

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3226842

DAL TITOLO:

“COMPOSIZIONI ANTITUMORALI”

*** **

Descrizione

La presente invenzione riguarda formulazioni farmaceutiche di ARN-509, che possono essere somministrate a un mammifero, in particolare un essere umano, che soffre di una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio. Queste formulazioni comprendono una dispersione solida di ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. In un aspetto, la dispersione solida di ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato è ottenibile, in particolare è ottenuto, estrudendo allo stato fuso una miscela comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato e facoltativamente macinando successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, la dispersione solida di ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato è ottenibile, in particolare è ottenuta, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato in un

solvente adatto.

La dispersione solida di ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato può essere ulteriormente formulata con un trasportatore farmaceuticamente accettabile in una formulazione farmaceutica, tale formulazione fornendo migliore stabilità o migliore durata di conservazione. La formulazione della presente invenzione fornisce un rapido rilascio del farmaco. Con la formulazione della presente invenzione il carico di pillola per il paziente, in particolare il paziente oncologico, può essere ridotto e, quindi, l'aderenza terapeutica e l'efficienza terapeutica della terapia possono essere migliorate.

FIGURE

Fig. 1: Pattern XRD di Forma B di ARN-509.

Fig. 2: Spettro IR di Forma B di ARN-509.

Fig. 3: Curva DSC di Forma B di ARN-509.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

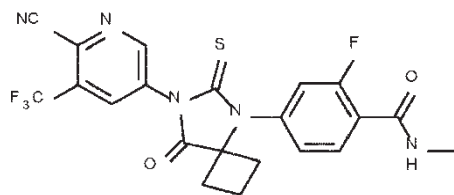
ARN-509 è un antagonista potente e specifico del recettore degli androgeni (AR). Il meccanismo di azione di ARN-509 è l'antagonismo della segnalazione del recettore degli androgeni attraverso l'inibizione della traslocazione nucleare di AR e il legame del DNA ad elementi di risposta androgenica.

Le azioni degli androgeni con recettori degli androgeni sono state implicate in numerose malattie o condizioni, come cancro dipendenti dagli androgeni, virilizzazione nelle donne e acne, tra le altre. I composti che diminuiscono gli effetti degli androgeni con

recettori degli androgeni e/o riducono le concentrazioni di recettori degli androgeni trovano impiego nel trattamento di malattie o condizioni in cui i recettori degli androgeni svolgono un ruolo.

Malattie o condizioni correlate a AR includono, ma non sono limitate a, iperplasia prostatica benigna, irsutismo, acne, adenomi e neoplasie della prostata, cellule tumorali benigne o maligne contenenti il recettore degli androgeni, iperpilosità, seborrea, endometriosi, sindrome dell'ovaio policistico, alopecia androgenica, ipogonadismo, osteoporosi, soppressione della spermatogenesi, libido, cachessia, anoressia, integrazione di androgeni per livelli di testosterone diminuiti correlati all'età, cancro alla prostata, cancro della mammella, cancro endometriale, cancro uterino, vampate di calore, malattia di Kennedy, atrofia e debolezza muscolari, atrofia della pelle, perdita ossea, anemia, arteriosclerosi, cardiopatia, astenia, perdita di benessere, diabete di tipo 2 e accumulo di grasso addominale. Dato il ruolo centrale di AR nello sviluppo e nella progressione del cancro alla prostata, ARN-509 è utile per il trattamento del cancro, in particolare del cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio.

La struttura chimica di ARN-509 è:



ARN-509 o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è attualmente in fase di sviluppo clinico come soluzione non acquosa a base di lipidi che è inserita in capsule di softgel, ciascuna contenente 30 mg di ARN-509. La dose giornaliera in fase di studio è 240 mg/giorno mediante somministrazione orale (o 8 capsule di softgel). È stato trovato che durante l'uso le capsule di softgel contenenti ARN-509 hanno una durata di conservazione di soli 6 mesi e necessitano di conservazione a catena del freddo.

WO2013/152342 divulga metodi e composizioni per trattare il cancro comprendenti somministrare a un paziente un regime di combinazione comprendente un composto ivi divulgato e un antagonista del recettore degli androgeni.

Un aspetto dell'invenzione sono formulazioni farmaceutiche, in particolare formulazioni farmaceutiche solide, più in particolare formulazioni farmaceutiche solide per la somministrazione orale di ARN-509, dove tali formulazioni hanno una stabilità migliorata, una durata di conservazione più lunga, forniscono un rilascio di farmaco rapido o forniscono un carico di pillola ridotto per il paziente, in particolare il paziente oncologico. Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione forniscono mezzi per potenziare l'aderenza

terapeutica e l'efficienza terapeutica.

L'invenzione fornisce una dispersione solida comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato.

Copolimeri derivati da esteri di (poli(met)acrilati) di acido acrilico e metacrilico sono noti nell'industria come Eudragit®. Eudragit® è il nome commerciale per una gamma eterogenea di copolimeri a base di poli(met)acrilato. Sono disponibili gradi differenti. In un aspetto dell'invenzione, Eudragit® nelle dispersioni con ARN-509 è Eudragit® L 100-55 che contiene un copolimero anionico a base di acido metacrilico ed etil acrilato (numero CAS 25212-88-8; nome chimico/IUPAC: Poli(acido metacrilico-co-etil acrilato) 1:1) (Evonik Industries). In un aspetto dell'invenzione, Eudragit® nelle dispersioni con ARN-509 è Eudragit® E 100 che è un copolimero cationico basato su dimetilamminoetil metacrilato, butil metacrilato e metil metacrilato (numero CAS 24938-16-7; nome chimico/IUPAC: Poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilamminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 (Evonik Industries).

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente ARN-509 ed Eudragit® L 100-55.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente ARN-509 ed Eudragit® E 100.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida costituita da

ARN-509 ed Eudragit® L 100-55.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida costituita da ARN-509 ed Eudragit® E 100.

Un grado preferito del copolimero di poli(met)acrilato nelle dispersioni solide dell'invenzione è Eudragit® L 100-55.

In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato nella dispersione solida, come descritto nella presente, è nell'intervallo da 1:1 a 1:10, preferibilmente da 1:1 a 1:5, più preferibilmente da 1:1 a 1:3 o da 1:2 a 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente ARN-509 e Eudragit® L 100-55, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente ARN-509 e Eudragit® E 100, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida costituita da ARN-509 e Eudragit® L 100-55, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida costituita da ARN-509 e Eudragit® E 100, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida come descritto qui sopra.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida comprendente ARN-509 e un copolimero di

poli(met)acrilato, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida comprendente ARN-509 e Eudragit® L 100-55, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

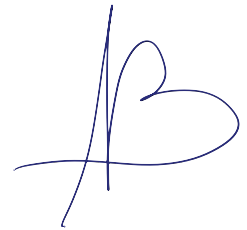
Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida comprendente ARN-509 e Eudragit® E 100, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida costituita da ARN-509 e Eudragit® L 100-55, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida costituita da ARN-509 e Eudragit® E 100, in particolare in cui il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo allo



stato fuso una miscela comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato e macinando successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo allo stato fuso una miscela costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato e macinando successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo allo stato fuso una miscela comprendente ARN-509 ed Eudragit® L 100-55 e macinando successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo allo stato fuso una miscela costituita da ARN-509 ed Eudragit® L 100-55 e macinando successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

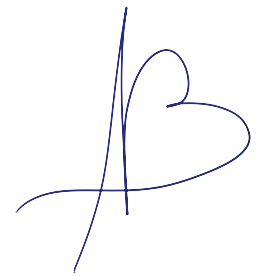
In un aspetto dell'invenzione, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo allo stato fuso una miscela comprendente ARN-509 ed Eudragit® E 100 e macinando successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo allo stato fuso una miscela costituita da ARN-509 ed Eudragit® E 100 e macinando

successivamente detta miscela estrusa allo stato fuso. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 ed Eudragit® L 100-55 in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela costituita da ARN-509 ed Eudragit® L 100-55 in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 ed Eudragit® E 100 in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle, come descritte nella presente, sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a



spruzzo una miscela costituita da ARN-509 ed Eudragit® E 100 in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 ed Eudragit® L 100-55. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida costituita

da ARN-509 ed Eudragit® L 100-55.

