con ingredientes o excipientes convencionales (portador farmacéuticamente aceptable) y con máquinas de fabricación de comprimidos convencionales. Para facilitar la deglución de tal formulación por un mamífero, es ventajoso dar a las formulaciones, 30 en particular a los comprimidos, una forma apropiada. Una capa de película sobre el comprimido puede contribuir aún más a la facilidad con la que se puede tragar.

Las formulaciones de la invención, en particular los comprimidos, pueden incluir uno o más excipientes convencionales (portadores farmacéuticamente aceptables) tales como desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes reguladores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, sabores y colores. Algunos excipientes pueden servir para múltiples propósitos. Preferiblemente, las formulaciones de la presente invención incluyen un desintegrante, un diluyente o relleno, un lubricante y un deslizante.

35 Los desintegrantes adecuados son aquellos que tienen un coeficiente de expansión grande. Ejemplos de los mismos son los polímeros reticulados hidrófilos, insolubles o poco solubles en agua, tales como la crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) y la croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica reticulada). La cantidad de desintegrante en los comprimidos según la presente invención puede oscilar convenientemente entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 15 % (p/p) y preferiblemente oscilar entre aproximadamente el 3 y el 7 %, en particular es de aproximadamente el 5 % (p/p). Dado que los desintegrantes, por su naturaleza, producen formulaciones de liberación sostenida cuando se emplean a granel, resulta ventajoso diluirlos con una sustancia inerte denominada diluyente o relleno.

40 Puede usarse una variedad de materiales como diluyentes o rellenos. Son ejemplos la lactosa monohidrato, la lactosa anhidra, la sacarosa, la dextrosa, el manitol, el sorbitol, el almidón, la celulosa (p. ej., celulosa microcristalina (Avicel™), la celulosa microcristalina silicificada), el fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhidro y otros conocidos en la técnica, y las mezclas de los mismos (p. ej., una mezcla secada por rociado de lactosa monohidrato (75 %) con celulosa microcristalina (25 %) que está disponible comercialmente como Microcelac™). Se prefiere la celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina silicificada. La cantidad de diluyente o relleno en los comprimidos puede oscilar convenientemente entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 70 % (p/p) y preferiblemente oscila entre aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 60 % (p/p).

45 Se pueden emplear lubricantes y deslizantes en la fabricación de ciertas formas de dosificación, y normalmente se emplearán cuando se produzcan comprimidos. Ejemplos de lubricantes y deslizantes son aceites vegetales hidrogenados, p. ej., aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, sílice coloidal, talco de sílice coloidal anhidra, mezclas de los mismos y otros conocidos en la técnica. Los lubricantes interesantes son el estearato de magnesio y las mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio. Un deslizante preferido es la sílice coloidal anhidra.

55 Los deslizantes generalmente comprenden del 0,2 al 7,0 % del peso total del comprimido, en particular del 0,5 al 1,5 %, más en particular del 1 al 1,5 % (p/p).

Los lubricantes generalmente comprenden del 0,2 al 7,0 % del peso total del comprimido, en particular del 0,2 al 1 %, más en particular del 0,5 al 1 % (p/p).

5 También se pueden añadir otros excipientes, tales como agentes colorantes y pigmentos, a las formulaciones de la invención. Los colorantes y pigmentos incluyen dióxido de titanio y colorantes adecuados para alimentos. Un agente colorante es un ingrediente opcional en la formulación de la invención, pero cuando se usa, el agente colorante puede estar presente en una cantidad de hasta el 3,5 % basada en el peso total del comprimido.

10 Los sabores son opcionales en la formulación y pueden elegirse entre aceites saborizantes sintéticos y saborizantes aromáticos o aceites naturales, extractos de hojas de plantas, flores, frutas, etc., y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto y aceite de tomillo. También son útiles como sabores la vainilla, el aceite cítrico, que incluye limón, naranja, uva, lima y pomelo, y las esencias de frutas, que incluyen manzana, plátano, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. La cantidad de sabor puede depender de varios factores, que incluyen el efecto organoléptico deseado. En general, el sabor estará presente en una cantidad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 3 % (p/p).