In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 ed Eudragit® E 100. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 ed Eudragit® E 100. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo, come descritto nella presente. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione allo stato fuso, come descritto nella

presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle costituite da una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle costituite da una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo, come descritto nella presente. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione allo stato fuso, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 ed Eudragit® L 100-55. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 ed Eudragit® L 100-55. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo, come descritto nella presente. In un aspetto, le particelle sono ottenibili,

in particolare sono ottenute, mediante estrusione allo stato fuso, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 ed Eudragit® E 100. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 ed Eudragit® E 100. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo, come descritto nella presente. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione allo stato fuso, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle costituite da una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 ed Eudragit® L 100-55. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle costituite da una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 ed Eudragit® L 100-55. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® L 100-55 è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono

ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo, come descritto nella presente. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione allo stato fuso, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle costituite da una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 ed Eudragit® E 100. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e particelle costituite da una dispersione solida, detta dispersione solida costituita da ARN-509 ed Eudragit® E 100. In un aspetto, il rapporto peso-in-peso di ARN-509: Eudragit® E 100 è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo, come descritto nella presente. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione allo stato fuso, come descritto nella presente.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida, come descritta nella presente, in cui non è presente alcun tensioattivo.

Un aspetto dell'invenzione è una particella, come descritta nella presente, in cui non è presente alcun tensioattivo.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica, come descritta nella presente, in cui non è presente un tensioattivo.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida, come

descritta nella presente, in cui ARN-509 è l'unico ingrediente farmaceutico attivo.

Un aspetto dell'invenzione è una particella, come descritta nella presente, in cui ARN-509 è l'unico ingrediente farmaceutico attivo.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica, come descritta nella presente, in cui ARN-509 è l'unico ingrediente farmaceutico attivo.

Nelle dispersioni solide o particelle o formulazioni farmaceutiche, come descritte nella presente, ARN-509 è presente sotto forma di base o come sale di addizione farmaceuticamente accettabile, come un sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile. Preferibilmente, ARN-509 è presente sotto forma di base.

I sali di addizione farmaceuticamente accettabili sono volti a comprendere le forme di sale non tossiche terapeuticamente attive. Le forme di sale di addizione acida possono essere ottenute trattando la forma basica di ARN-509 con un acido appropriato, come acidi inorganici, inclusi, ma non limitati a, acidi alogenidrici, ad esempio, acido cloridrico, acido bromidrico e acidi simili; acido solforico; acido nitrico; acido fosforico; acido metafosforico e acidi simili; o acidi organici, inclusi, ma non limitati a, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido trimetilacetico, acido propanoico, acido idrossiacetico, acido 2-idrossipropanoico, acido 2-ossopropanoico, acido glicolico, acido ossalico, acido malonico, acido succinico, acido maleico, acido fumarico, acido malico, acido mandelico, acido tartarico, acido 2-

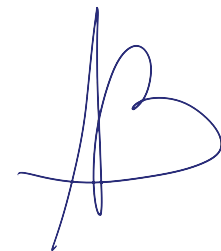


idrossi-1,2,3-propantricarbossilico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido 1,2-etandisolfonico, acido 2-idrossietansolfonico, acido benzoico, acido cinnamico, acido idrocinnamico, acido benzensolfonico, acido 4-metilbensensolfonico, acido 2-naftalensolfonico, acido cicloesansolfamico, acido 2-idrossibenzoico, acido 4-ammino-2-idrossibenzoico, acido esanoico, acido ciclopentanpropionico, acido 3-(4-idrossibenzoil)benzoico, acido 4-metilbiciclo-[2.2.2]ott-2-en-1-carbossilico, acido glucoeptonico, acido butilacetico terziario, acido lauril solforico, acido gluconico, acido glutammico, acido idrossinaftoico, acido stearico, acido muconico, acido butirrico, acido fenilacetico, acido fenilbutirrico, acido valproico, e acidi simili.

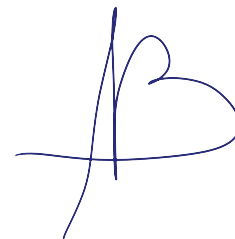
Viceversa, dette forme di sale possono essere convertite mediante trattamento con una base appropriata nella forma basica libera.

Sono inclusi anche gli idrati, le forme di addizione di solvente e loro miscele che ARN-509 o i suoi sali sono in grado di formare. Esempi di tali forme sono, ad esempio, idrati, alcolati e simili, ad esempio, un etanolato.

In generale, le dosi impiegate per il trattamento di un essere umano adulto sono tipicamente nell'intervallo da 0,01 mg a 5000 mg al giorno. In un aspetto, le dosi impiegate per il trattamento di un essere umano adulto sono da circa 1 mg a circa 1000 mg al giorno. In un altro aspetto, le dosi impiegate per il trattamento di un essere umano adulto



sono da circa 100 mg a circa 500 mg al giorno. In un altro aspetto, la dose impiegata per il trattamento di un essere umano adulto è 240 mg al giorno. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione esatti di ARN-509 possono dipendere dalla particolare condizione trattata, dalla gravità della condizione trattata, dall'età, dal peso e dalla condizione fisica generale del paziente particolare, nonché da altri medicinali eventualmente assunti dall'individuo, come è noto al tecnico del ramo. Inoltre, è evidente che dette quantità giornaliere possono essere ridotte o aumentate in funzione della risposta del soggetto trattato e/o in funzione della valutazione del medico che prescrive ARN-509. Le dosi menzionate nella presente sono quindi soltanto una linea guida e non sono destinate a limitare in alcuna misura la portata o l'uso dell'invenzione. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è convenientemente presentata in una singola dose o in dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo) o a intervalli appropriati, ad esempio, come due, tre, quattro o più sotto-dosi al giorno. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 4 dosi suddivise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 4 dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo). In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 3 dosi suddivise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 3 dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo). In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è



somministrata in 2 dosi suddivise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 2 dosi divise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo).

In un aspetto dell'invenzione, la formulazione farmaceutica comprende 240 mg di ARN-509.

In un aspetto dell'invenzione, la formulazione farmaceutica comprende 120 mg di ARN-509.

In un aspetto dell'invenzione, la formulazione farmaceutica comprende 60 mg di ARN-509.

In un aspetto dell'invenzione, la formulazione farmaceutica comprende 240 mg di ARN-509. La formulazione farmaceutica viene somministrata una volta al giorno.

In un aspetto dell'invenzione, la formulazione farmaceutica comprende 120 mg di ARN-509. Due di dette formulazioni sono somministrate giornalmente, preferibilmente simultaneamente (o in un breve periodo di tempo).

In un aspetto dell'invenzione, la formulazione farmaceutica comprende 60 mg di ARN-509. Quattro di dette formulazioni sono somministrate giornalmente, preferibilmente simultaneamente (o in un breve periodo di tempo).

La formulazione della presente invenzione può anche essere usata in combinazione con un altro agente antitumorale, in particolare con un altro agente anti-cancro della prostata, più in particolare con un inibitore della biosintesi degli androgeni, che inibisce 17 α -

idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), in particolare abiraterone acetato. La formulazione della presente invenzione può inoltre essere combinata con prednisone.

Pertanto, la presente invenzione riguarda anche una combinazione di una formulazione farmaceutica secondo l'invenzione e un altro agente antitumorale, in particolare un altro agente anti-cancro della prostata, più in particolare un inibitore di biosintesi degli androgeni, che inibisce 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), in particolare abiraterone acetato.

Detta combinazione può inoltre comprendere prednisone.

L'espressione "una dispersione solida" indica un sistema in uno stato solido (opposto a uno stato liquido o gassoso) comprendente almeno due componenti, in cui un componente è disperso più o meno uniformemente in tutto l'altro componente o tutti gli altri componenti. Quando detta dispersione dei componenti è tale per cui il sistema è completamente chimicamente e fisicamente uniforme od omogeneo oppure è costituito da una sola fase come definita nella termodinamica, tale dispersione solida sarà chiamata "soluzione solida" nella presente. Le soluzioni solide sono sistemi fisici preferiti poiché i componenti in esse contenuti sono solitamente immediatamente biodisponibili per gli organismi ai quali vengono somministrate. Questo vantaggio può essere probabilmente spiegato dalla facilità con cui dette soluzioni solide possono formare soluzioni liquide quando messe a contatto con un mezzo liquido come il succo gastrico. La facilità di scioglimento può

essere attribuita almeno in parte al fatto che l'energia necessaria allo scioglimento dei componenti di una soluzione solida è inferiore a quella necessaria allo scioglimento di componenti di una fase solida cristallina o microcristallina.

L'espressione "dispersione solida" comprende anche dispersioni che sono meno omogenee in ogni parte rispetto alle soluzioni solide. Tali dispersioni non sono completamente chimicamente e fisicamente uniformi oppure comprendono più di una fase. Ad esempio, l'espressione "una dispersione solida" si riferisce anche a un sistema in uno stato solido comprendente almeno due componenti (a) e (b) e avente domini o piccole regioni in cui amorfo, microcristallino o cristallino (a), o amorfo, microcristallino o cristallino (b), o entrambi, sono dispersi in modo più o meno uniforme in un'altra fase comprendente (b) o (a), o una soluzione solida comprendente (a) e (b). Detti domini sono regioni marcate distintivamente da alcune caratteristiche fisiche, dimensione ridotta rispetto alla dimensione del sistema nel suo complesso, e uniformemente e casualmente distribuite in tutto il sistema.

Sono preferite dispersioni solide o particelle, come descritte nella presente, in cui ARN-509 è in una fase non cristallina poiché queste hanno un tasso di dissoluzione intrinsecamente più veloce di quelle in cui parte di o tutto ARN-509 è in una forma microcristallina o cristallina.

In alternativa, le dispersioni solide possono essere sotto forma

di una dispersione in cui ARN-509 amorfo o microcristallino o un copolimero di poli(met)acrilato amorfo o microcristallino è disperso in modo più o meno uniformemente in una soluzione solida comprendente ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato.

In un aspetto dell'invenzione, ARN-509 è presente nelle dispersioni solide, come descritte nella presente, in forma amorfa.

In un aspetto dell'invenzione, la dispersione solida, come descritta nella presente, è una soluzione solida.

Esistono varie tecniche per preparare le dispersioni solide dell'invenzione incluse estrusione allo stato fuso (ad esempio, estrusione allo stato fuso a caldo), essiccazione a spruzzo ed evaporazione di soluzione, in particolare, estrusione allo stato fuso a caldo ed essiccazione a spruzzo, essiccazione a spruzzo essendo preferita.

Le particelle secondo l'invenzione possono essere preparate dapprima preparando una dispersione solida dei componenti, e poi tritutando o macinando facoltativamente detta dispersione.

Il processo di estrusione allo stato fuso comprende le seguenti fasi:

- a) miscelare ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato,
- b) mescolare facoltativamente additivi con la miscela così ottenuta,
- c) riscaldare la miscela così ottenuta fino a ottenere una massa fusa omogenea,

d) spingere la massa fusa così ottenuta attraverso uno o più ugelli; e

e) raffreddare la massa fusa fino a che solidifica.

I termini “massa fusa” e “fusione” non indicano solo il cambiamento da uno stato solido a uno stato liquido, ma possono riferirsi anche a una transizione a uno stato vetroso o uno stato gommoso, e in cui è possibile che un componente della miscela sia integrato in modo più o meno omogeneo nell'altro. In casi particolari, un componente sarà fuso e gli uno o più altri componenti saranno sciolti nella massa fusa formando in tal modo una soluzione, la quale, con il raffreddamento, può formare una soluzione solida avente proprietà di scioglimento vantaggiose.

Un importante parametro di estrusione allo stato fuso è la temperatura alla quale l'estrusore allo stato fuso funziona. Per il processo di estrusione allo stato fuso della presente invenzione, la temperatura operativa preferibilmente varia tra circa 160 °C e circa 190 °C, più preferibilmente varia tra circa 160 °C e 175 °C. Il limite di temperatura inferiore è definito dal punto in cui ARN-509 si scioglie ancora durante l'estrusione con una data serie di condizioni di estrusione. Quando ARN-509 non è completamente fuso, l'estruso può non fornire la biodisponibilità desiderata. Quando la viscosità della miscela è troppo elevata, il processo di estrusione allo stato fuso sarà difficile. A temperature più elevate i componenti possono decomporsi a un livello inaccettabile. Un tecnico del ramo riconoscerà l'intervallo di



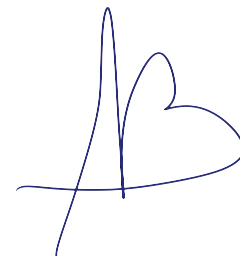
temperatura più appropriato da usare.

La velocità di resa è anch'essa importante poiché i componenti possono iniziare a decomporsi quando rimangono troppo a lungo a contatto con l'elemento riscaldante.

Si apprezzerà che il tecnico del ramo sarà in grado di ottimizzare i parametri del processo di estrusione allo stato fuso all'interno degli intervalli dati sopra. Le temperature di lavoro saranno determinate anche dal tipo di estrusore o dal tipo di configurazione all'interno dell'estrusore che viene usato. La maggior parte dell'energia necessaria per fondere, miscelare e disciogliere i componenti nell'estrusore può essere fornita dagli elementi riscaldanti. Tuttavia, la frizione del materiale all'interno dell'estrusore può anche fornire una quantità sostanziale di energia alla miscela e favorire la formazione di una massa fusa omogenea dei componenti.

Un tecnico del ramo riconoscerà l'estrusore più appropriato come, ad esempio, un estrusore monovite, bivate o un estrusore multivite, per la preparazione dell'oggetto della presente invenzione.

L'essiccazione a spruzzo di una miscela dei componenti in un solvente adatto fornisce anche una dispersione solida di detti componenti o particelle comprendente o costituita da una dispersione solida di detti componenti e può essere un'alternativa utile al processo di estrusione allo stato fuso, in particolare in quei casi in cui il copolimero di poli(met)acrilato non è sufficientemente stabile da resistere alle condizioni di estrusione e dove il solvente residuo può



essere rimosso efficacemente dalla dispersione solida. Ancora un'altra possibile preparazione consiste nel preparare una miscela dei componenti in un solvente adatto, versare detta miscela su una grande superficie in modo da formare un film sottile e far evaporare il solvente da esso.

Solventi idonei per essiccazione a spruzzo possono essere un qualsiasi solvente organico in cui ARN-509 e il copolimero di poli(met)acrilato, in particolare Eudragit® L 100-55 o Eudragit® E 100, sono miscibili. In un aspetto dell'invenzione, il punto di ebollizione del solvente è inferiore alla T_g (temperatura di transizione vetrosa) della dispersione solida. Inoltre, il solvente dovrebbe avere una tossicità relativamente bassa ed essere rimosso dalla dispersione a un livello che è accettabile secondo le linee guida del Comitato internazionale per l'armonizzazione (ICH). La rimozione del solvente a questo livello può richiedere una fase post-essiccazione come, ad esempio, essiccazione a vassoi, successivamente al processo di essiccazione a spruzzo. Solventi includono alcoli quali metanolo, etanolo, n-propanolo, iso-propanolo e butanolo, in particolare metanolo; chetoni come acetone, metil etil chetone e metil iso-butil chetone; esteri come etil acetato e propilacetato; e vari altri solventi come acetonitrile, diclorometano, toluene e 1,1,1-tricloroetano. Possono essere usati anche solventi a volatilità inferiori come dimetilacetammide o dimetilsolfossido. In un aspetto dell'invenzione, il solvente adatto per l'essiccazione a spruzzo è una miscela di solventi. In un aspetto dell'invenzione, il solvente per

l'essiccazione a spruzzo è una miscela di un alcol e acetone, in particolare una miscela di metanolo e acetone, più in particolare una miscela di metanolo e acetone 1:9 (p:p). In un aspetto dell'invenzione, il solvente per l'essiccazione a spruzzo è una miscela di un alcol e diclorometano, in particolare una miscela di metanolo e diclorometano, più in particolare una miscela di metanolo e diclorometano 5:5 (p:p) o 6:4 (p:p), preferibilmente 5:5 (p:p).

Le particelle, come descritte nella presente, hanno una d^{50} di circa 1500 μm , di circa 1000 μm , di circa 500 μm , di circa 400 μm , di circa 250 μm , di circa 200 μm , di circa 150 μm , di circa 125 μm , di circa 100 μm , di circa 70 μm , di circa 65 μm , di circa 60 μm , di circa 55 μm , di circa 50 μm , di circa 45 μm , di circa 40 μm , di circa 35 μm , di circa 30 μm , di circa 25 μm , o di circa 20 μm . Le particelle ottenute mediante essiccazione a spruzzo hanno preferibilmente un valore d^{50} che rientra nell'intervallo da circa 20 μm a circa 100 μm , in particolare un valore d^{50} che rientra nell'intervallo da circa 20 μm a circa 70 μm , più in particolare un valore d^{50} di circa 20 μm , di circa 25 μm , di circa 30 μm , di circa 35 μm , di circa 40 μm , di circa 45 μm , di circa 50 μm , di circa 55 μm , di circa 60 μm , di circa 65 μm , o di circa 70 μm .