20 Como se conoce en la técnica, las mezclas de comprimidos pueden granularse en seco o granularse en húmedo antes de la formación de comprimidos. El proceso de formación de comprimidos en sí mismo es estándar y se practica fácilmente formando un comprimido a partir de una combinación o mezcla deseada de ingredientes en la forma apropiada usando una prensa de comprimidos convencional.

25 Los comprimidos de la presente invención pueden también estar revestidos con película p. ej. para mejorar su sabor, para facilitar la deglución y proporcionar un aspecto elegante. En la técnica se conocen muchos materiales poliméricos de recubrimiento de película adecuados. Un material de recubrimiento de película preferido es Opadry II 85F210036 Green. También pueden usarse en la presente memoria otros polímeros formadores de película adecuados, que incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), especialmente HPMC 2910 de 5 mPa.s y copolímeros de acrilato-metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede también comprender un plastificante (p. ej., propilenglicol) y opcionalmente un pigmento (p. ej., dióxido de titanio). La suspensión de recubrimiento de película también puede contener talco como antiadhesivo. En los comprimidos según la invención, el recubrimiento de película, en términos de peso, representa preferiblemente aproximadamente el 3 % (p/p) o menos del peso total del comprimido.

30 35 Las formulaciones preferidas son aquellas en donde el peso de las partículas o dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria varía del 20 al 40 %, en particular del 30 al 40 % del peso total de la formulación.

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

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

50 55 Las extrusoras adecuadas que pueden usarse son la miniextrusora Haake, la extrusora Leistritz de 18 mm y la extrusora Leistritz de 27 mm.

60 La presente invención se refiere además a un proceso para preparar partículas o dispersiones sólidas como se describe en la presente memoria que comprende mezclar ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, en un disolvente adecuado y secar por rociado dicha mezcla. En un aspecto, el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol. En un aspecto, el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol en donde la relación de diclorometano a metanol en la mezcla es de 4: 6 (p/p) o 5:5 (p/p), prefiriéndose 5:5 (p/p).

65 Una forma cristalina preferida del ARN-509 para preparar las dispersiones o partículas sólidas como se describe en la presente memoria es la forma B, que es una forma cristalina anhidra (ver más adelante y también se hace referencia a WO2013/18468).

Otro objeto de la invención es proporcionar un proceso para preparar una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria, en particular en forma de un comprimido o una cápsula, caracterizado por mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión o partículas sólidas como se describe en la presente memoria, con un portador farmacéuticamente aceptable y comprimir dicha mezcla en comprimidos o llenar dicha mezcla en cápsulas.

65 Además, esta invención se refiere a una dispersión sólida o partículas como se describe en la presente memoria, para su utilización en la preparación de una formulación farmacéutica para la administración, en particular la administración

oral, a un mamífero, en particular un humano, que padece una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), en particular el cáncer, más en particular el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita al cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica, o cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.

La presente invención también se refiere a la utilización de una dispersión sólida o partículas como se describe en la presente memoria, para la preparación de una formulación farmacéutica para la administración, en particular la administración oral, a un mamífero, en particular un humano, que padece una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), en particular el cáncer, más en particular el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita al cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica, o de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.

La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), en particular el cáncer, más en particular el cáncer de próstata, que incluye pero no se limita al cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, en un mamífero, en particular un humano, que comprende administrar, en particular por vía oral, a dicho mamífero, en particular en humanos, una cantidad anticancerosa eficaz de la formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria.

La invención se refiere además a la utilización de una formulación farmacéutica como se especifica en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), en particular el cáncer, más en particular el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita al cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica, o cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo. O, alternativamente, la invención se refiere a una formulación farmacéutica como se especifica en la presente memoria para su utilización en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), en particular el cáncer, más en particular el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita al cáncer de próstata resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento previo a la quimioterapia, el cáncer de próstata sensible a las hormonas con recaída bioquímica, o cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.

La invención también se refiere a un envase farmacéutico adecuado para la venta comercial que comprende un recipiente, una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria, y materia escrita asociada a dicho envase.

El término “aproximadamente” como se usa en el presente documento en relación con un valor numérico tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando sea necesario, la palabra “aproximadamente” puede reemplazarse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1: Formas ARN-509

Para la preparación de diferentes formas (cristalinas) de ARN-509, se hace referencia a WO2013/18468. Se pueden usar diferentes formas (cristalinas o amorfas) de ARN-509 para preparar las dispersiones, partículas o formulaciones sólidas según la presente invención.

Una forma preferida de ARN-509 para usar en la preparación de las dispersiones, partículas o formulaciones sólidas según la presente invención es la forma B del ARN-509, que es un cristal anhídrico. Se preparó suspendiendo la forma A del ARN-509 (se hace referencia a WO2013/184681, incluso para los datos de difracción) en agua USP y calentando la suspensión a $55\pm 5^\circ\text{C}$, manteniéndola a dicha temperatura durante al menos 24 horas, seguido de un enfriamiento de la suspensión a $25\pm 5^\circ\text{C}$. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó una vez con agua USP. La torta húmeda se descargó del filtro y se secó al vacío para producir la forma B del ARN-509. También se hace referencia al ejemplo 2 a continuación.

Solubilidad de la forma A: 0,01 mg/ml en agua.

Solubilidad de la forma B: 0,004 mg/ml en agua.

Ejemplo 2

Caracterización de la forma B del ARN-509

5

XRD en polvo

El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se llevó a cabo en un difractómetro PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. El instrumento se equipa con un tubo de rayos X Cu LFF.

10

El compuesto se extendió sobre un portamuestras de fondo cero.

Parámetros del instrumento

15

Tensión del generador:	45 kV
Amperaje del generador:	40 mA
Geometría:	Bragg-Brentano
Paso:	paso del centrifugador

20 Condiciones de medición

25

Modo de escaneo:	continuo
Intervalo de escaneo:	3 a 50° 2θ
Tamaño de paso:	0,02°/paso
Tiempo de conteo:	30 s/paso
Tiempo de revolución del centrifugador:	1 segundo
Tipo de radiación:	CuKa

35

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B de ARN-509 muestra picos de difracción, sin la presencia de un halo, lo que indica que este compuesto está presente como un producto cristalino. El patrón de XRD de la forma B de ARN-509 se muestra en la figura 1.

40

Espectrometría infrarroja (Micro ATR-IR)

Las muestras se analizaron usando un accesorio microATR adecuado.

45

Aparato:	Espectrómetro FTIR Thermo Nexus 670
Número de escaneos:	32
Resolución:	1 cm ⁻¹
Intervalo de longitud de onda:	4000 a 400 cm ⁻¹
Detector:	DTGS con ventanas KBr
Divisor del haz:	Ge en KBr
Accesorio micro ATR:	Harrick Split Pea con cristal de Si

50

El espectro de la forma B del ARN-509 se muestra en la figura 2.

55

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El compuesto se transfirió a una bandeja de muestras estándar de aluminio para TA-Instruments. La bandeja de muestras se cerró con la tapa adecuada y la curva de DSC se registró en un TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de refrigeración RCS, usando los siguientes parámetros:

60

Temperatura inicial:	25 °C
Velocidad de calentamiento:	10 °C/min
Temperatura final:	250 °C

65

La curva DSC de la forma B del ARN-509 muestra la fusión del producto a 194,9 °C con un calor de fusión de 73 J/g. Ver la figura 3.

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

5	ARN-509	250,0 mg
	Eudragit® L-100-55	375,0 mg
	HPMCAS LG	375,0 mg
	Diclorometano, ^a	9500,0 mg
	Metanol ^a	9500,0 mg

^a Eliminado durante el procesamiento

10 (las cantidades informadas corresponden a 1 g de SDP (producto secado por rociado))

El diclorometano y el metanol se transfirieron a un recipiente adecuado y se inició la agitación. Bajo agitación continua, se añadió la forma B de ARNS09 a la mezcla de disolventes y se agitó hasta que se disolvió. Se añadió Eudragit® L 100-55 a la mezcla y se agitó. Se añadió el HPMCAS LG a la mezcla y la mezcla completa se agitó durante la noche.