Come usato nella presente, il termine d^{50} ha il suo significato convenzionale come noto al tecnico del ramo e può essere misurato mediante tecniche di misurazione di granulometria note nell'arte come, ad esempio, frazionamento in campo-flusso di sedimentazione, spettroscopia a correlazione di fotoni, diffrazione laser o centrifugazione

a disco. La d^{50} menzionata nella presente può essere correlata a distribuzioni volumetriche delle particelle. In tal caso, con "una d^{50} di 50 μm " si intende che almeno il 50% del volume delle particelle ha una granulometria inferiore a 50 μm . Lo stesso vale per le altre granulometrie menzionate. In modo simile, la granulometria d^{50} può essere correlata alle distribuzioni ponderali delle particelle. In tal caso, con " d^{50} di 50 μm " si intende che almeno il 50% del peso delle particelle ha una granulometria inferiore a 50 μm . Lo stesso vale per le altre granulometrie menzionate. Solitamente, il volume e la distribuzione di peso determinano lo stesso valore o circa lo stesso valore per la granulometria media.

La granulometria può essere un fattore importante che determina la velocità di pastigliatura, in particolare la fluidità e quindi la producibilità su larga scala di una particolare forma farmaceutica o formulazione, e la qualità del prodotto finale. Ad esempio, per capsule, la granulometria può variare preferibilmente da circa 100 a circa 1500 μm (d^{50}); per compresse, la granulometria è preferibilmente inferiore a 250 μm , più preferibilmente inferiore a 100 μm (d^{50}). Particelle troppo piccole (< 10-20 μm) spesso causano adesione sui punzoni di compresse e problemi di producibilità.

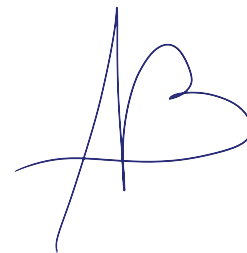
Le particelle o le dispersioni solide, come descritte nella presente, possono inoltre comprendere uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili quali, ad esempio, plastificanti, aromi, coloranti, conservanti e simili. Specialmente nel caso della

preparazione mediante estrusione allo stato fuso a caldo, detti eccipienti non dovrebbero essere sensibili al calore, in altre parole, non dovrebbero mostrare alcuna degradazione o decomposizione apprezzabile alla temperatura di lavoro dell'estrusore allo stato fuso.

Plastificanti adatti sono farmaceuticamente accettabili e includono polialcoli a basso peso molecolare come etilenglicole, propilenglicole, 1,2 butilenglicole, 2,3-butilenglicole, stirenglicole; polietilenglicoli come dietilenglicole, trietilenglicole, tetraetilenglicole; altri polietilenglicoli aventi un peso molecolare inferiore a 1.000 g/mol; polipropilenglicoli aventi un peso molecolare inferiore a 200 g/mol; glicoleteri come monopropilenglicolmonoisopropil etere; propilenglicolmonoetil etere; dietilenglicol monoetil etere; plastificanti di tipo estere come trietil citrato, sorbitolo lattato, etil lattato, butil lattato, etil glicolato, allil glicolato; e ammine come monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilentetrammina, 2-ammino-2-metil-1,3-propandiolo e simili. Di questi, sono preferiti i polietilenglicoli a basso peso molecolare, etilenglicole, polipropilenglicoli a basso peso molecolare e specialmente propilenglicole.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle o le dispersioni solide, come descritte nella presente, non contengono un plastificante.

Le dispersioni solide o le particelle della presente invenzione possono essere formulate in formulazioni farmaceutiche comprendenti una quantità terapeuticamente efficace di ARN-509. Sebbene, in prima



istanza, siano previste formulazioni farmaceutiche per somministrazione orale, come compresse e capsule, le dispersioni solide o le particelle della presente invenzione possono anche essere usate per preparare formulazioni farmaceutiche, ad esempio, per somministrazione rettale. Formulazioni preferite sono quelle adattate per somministrazione orale formate come compressa. Possono essere prodotte mediante tecniche convenzionali di pastigliatura con ingredienti o eccipienti convenzionali (trasportatore farmaceuticamente accettabile) e con macchine convenzionali per pastigliatura. Al fine di facilitare la deglutizione di una tale formulazione da parte di un mammifero, è vantaggioso dare alle formulazioni, in particolare compresse, una forma appropriata. Un rivestimento di film sulla compressa può inoltre contribuire alla facilità con cui può essere ingerita.

Le formulazioni dell'invenzione, in particolare le compresse, possono includere uno o più eccipienti convenzionali (trasportatore farmaceuticamente accettabile) come disintegranti, diluenti, cariche, leganti, agenti tamponanti, lubrificanti, glidanti, agenti addensanti, agenti dolcificanti, aromi e colori. Alcuni eccipienti possono servire a scopi multipli.

Preferibilmente, le formulazioni della presente invenzione includono un disintegrante, un diluente o una carica, un lubrificante e un glidante.

Disintegranti adatti sono quelli che hanno un grande

coefficiente di espansione. Loro esempi sono polimeri reticolati idrofili, insolubili o scarsamente idrosolubili come crospovidone (polivinilpirrolidone reticolato) e croscarmellosa sodica (carbossimetilcellulosa sodica reticolata). La quantità di disintegrante nelle compresse secondo la presente invenzione può opportunamente variare da circa il 3 a circa il 15% (p/p) e preferibilmente variare da circa il 3 al 7%, in particolare è circa il 5% (p/p). Poiché disintegranti per la loro natura forniscono formulazioni a rilascio prolungato quando impiegati in massa, è vantaggioso diluirli con una sostanza inerte chiamata diluente o carica.

Una varietà di materiali può essere usata come diluenti o cariche. Esempi sono lattosio monoidrato, lattosio anidro, saccarosio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, amido, cellulosa (ad esempio, cellulosa microcristallina (Avicel™), cellulosa microcristallina silicificata), fosfato di calcio dibasico diidrato o anidro, e altri noti nell'arte, e loro miscele (ad esempio, miscela essiccata a spruzzo di lattosio monoidrato (75%) con cellulosa microcristallina (25%) che è disponibile in commercio come Microcelac™). È preferita cellulosa microcristallina e cellulosa microcristallina silicificata. La quantità di diluente o carica nelle compresse può opportunamente variare da circa lo 20% a circa il 70% (p/p) e preferibilmente varia da circa il 55% a circa il 60% (p/p).

Lubrificanti e glidanti possono essere impiegati nella produzione di alcune forme di dosaggio e saranno solitamente impiegati quando si producono compresse. Esempi di lubrificanti e glidanti sono

oli vegetali idrogenati, ad esempio, olio di semi di cotone idrogenato, stearato di magnesio, acido stearico, sodio lauril solfato, magnesio lauril solfato, silice colloidale, silice anidra colloidale, talco, loro miscele, e altri noti nell'arte. Lubrificanti interessanti sono stearato di magnesio e miscele di stearato di magnesio con silice colloidale. Un lubrificante preferito è stearato di magnesio. Un glidante preferito è silice anidra colloidale.

I glidanti comprendono generalmente dallo 0,2 al 7,0% del peso totale della compressa, in particolare dallo 0,5 all'1,5%, più in particolare dall'1 al 1,5% (p/p).

I lubrificanti comprendono generalmente dallo 0,2 al 7,0% del peso totale della compressa, in particolare dallo 0,2 all'1%, più in particolare dallo 0,5 all'1% (p/p).

Alle formulazioni dell'invenzione possono anche essere aggiunti altri eccipienti, come agenti coloranti e pigmenti. Agenti coloranti e pigmenti includono biossido di titanio e coloranti idonei per alimenti. Un agente colorante è un ingrediente facoltativo nella formulazione dell'invenzione, ma quando usato, l'agente colorante può essere presente in una quantità fino al 3,5% in base al peso totale della compressa.

Gli aromi sono facoltativi nella formulazione e possono essere scelti tra oli aromatizzanti sintetici e agenti aromatici aromatizzanti od oli naturali, estratti da foglie, fiori, frutti di piante e così via, e loro combinazioni. Questi possono includere olio di cannella, olio di tè del

Canada, oli di menta piperita, olio di alloro, olio di anice, eucalipto, olio di timo. Utili anche come aromi sono vaniglia, olio di agrumi, tra cui limone, arancia, uva, lime e pompelmo, ed essenze fruttate, tra cui mela, banana, pera, pesca, fragola, lampone, ciliegia, prugna, ananas, albicocca, e così via. La quantità di aroma può dipendere da una serie di fattori, incluso l'effetto organolettico desiderato. Generalmente, l'aroma sarà presente in una quantità da circa lo 0% a circa il 3% (p/p).