15 Cuando los ingredientes se mezclaron completamente, la mezcla se secó por rociado utilizando un secador por rociado adecuado, p. ej., un minisecador por rociado Buchi con los siguientes parámetros: velocidad de rociado en el intervalo de 7,3-7,5 gramos/minutos, temperatura de salida en el intervalo de 40 °C-42 °C y temperatura del condensador en el intervalo de -19 °C a -20 °C. El producto secado por rociado (SDP) se secó en un secador adecuado, p. ej., un secador de bandejas utilizando vacío, flujo de nitrógeno y una temperatura de secado de 40 °C.

20 De forma análoga a la descrita en el ejemplo 3.1, se prepararon los siguientes productos secados por rociado:

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

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

Ejemplo 3.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509:

30 EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5

35	Polvo secado por rociado de 3.1 (SDP)	240,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

(cantidades para 1 comprimido)

40 El SDP, la parte (2955/4124) de la celulosa microcristalina silicificada, la parte (10/13) de la sílice coloidal anhidra y la parte (1/2) de la croscarmelosa sódica se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea utilizando un mezclador adecuado. Se elaboró un granulado seco usando una técnica de compactación adecuada. El resto de la celulosa microcristalina silicificada (1169/4124), la sílice coloidal anhidra (3/13) y la croscarmelosa sódica (1/2) se tamizaron y se añadieron al granulado seco y se mezclaron adicionalmente usando un mezclador adecuado.

45 El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente usando un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos excéntrica.

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 3.2, se prepararon los siguientes comprimidos 3.3 y 3.4:

50 Comprimido 3.3

55	SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25	240,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

(cantidades para 1 comprimido)

60 Comprimido 3.4

65	SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2,25:0,75	240,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

(cantidades para 1 comprimido)

Ejemplo 4.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5 por extrusión por fusión en caliente (HME)

5	ARN-509	250,0 mg
	Eudragit® L-100-55	375,0 mg
	HPMCAS LG	375,0 mg

(las cantidades informadas corresponden a 1 g de producto HME)

10 Se mezclaron HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55, y la forma F3 del ARN-509 en un recipiente adecuado utilizando un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en una extrusora adecuada, temperatura máxima de 165 °C, y velocidad de tornillo de 80 rpm. El extrudido por fusión en caliente se recogió y se molvió en un molino adecuado. El extrudido por fusión en caliente molido se tamizó utilizando un tamiz adecuado.

15 Ejemplo 4.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5

20	Polvo HME de 4.1	240,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

(cantidades para 1 comprimido)

25 La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el extrudido por fusión en caliente se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea utilizando un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente usando un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos excéntrica.

30 Ejemplo 5.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55 HPMCAS LG: 1:0,75:2,25 por extrusión por fusión en caliente (HME)

35	ARN-509	250,0 mg
	Eudragit® L-100-55	187,5 mg
	HPMCAS LG	562,5 mg

(las cantidades informadas corresponden a 1 g de producto HME)

40 Se mezclaron HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55, y la forma B del ARN-509 en un recipiente adecuado utilizando un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en una extrusora adecuada, temperatura máxima de 170 °C, y velocidad de tornillo de 80 rpm. El extrudido por fusión en caliente se recogió y se molvió en un molino adecuado. El extrudido por fusión en caliente molido se tamizó utilizando un tamiz adecuado.

45 Ejemplo 5.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25

50	Polvo HME de 5.1	240,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg

(cantidades para 1 comprimido)

55 La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el extrudido por fusión en caliente se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea utilizando un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente usando un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos excéntrica.

60 Ejemplo 6.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2,25:0,75 por extrusión por fusión en caliente (HME)

65	ARN-509	250,0 mg
	Eudragit® L-100-55	562,5 mg
	HPMCAS LG	187,5 mg

(las cantidades informadas corresponden a 1 g de producto HME)

Se mezclaron HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55, y la forma B del ARN-509 en un recipiente adecuado utilizando un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en una extrusora adecuada, temperatura máxima de 165 °C, y velocidad de tornillo de 80 rpm. El extrudido por fusión en caliente se recogió y se molvió en un molino adecuado. El extrudido por fusión en caliente molido se tamizó utilizando un tamiz adecuado.