Come noto nell'arte, mescole di compresse possono essere granulate a secco o granulate a umido prima della pastigliatura. Il processo di pastigliatura stesso è altrimenti standard e facilmente praticato formando una compressa dalla mescola o miscela di ingredienti nella forma appropriata usando una pastigliatrice convenzionale.

Le compresse della presente invenzione possono inoltre essere rivestite con film, ad esempio, per migliorare il gusto, per facilitare la deglutizione e un aspetto elegante. Nell'arte sono noti molti materiali rivestiti con film polimerici adatti. Un materiale di rivestimento con film preferito è Opadry II 85F210036 Green. Nella presente possono essere usati anche altri polimeri filmogeni adatti, incluse idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), specialmente HPMC 2910 5 mPa.s, e copolimeri di acrilato-metacrilato. Oltre a un polimero filmogeno, il rivestimento con film può inoltre comprendere un plastificante (ad esempio, propilenglicole) e facoltativamente un pigmento (ad esempio, biossido di titanio). La sospensione di rivestimento con film può anche



contenere talco come antiadesivo. Nelle compresse secondo l'invenzione, il rivestimento con film in termini di peso rappresenta preferibilmente circa il 3% (p/p) o meno del peso totale della compressa.

Formulazioni preferite sono quelle in cui il peso delle particelle o dispersioni solide, come descritte nella presente, varia dal 20 al 40%, in particolare dal 30 al 40% del peso totale della formulazione.

La presente invenzione riguarda inoltre un processo di preparazione di dispersioni solide, come descritte nella presente, comprendente mescolare ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato ed estrarre detta miscela a una temperatura nell'intervallo da circa 160 °C a circa 190 °C.

La presente invenzione riguarda inoltre un processo di preparazione di particelle, come descritte nella presente, comprendente mescolare ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato, estrarre detta miscela a una temperatura nell'intervallo da circa 160 °C a circa 190 °C, macinare l'estruso e facoltativamente setacciare le particelle.

Estrusori adatti che possono essere usati sono il mini-estrusore Haake, l'estrusore Leistritz da 18 mm, e l'estrusore Leistritz da 27 mm.

La presente invenzione riguarda inoltre un processo per preparare particelle o dispersioni solide, come descritte nella presente, comprendente miscelare ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato in un solvente adatto ed essiccare a spruzzo detta miscela. In un aspetto, il solvente adatto è una miscela di diclorometano e metanolo.



In un aspetto, il solvente adatto è una miscela di diclorometano e metanolo, in cui il rapporto p:p tra diclorometano e metanolo nella miscela è 4: 6 o 5:5, preferibilmente 5:5.

Una forma cristallina preferita di ARN-509 per preparare le dispersioni solide o le particelle, come descritte nella presente, è la Forma B, che è una forma cristallina anidra (si veda di seguito e si faccia riferimento anche a WO2013/184681, che è incorporato nella presente per riferimento).

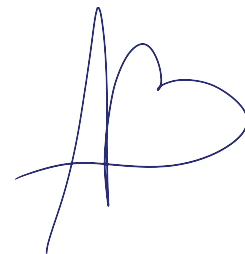
Un altro obiettivo dell'invenzione è fornire un processo di preparazione di una formulazione farmaceutica, come descritta nella presente, in particolare sotto forma di una compressa o una capsula, caratterizzato dalla mescolatura di una quantità terapeuticamente efficace di una dispersione solida o particelle, come descritte nella presente, con un trasportatore farmaceuticamente accettabile e compressione di detta miscela in compresse o inserimento di detta miscela in capsule.

Inoltre, questa invenzione riguarda una dispersione solida o particelle, come descritte nella presente, per uso nella preparazione di una formulazione farmaceutica per la somministrazione, in particolare somministrazione orale, a un mammifero, in particolare un essere umano, affetto da una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione

metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio.

La presente invenzione riguarda anche la dispersione solida o particelle, come descritte nella presente, per uso nella somministrazione, in particolare somministrazione orale, a un mammifero, in particolare un essere umano, affetto da una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio.

L'invenzione riguarda anche una formulazione farmaceutica, come descritta nella presente, per uso in un metodo di trattamento di una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non



metastatico ad alto rischio, in un mammifero, in particolare un essere umano, che comprende somministrare, in particolare per via orale, a detto mammifero, in particolare un essere umano, una quantità antitumorale efficace di una formulazione farmaceutica, come descritta nella presente.

L'invenzione riguarda inoltre la formulazione farmaceutica, come specificata nella presente, per uso nel trattamento di una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio. O, in alternativa, l'invenzione riguarda una formulazione farmaceutica, come specificata nella presente, per uso nel trattamento di una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, tra cui, in via non limitativa, cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico, cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico naive alla chemioterapia, cancro alla prostata ormone-sensibile biochimicamente recidivo, o cancro alla prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio.

L'invenzione riguarda anche una confezione farmaceutica

adatta per la vendita commerciale comprendente un contenitore, una formulazione farmaceutica, come descritta nella presente, e associata a detta confezione oggetto.

Il termine "circa", come usato nella presente, in relazione a un valore numerico intende avere il suo significato abituale nel contesto del valore numerico. Quando necessario, la parola "circa" può essere sostituita dal valore numerico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$. Tutti i documenti citati nella presente sono incorporati per riferimento nella loro interezza.

I seguenti esempi sono volti a illustrare la presente invenzione.

Esempio 1: Forme di ARN-509

Per la preparazione di forme (cristalline) differenti di ARN-509, si fa riferimento a WO2013/184681. Forme (cristalline o amorfe) differenti di ARN-509 possono essere usate per preparare le dispersioni solide, le particelle o le formulazioni secondo la presente invenzione.

Una forma preferita di ARN-509 per uso nella preparazione delle dispersioni solide, particelle o formulazioni secondo la presente invenzione è la Forma B di ARN-509, che è un cristallo anidro. È stata preparata sospendendo la Forma A di ARN-509 (si fa riferimento a WO2013/184681, incluso per i dati di diffrazione) in acqua USP e riscaldando lo slurry a 55 ± 5 °C, mantenendo a detta temperatura per almeno 24 ore, a cui è seguito raffreddamento dello slurry a 25 ± 5 °C. Lo slurry risultante è stato filtrato e la torta umida lavata una volta con acqua USP. La torta umida è stata scaricata dal filtro ed essiccata

sottovuoto per ottenere la Forma B di ARN-509. Si fa riferimento anche all'Esempio 2 di seguito.

Solubilità della Forma A: 0,01 mg/ml in acqua.

Solubilità della Forma B: 0,004 mg/ml in acqua.

Esempio 2

Caratterizzazione della Forma B di ARN-509

XRD su polveri

Analisi di diffrazione di raggi X su polveri (XRPD) sono state effettuate su un diffrattometro PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Lo strumento è dotato di un tubo a raggi X Cu LFF.

Il composto è stato distribuito su un portacampioni con sfondo nullo.

PARAMETRI STRUMENTALI

tensione del generatore:	45 kV
amperaggio del generatore:	40 mA
geometria:	Bragg-Brentano
supporto:	supporto di centrifuga

CONDIZIONI DI MISURAZIONE

modalità di scansione:	continua
intervallo di scansione:	da 3 a 50° 2 θ
ampiezza del passo:	0,02°/passo
tempo di conteggio:	30 sec/passaggio
tempo di rivoluzione della centrifuga:	1 sec
tipo di radiazione:	CuK α

Percorso di fascio incidente		Percorso di fascio diffratto	
fenditura di divergenza program.:	15 mm	schermo anti-diffusione lunga:	+
fenditura di Soller:	0,04 rad	fenditura di Soller:	0,04 rad
maschera di fascio:	15 mm	filtro Ni:	+
fenditura anti-diffusione:	1°	rilevatore:	X'Ceerator
beamknife:	+		

Il pattern di diffrazione di raggi X su polveri della Forma B di ARN-509 mostra picchi di diffrazione senza la presenza di un halo, il che indica che questo composto è presente come prodotto cristallino. Il pattern XRD della Forma B di ARN-509 è mostrato nella Figura 1.

Spettrometria infrarossa (Micro ATR-IR)

I campioni sono stati analizzati usando un accessorio microATR adatto.

apparecchio:	spettrometro Thermo Nexus 670 FTIR
numero di scansioni:	32
risoluzione:	1 cm ⁻¹
intervallo di lunghezza d'onda:	da 4000 a 400 cm ⁻¹
rilevatore:	DTGS con finestre KBr
separatore di fasci:	Ge su KBr

accessorio micro ATR:	Harrick Split Pea con cristallo Si
-----------------------	------------------------------------

Lo spettro della Forma B di ARN-509 è mostrato nella Figura 2.

Calorimetria differenziale a scansione (DSC)

Il composto è stato trasferito in un recipiente per campioni TA-Instrument di alluminio standard. Il recipiente per campioni è stato chiuso con la copertura appropriata e la curva DSC è stata registrata su una TA-Instruments Q1000 MTDSC dotata di un'unità di raffreddamento RCS, usando i seguenti parametri:

temperatura iniziale:	25 °C
velocità di riscaldamento:	10 °C/min
temperatura finale:	250 °C

La curva DSC della Forma B di ARN-509 mostra la fusione del prodotto a 194,9 °C con un calore di fusione di 73 J/g. Si veda la Figura 3.

Esempio 3,1: Preparazione di una dispersione solida di ARN-509:

Eudragit® L 100-55 1:2

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanolo	1900,00 mg
Acetone ^a	17100,00 mg
^a Rimosso durante la lavorazione (le quantità riportate sono per 1 g di SDP (prodotto essiccato a spruzzo))	

L'acetone e il metanolo sono stati trasferiti in un contenitore adatto, e sono stati aggiunti Eudragit® L 100-55 e la Forma B di ARN-509. Dopo aver miscelato gli ingredienti usando un miscelatore adatto, la miscela è stata essiccata a spruzzo usando un essiccatore a spruzzo adatto, ad esempio, un miniessiccatore a spruzzo Buchi con i seguenti parametri: velocità di spruzzatura nell'intervallo di 6,4 - 6,7 grammi/minuti, temperatura di uscita nell'intervallo di 49 °C - 50 °C e temperatura del condensatore nell'intervallo da -18 °C a -22 °C. Il prodotto essiccato a spruzzo (SDP) è stato essiccato in un essiccatore adatto, ad esempio, un essiccatore a vassoi usando vuoto, flusso di azoto e una temperatura di essiccazione di 25 °C.

Esempio 3,2: Preparazione di compresse comprendenti una dispersione solida di ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2

Polvere essiccata a spruzzo di 3,1 (SDP)	180,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	472,4 mg
Stearato di magnesio	3,5 mg
	(quantità per 1 compressa)
Polvere essiccata a spruzzo di 3,1 (SDP)	360,0 mg
Silice anidra colloidale	18,2 mg
Croscarmellosa sodica	70,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	944,8 mg
Stearato di magnesio	7,0 mg

(quantità per 1 compressa)	
----------------------------	--

L'SDP, parte (3555/4724) della cellulosa microcristallina silicificata, parte (10/13) della silice anidra colloidale e parte (1/2) della croscarmellosa sodica sono stati setacciati e miscelati in una mescola omogenea usando un mescolatore adatto. Un granulato secco è stato realizzato usando una tecnica di compattazione adatta. Il resto della cellulosa microcristallina silicificata (1169/4724), della silice anidra colloidale (3/13) e della croscarmellosa sodica (1/2) è stato setacciato e aggiunto al granulato secco e miscelato ulteriormente usando un mescolatore adatto. Stearato di magnesio è stato setacciato e aggiunto alla mescola e miscelato ulteriormente usando un mescolatore adatto. La mescola è stata compressa in compresse usando una pastigliatrice eccentrica.

Esempio 4,1: Preparazione di una dispersione solida di ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 mediante estrusione allo stato fuso a caldo (HME)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
(le quantità riportate sono per 1 g di prodotto HME)	

L'Eudragit® L 100-55 e la Forma B di ARN-509 sono stati mescolati in un recipiente adatto usando un mescolatore adatto. L'estrusione allo stato fuso a caldo è stata eseguita in un estrusore Haake, modalità di risciacquo, temperatura massima 190 °C, velocità di vite 30 rpm. L'estruso allo stato fuso a caldo è stato raccolto e macinato

in un mulino adatto. L'estruso allo stato fuso a caldo macinato è stato setacciato usando un setaccio adatto (250 µm).

Esempio 4,2: Preparazione di compresse comprendenti una dispersione solida di ARN-509: Eudragit® L 100-55 1:2 (HME)

Polvere HME di 4,1	180,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	472,4 mg
Stearato di magnesio	3,5 mg
(quantità per 1 compressa)	

La cellulosa microcristallina silicificata, la croscarmellosa sodica e la silice anidra colloidale sono state setacciate e miscelate con l'estruso allo stato fuso a caldo in una miscela omogenea usando un mescolatore adatto. Stearato di magnesio è stato setacciato e aggiunto alla miscela e miscelato ulteriormente usando un mescolatore adatto. La miscela è stata compressa in compresse usando una pastigliatrice eccentrica.

Esempio 5

Studio di biodisponibilità

Sistema del test

Specie: Cani beagle Marshall

Fornitore: Marshall Farms, Italia/USA

Sesso ed età: maschio (n = 12), approssimativamente 1-7 anni

Pesi corporei: 8-13 kg all'inizio della fase sperimentale

Dieta e approvvigionamento idrico:

Accesso continuo all'acqua

Dosaggio: a digiuno per circa 21 ore prima del dosaggio fino a \pm 2 ore dopo il dosaggio.

Successivamente, i cani avevano libero accesso al cibo fino al tardo pomeriggio.

Composto e formulazioni del test

Formulazione 1: Compresa da 60 mg contenente il rapporto ARN-509- Eudragit® L 100-55 1/2 SDP

Formulazione 2: Compresa da 60 mg contenente il rapporto ARN-509- Eudragit® L 100-55 1/2 HME

Formulazione 3: una soluzione non acquosa a base di lipidi, inserita in capsule di softgel, ciascuna contenente 30 mg di ARN-509

Campionamento del sangue e preparazione del plasma

Campioni di sangue (2 ml su EDTA) sono stati prelevati da una vena giugulare. Entro 1 ora dal campionamento, i campioni di sangue sono stati centrifugati ed entro 2 ore dall'inizio della centrifugazione, il plasma è stato conservato nel congelatore.

Somministrazione di dose

Giorno del dosaggio	Formulazione	Via	Dose (mg/cane)	Compresa (pcs)	N. cani
Giorno 0	Formulazione 1	PO (sonda gastrica)	60	1	n=4

	Formulazione 2	PO (sonda gastrica)	60	1	n=4
	Formulazione 3	PO (sonda gastrica)	60	2	n=4

Bioanalisi

Tutti i campioni di studio sono stati analizzati usando un metodo LC-MS/MS qualificato. I campioni sono stati sottoposti a una pulizia selettiva dei campioni, seguita da HPLC-MS/MS.

È stata effettuata una separazione HPLC usando cromatografia liquida in fase inversa non chirale. L'analisi MS/MS successiva è stata eseguita usando spettrometria di massa a triplo quadrupolo nella modalità di monitoraggio di reazioni multiple (MRM), ottimizzata per il composto. I campioni sono stati quantificati rispetto a curve di calibrazione preparate per coprire l'intervallo di concentrazione dei campioni di studio. Le curve sono state preparate nella stessa matrice dei campioni di studio. Per ciascun lotto analitico, campioni di controllo qualità indipendenti, preparati nella stessa matrice dei campioni, sono stati analizzati insieme ai campioni di studio e alla curva di calibrazione. Tutti i lotti analitici sono stati accettati in base alla curva di calibrazione e ai criteri di accettazione QC in linea con le attuali linee guida FDA.

Analisi dei dati

Singoli profili di concentrazione plasmatica-tempo sono stati sottoposti a un'analisi farmacocinetica usando il software Phoenix convalidato. Un'analisi non compartimentale usando la regola

trapezoidale linear up/log down è stata usata per tutti i dati.