5 Ejemplo 6.2: Preparación de comprimidos que comprenden una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2,25:0,75

10	Polvo HME de 6.1	240,0 mg
	Sílice coloidal anhidra	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
15	Estearato de magnesio	3,5 mg

(cantidades para 1 comprimido)

20 La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice coloidal anhidra y el extrudido por fusión en caliente se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea utilizando un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente usando un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos excéntrica.

Ejemplo 7: Estudio de disolución in vitro

25 Método de disolución

30 Los comprimidos se introdujeron en 300 ml de SGFsp (fluido gástrico simulado sin pepsina) durante 15 minutos, paleta, 100 rpm (rondas por minuto), y después en 900 ml de FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno), paleta, 100 rpm. El % del ARN-509 disuelto se midió con detección por UHPLC-UV a 242 nm.

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

40 Resultados (% disuelto en función del tiempo (minutos).

Tiempo (minutos)	5	14	20	25	35	45	60	75	105	135	285
Comprimidos del ej. 3.2	4,3 4,4	6,9 6,9	67,3 65,6	73,5 69,8	73,6 70,5	73,0 69,4	71,4 68,4	71,7 66,9	68,4 65,0	66,5 63,4	63,7 56,9
Comprimidos 3.3	4,3 4,1	6,2 6,4	54,1 54,9	64,4 62,0	66,6 59,8	66,9 64,5	66,4 59,7	66,9 63,3	62,4 63,2	64,0 61,9	61,7 58,8
Comprimidos 3.4	4,6 4,6	7,1 7,2	77,1 75,5	77,5 77,4	75,9 75,3	72,5 72,7	69,1 66,7	64,2 66,4	65,2 64,2	61,0 59,9	57,1 44,2
Tabletas de Ex 4.2	3,1 3,2	4,7 4,8	78,4 78,3	88,7 88,0	86,8 83,8	85,7 85,9	84,5 84,2	73,7 62,2	37,6 29,0	24,3 22,7	19,5 18,9
Comprimidos del ej. 5.2	3,5 3,3	5,3 5,4	61,7 66,7	77,9 79,0	80,3 81,3	80,4 79,8	79,0 77,5	76,4 78,0	75,5 74,3	75,0 71,8	59,2 57,4
Tabletas de Ex 6.2	2,2	3,4	76,7	85,2	85,1	78,5	49,8	21,4	17,7	17,1	15,7

50

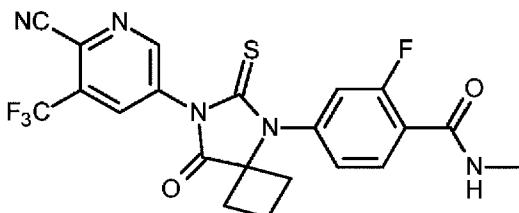
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende



(ARN-509)

un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida está en el intervalo de 1:1 a 1:10.

- 20 2. La dispersión sólida según la reivindicación 1 en donde la dispersión consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS.
- 25 3. La dispersión sólida según las reivindicaciones 1 o 2 en donde la relación peso-peso del ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida:
- 30 (a)está en el intervalo de 1: 1 a 1:3; o:
 (b)en el intervalo de 1:2 a 1:3; o:
 (b)es de 1:2.
- 35 4. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la relación peso-peso del copolímero de poli(met)acrilato al HPMCAS en la dispersión sólida:
- 35 (a)varía de 5:95 a 95:5; o:
 (b)varía de 25:75 a 75:25; o:
 (c)es de 50:50.
- 40 5. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el ARN-509 está presente en forma amorfa.
- 45 6. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la dispersión es una solución sólida.
- 45 7. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde:
- 50 (a)el copolímero de poli(met)acrilato es el poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1; y/o:
 (b)el HPMCAS es HPMCAS LG.
- 55 8. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se puede obtener mediante:
- 55 (a)secado por rociado; o:
 (b)extrusión por fusión en caliente.
- 55 9. Una partícula que consiste en una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 55 10. Una partícula que comprende una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 60 11. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y
- 60 (a)una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o:
 (b)una partícula según la reivindicación 9 o 10.
- 65 12. La formulación según la reivindicación 11 en donde la formulación es un comprimido; por ejemplo en donde la formulación es adecuada para la administración oral.