Risultati

I valori medi di C_{max} , T_{max} , AUC e F_{rel} di ARN-509 in cani beagle maschi dopo una singola somministrazione orale delle 3 formulazioni sono presentati di seguito:

Formulazione	1	2	3
C_{max} (ng/ml)	4210	2860	4110
T_{max} (ore)	1-2	0,5-24	1-2
AUC_{ultima} (ng.h/ml) ¹⁾	190000	149000	157000
AUC_{0-inf} (ng.h/ml)	105000 ²⁾	94600 ²⁾	167000
F_{rel} (rapporti AUC_{ultima})	121%	95%	
¹⁾ T_{ultima} nella maggior parte degli animali era 168 h; ²⁾ n=2			

Formulazione 1: Rapporto di Eudragit® L 100-55 1/2 (SDP)

Formulazione 2: Rapporto di Eudragit® L 100-55 1/2 (HME)

Formulazione 3: capsula di riferimento di softgel

Esempio 6: Preparazione di una dispersione solida di ARN-509:

Eudragit® L 100-55 1:2 (SDP)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanolo ^a	9500,00 mg
Diclorometano ^a	9500,00 mg
^a Rimosso durante la lavorazione (le quantità riportate sono per 1 g di SDP (prodotto essiccato a spruzzo))	

Il diclorometano e il metanolo sono stati trasferiti in un contenitore adatto ed è stata iniziata l'agitazione. Sotto agitazione continua, la Forma B di ARN-509 è stata aggiunta alla miscela di solvente e agitata fino a dissoluzione. Eudragit® L 100-55 è stato aggiunto alla soluzione e agitato per tutta la notte. È stata ottenuta una soluzione limpida. La soluzione è stata filtrata in linea attraverso un filtro GRID. La soluzione è stata essiccata a spruzzo usando un essiccatore a spruzzo adatto, ad esempio, Niro A/S PSD3 con un ugello ad alta pressione con i seguenti parametri: flusso di alimentazione di 75 kg/ora, temperatura di uscita di 40 °C e una temperatura di condensatore di -8 °C. Il prodotto essiccato a spruzzo (SDP) è stato essiccato in un essiccatore adatto, ad esempio, un essiccatore a vassoi usando vuoto, flusso di azoto e una temperatura di essiccazione di 50 °C.

Test di stabilità eseguiti su polvere essiccata a spruzzo

I test di stabilità di seguito sono stati eseguiti sulla polvere dell'Esempio 6 confezionata in sacchetti LDPE/Alu.

1. Test di aspetto

Un esame visivo è stato eseguito sulla polvere conservata in condizioni di conservazione differenti come indicato nella tabella a di seguito.

I risultati sono riportati nella tabella a di seguito.

2. Contenuto d'acqua

Il contenuto d'acqua è stato determinato per mezzo di una determinazione coulometrica vaporizzata Karl Fischer secondo

USP/Ph. Eur.

La polvere è stata conservata come indicato nella tabella a di seguito.

Circa 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) del campione sono stati pesati accuratamente in una fiala e la fiala è stata aggraffata saldamente.

I risultati sono riportati nella tabella a di seguito.

Sono stati usati la strumentazione, i reagenti e le soluzioni e i parametri seguenti.

STRUMENTAZIONE

Coulometro: Coulometro 831 KF Metrohm

Forno: 774 Sample Oven Processor Metrohm

Elettrodo generatore: Elettrodo con diaframma Metrohm
6.0344.100

Elettrodo indicatore: Elettrodo a filo Pt doppio Metrohm
6.0341.100

REAGENTI E SOLUZIONI

Soluzione anodica: HydranalCoulomat AG Oven (Fluka 34739)

Soluzione catodica: HydranalCoulomat CG (Fluka 34840)

Standard acqua: Hydranal Water Standard 1.00 (Fluka 34828)

Parametri del forno

Gas trasportatore: N₂

Portata: Valore di riferimento 60 mL/min

Valore di lettura minimo 20 mL/min

Temperatura del forno: 120 °C

Parametri del coulometro

Parametri di titolazione

Tempo estr.: 60 s

Correzione di deriva: Auto

Condizioni iniziali

Pausa: 60 s

Deriva iniziale: massimo 12 $\mu\text{g}/\text{min}$

Cond. tempo OK: 10 s

Parametri di arresto

Deriva rel.: 5 $\mu\text{g}/\text{min}$

Possono essere usati parametri di coulometro alternativi a condizione che siano soddisfatti i requisiti di idoneità del sistema

3. Test pXRD per il rilevamento di ARN-509 cristallino

La stabilità fisica della polvere conservata in condizioni di conservazione differenti è stata seguita usando diffrazione di raggi X su polveri. Il pattern XRD della polvere è stato confrontato con il pattern XRD della polvere corrispondente misurato al tempo zero (prodotto amorfo).

La polvere è stata portata sul portacampioni con sfondo nullo. È stata eseguita una misurazione dei raggi X del campione.

I risultati sono riportati nella tabella a di seguito.

Sono stati usati la strumentazione e i parametri seguenti.

STRUMENTAZIONE

Diffrattometro PananalyticalX'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo a raggi X Cu LFF PW3373/10

Rilevatore: X'CeLerator

Supporto campione: centrifuga

Portacampioni: portacampioni con sfondo nullo

Impostazioni dello strumento

Tempo di rivoluzione della centrifuga: 1 rps

Tensione del generatore: 45 kV

Corrente del generatore: 40 mA

Componenti ottici nel percorso di fascio di raggi X

Percorso di fascio incidente:

Fenditura di divergenza programmabile: lunghezza irradiata 15

mm

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Maschera di fascio: 15 mm

Fenditura anti-diffusione: 1°

Beamknife +

Percorso di fascio diffratto:

Fenditura anti-diffusione programmabile: 1°

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Filtro: Ni

PARAMETRI STRUMENTALI

Geometria: Bragg-Brentano

Radiazione: CuK α

Ampiezza del passo: 0,02°

Intervallo di scansione: da 3° 2θ a 50° 2θ

Tempo di conteggio per passo: 60 sec

Tabella a: Condizioni e risultati del test per la polvere conservata in sacchetti LDPE/Alu - risultati per aspetto e contenuto d'acqua e cristallinità

Parametro		Aspetto ^a	Contenuto d'acqua (%)	Cristallinità
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	Esame visivo		
	Iniziale	Superato	0,3	Prodotto amorfo
30 °C/75% RH	6	Superato	1,1	Prodotto amorfo

^a Superato: Povere da bianca a giallo chiaro, da fine a granulare

Per l'aspetto, non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione della polvere intermedia di prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione. Per il contenuto d'acqua, non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione della polvere intermedia di prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

Per la cristallinità, non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione del prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

4. Saggio di purezza cromatografica di ARN-509

La concentrazione di ARN-509 e dei suoi prodotti di degradazione nella polvere conservata in condizioni di conservazione differenti è stata determinata mediante UHPLC in fase inversa a gradiente con rilevamento UV.

Le polveri sono state conservate come indicato nella tabella b di seguito.

180,00 mg di polvere sono stati pesati accuratamente in una beuta volumetrica da 250 mL. Approssimativamente 125 mL di acetonitrile sono stati aggiunti mediante un cilindro graduato e il tutto è stato agitato meccanicamente per 30 minuti e diluito fino a volume con acqua fino ad approssimativamente 1 cm sotto l'indicatore. Il tutto è stato agitato energicamente a mano. La soluzione campione è stata lasciata equilibrare a temperatura ambiente ed è stata diluita fino a volume con acqua. Appena prima del filtraggio, la beuta volumetrica è stata agitata energicamente a mano. La soluzione campione è stata filtrata attraverso un filtro da 0,2 μm resistente alle sostanze chimiche. I primi 3 mL di filtrato sono stati scartati in un contenitore di scarto, non di nuovo nella beuta volumetrica.

La soluzione campione è stabile per 4 giorni, se conservata in frigorifero, protetta dalla luce (armadietto chiuso).

I risultati sono riportati nella tabella b di seguito.

Sono state usate le soluzioni e la strumentazione e i parametri seguenti.

Fasi mobili

Fase mobile A

10 mM NH₄Ac + 0.1% TFA / Acetonitrile (90/10, v/v).

Fase mobile B

Acetonitrile

Condizioni UHPLC per identificazione, saggio e purezza cromatografica

Colonna: Acquity BEH C18, lunghezza 150 mm × 2,1 mm i.d., granulometria 1,7 µm

Temperatura di colonna: 45 °C

Temperatura di autocampionatore: 5 °C

Portata: 0,40 mL/min

Rilevamento: UV

Lunghezza d'onda: 268 nm

Volume di iniezione: 3 µL

Tempo di raccolta dei dati: 35 minuti

Tempo di esecuzione dell'analisi: 40 minuti

Un gradiente lineare è stato programmato come dimostrato nella tabella seguente.

Programma gradiente lineare

Tempo (min)	A (% vol)	B (% vol)
0	100	0
35	30	70
36	100	0

40	100	0
----	-----	---

Tabella b: Condizioni e risultati del test per la polvere conservata in sacchetti LDPE/Alu - risultati di saggio e prodotti di degradazione

Parametro		Saggio (%)	Prodotti di degradazione (%)
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	ARN-509	Prodotti di degradazione totali (somma di tutti i prodotti di degradazione \geq 0,05% (i totali sono calcolati su risultati non arrotondati))
	Iniziale	102,3	0,11
30 °C/75% RH	6	101,7	0,12

Non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione delle polveri intermedie di prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

5. Attività dell'acqua

L'attività dell'acqua è stata determinata con un misuratore Novasina_w.

I risultati sono riportati nella tabella c di seguito.