13. Un proceso para preparar la dispersión sólida según la reivindicación 8(a) que comprende los pasos de mezclar ARN-509, un copolímero de polí(met)acrilato y HPMCAS en un disolvente adecuado y secar por rociado dicha mezcla.

5 14. El proceso según la reivindicación 13, en donde el disolvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol; por ejemplo en donde la relación peso-peso de diclorometano a metanol en la mezcla es de 50:50.

10 15. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su utilización en un método para tratar el cáncer de próstata; por ejemplo en donde la formulación es para la administración oral.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1: DRX en polvo, patrones de difracción de la forma B del ARN-509.

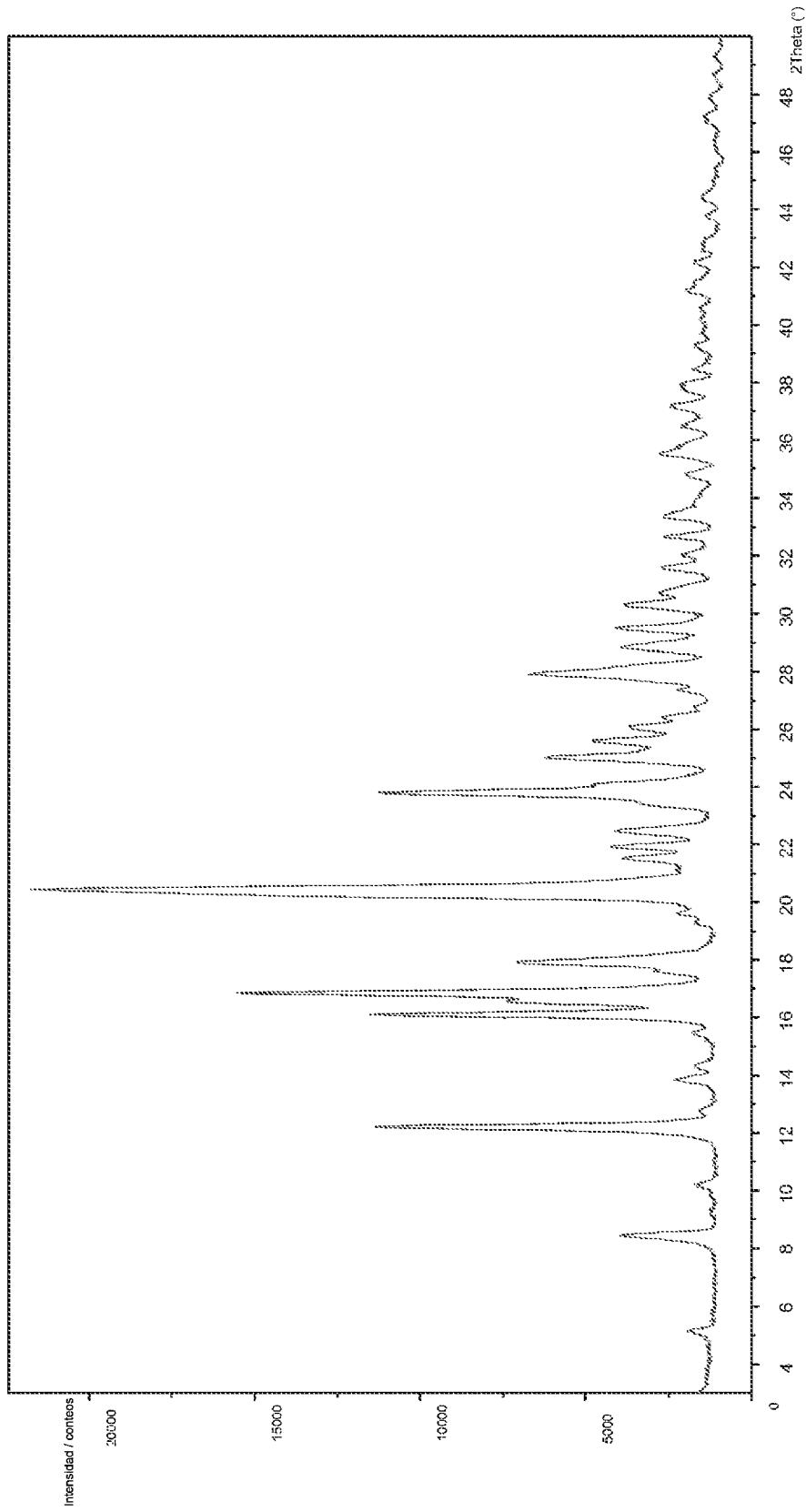


Figura 2: Espectrometría infrarroja (microATR) de la forma B del ARN-509.

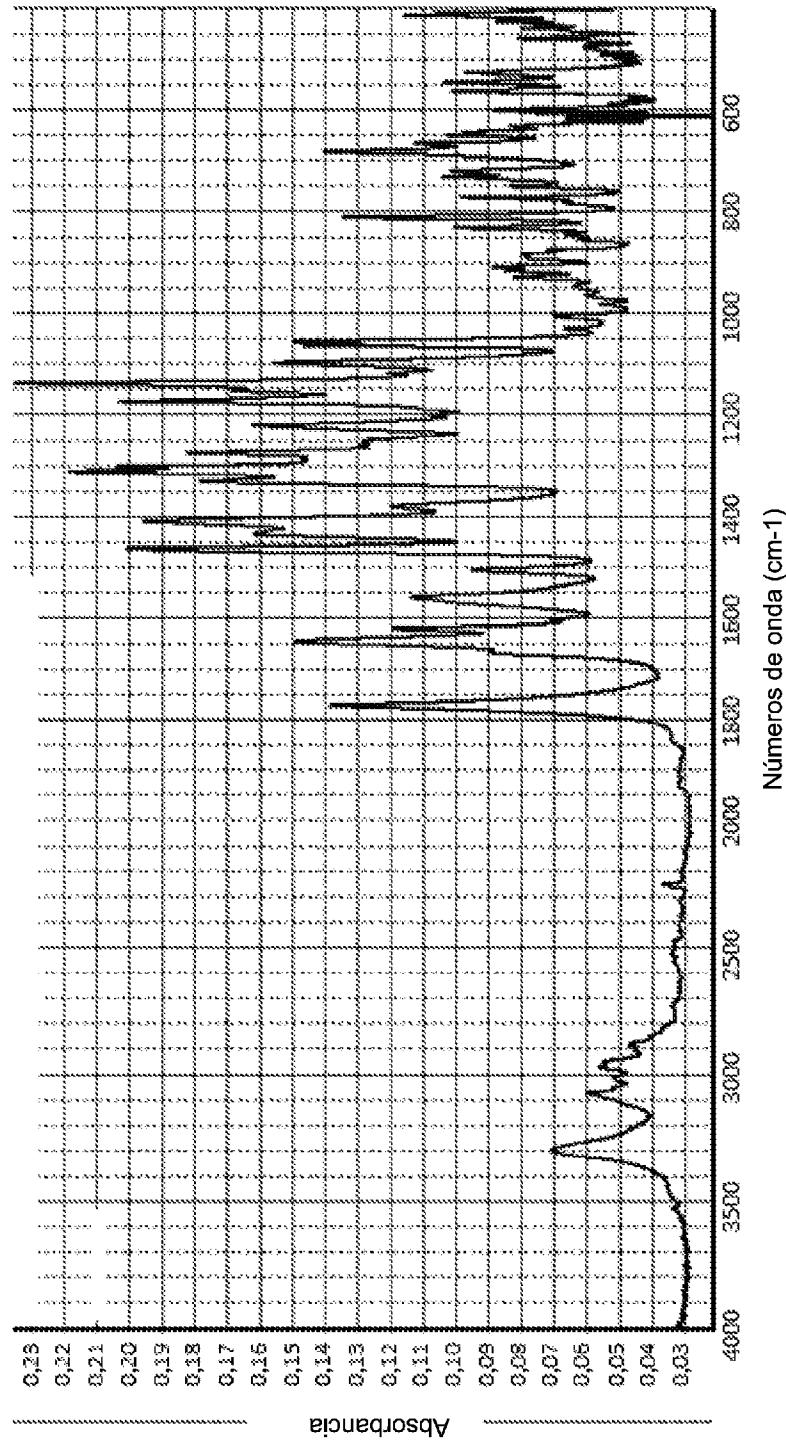


Figura 3: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma B del ARN-509.