Tabella c: Condizione e risultato del test per la polvere - Risultati per attività dell'acqua

Parametro	Attività dell'acqua
-----------	---------------------

Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	
	Iniziale	0,13

Test di stabilità eseguiti su compresse rivestite preparate a partire da polvere essiccata a spruzzo

Le seguenti compresse sono state preparate a partire dalla polvere dell'Esempio 6 analogo all'Esempio 3.2.

Polvere essiccata a spruzzo (SDP)	180 mg
Silice anidra colloidale	7 mg
Croscarmellosa sodica	17,5 mg
Cellulosa microcristallina	355,5 mg
Silice anidra colloidale	2,1 mg
Croscarmellosa sodica	17,5 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	116,9 mg
Stearato di magnesio (quantità per 1 compressa)	3,5 mg

Le compresse sono state rivestite con Green OPADRY II 85F210036.

Comprese di ARN-509 (60 mg)	600,1
	8g
Opadry II 85F210036 Green	22,53
	g
Acqua purificata ^a	89,97
	g

^a Rimossa durante la lavorazione
per lotto di 857 compresse

L'acqua purificata è stata trasferita in un contenitore adatto. La polvere di rivestimento è stata aggiunta e miscelata con un miscelatore adatto. Le compresse di nucleo sono state rivestite con film con la sospensione di rivestimento usando un dispositivo di rivestimento adatto.

I test di stabilità sono stati eseguiti sulle compresse di cui sopra conservate in flaconi HDPE con essiccante (gel di silice).

1. Test di aspetto

Un esame visivo è stato eseguito sulle compresse conservate in condizioni di conservazione differenti come indicato nella tabella 1 di seguito.

I risultati sono riportati nella tabella 1 di seguito.

2. Contenuto d'acqua

Il contenuto di acqua è stato determinato per mezzo di una determinazione coulometrica vaporizzata Karl Fischer secondo USP/Ph. Eur.

Le compresse sono state conservate come indicato nella tabella 1 di seguito.

Le compresse sono state macinate usando un mulino miscelatore Retsch. Immediatamente dopo la macinazione, circa 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) del campione sono stati pesati accuratamente in una fiala e la fiala è stata aggraffata saldamente.

I risultati sono riportati nella tabella 1 di seguito.

Sono stati usati la strumentazione, i reagenti e le soluzioni e i parametri seguenti.

STRUMENTAZIONE

Coulometro: Coulometro 831 KF Metrohm

Forno: 774 Sample Oven Processor Metrohm

Elettrodo generatore: Elettrodo con diaframma Metrohm
6.0344.100

Elettrodo indicatore: Elettrodo a filo Pt doppio Metrohm
6.0341.100

REAGENTI E SOLUZIONI

Soluzione anodica: HydranalCoulomat AG Oven (Fluka 34739)

Soluzione catodica: HydranalCoulomat CG (Fluka 34840)

Standard acqua: Hydranal Water Standard 1.00 (Fluka 34828)

Parametri del forno

Gas trasportatore: N₂

Portata: Valore di riferimento 60 mL/min

Valore di lettura minimo 20 mL/min

Temperatura del forno: 120 °C

Parametri del coulometro

Parametri di titolazione

Tempo estr.: 60 s

Correzione di deriva: Auto

Condizioni iniziali

Pausa: 60 s

Deriva iniziale: massimo 12 µg/min

Cond. tempo OK: 10 s

Parametri di arresto

Deriva rel.: 5 µg/min

Possono essere usati parametri di coulometro alternativi a condizione che siano soddisfatti i requisiti di idoneità del sistema

Tabella 1: Condizioni e risultati del test per compresse conservate in flaconi HDPE con essiccante (gel di silice) - risultati per aspetto e contenuto d'acqua

Parametro		Aspetto ^a	Contenuto d'acqua (%)
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	Esame visivo	
	Iniziale	Superato	3,4
-20 °C	1	Superato	2,6
5 °C	3	Superato	3,5
	6	Superato	2,4
25 °C/60% RH	6	Superato	2,5
30 °C/75% RH	1	Superato	2,7
	3	Superato	3,6
	6	Superato	2,8
40 °C/75% RH	1	Superato	2,6
	3	Superato	3,5

	6	Superato	3,4
50 °C	1	Superato	2,3
	3	Superato	3,0
ICH luce		Superato	2,7
^a Superato: Compresse oblunga di colore verdastro ICH luce: energia UV vicina integrata non inferiore a 200 Wh/m ² , illuminazione complessiva non inferiore a 1200 klux·h			

Per l'aspetto, non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione del prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

3. Test pXRD per il rilevamento di ARN-509 cristallino

La stabilità fisica di compresse differenti conservate in condizioni di conservazione differenti è stata seguita usando diffrazione di raggi X su polveri. Il pattern XRD delle compresse è stato confrontato con il pattern XRD delle compresse corrispondenti misurato al tempo zero (prodotto amorfo).

Una compressa è stata delicatamente macinata in una polvere fine usando un mortaio e un pestello. La polvere è stata caricata nel portacampioni da 16 mm usando la tecnica di caricamento posteriore. È stata eseguita una misurazione dei raggi X del campione.

I risultati sono riportati nella tabella 2 di seguito.

Sono stati usati la strumentazione e i parametri seguenti.

STRUMENTAZIONE

Diffrattometro Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo a raggi X Cu LFF PW3373/10

Rilevatore: X'Ceerator

Supporto campione: centrifuga

Portacampioni: diametro della cavità 16 mm, profondità della
cavità 2,5 mm

Impostazioni dello strumento

Tempo di rivoluzione della centrifuga: 1 rps

Tensione del generatore: 45 kV

Corrente del generatore: 40 mA

Componenti ottici nel percorso di fascio di raggi X

Percorso di fascio incidente:

Fenditura di divergenza programmabile: lunghezza irradiata 10
mm

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Maschera di fascio: 10 mm

Fenditura anti-diffusione: 1°

Beamknife +

Percorso di fascio diffratto:

Fenditura anti-diffusione programmabile: 1°

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Filtro: Ni

PARAMETRI STRUMENTALI

Geometria: Bragg-Brentano

Radiazione: CuK α

Ampiezza del passo: 0,02°

Intervallo di scansione: da 3° 2θ a 50° 2θ

Tempo di conteggio per passo: 100 sec

Tabella 2: Condizioni e risultati del test per compresse conservate in flaconi HDPE con essiccante (gel di silice) - risultati per cristallinità

Parametro		Cristallinità
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	
	Iniziale	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
-20 °C	1	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
5 °C	3	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
	6	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico

25 °C/60% RH	6	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
30 °C/75% RH	1	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
	3	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
	6	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
40 °C/75% RH	1	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
	3	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
	6	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
50 °C	1	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico

	3	Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
ICH luce		Sostanza farmaceutica amorfa nel prodotto farmaceutico
ICH luce: energia UV vicina integrata non inferiore a $200 \text{ W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$, illuminazione complessiva non inferiore a $1200 \text{ klux}\cdot\text{h}$		

Non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione del prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

4. Saggio di purezza cromatografica di ARN-509

La concentrazione di ARN-509 e dei suoi prodotti di degradazione in compresse conservate in condizioni di conservazione differenti è stata determinata mediante UHPLC in fase inversa a gradiente con rilevamento UV.

Le compresse sono state conservate come indicato nella tabella 3 di seguito.

Cinque compresse sono state pesate accuratamente. È stato determinato peso medio di compressa. Le compresse sono state macinate in una polvere fine. Una quantità di polvere omogeneizzata equivalente al peso medio di compressa è stata accuratamente pesata in una beuta volumetrica da 250 mL. Approssimativamente 125 mL di acetonitrile sono stati aggiunti mediante un cilindro graduato e il tutto è

stato agitato meccanicamente per 30 minuti e diluito fino a volume con acqua fino ad approssimativamente 1 cm sotto l'indicatore. Il tutto è stato agitato energicamente a mano. La soluzione campione è stata lasciata equilibrare a temperatura ambiente ed è stata diluita fino a volume con acqua. Appena prima del filtraggio, la beuta volumetrica è stata agitata energicamente a mano. La soluzione campione è stata filtrata attraverso un filtro da 0,2 μm resistente alle sostanze chimiche. I primi 3 mL di filtrato sono stati scartati in un contenitore di scarto, non di nuovo nella beuta volumetrica.

La soluzione campione è stabile per 4 giorni, se conservata in frigorifero, protetta dalla luce (armadietto chiuso).

I risultati sono riportati nella tabella 3 di seguito.

Sono state usate le soluzioni e la strumentazione e i parametri seguenti.

Fasi mobili

Fase mobile A

10 mM NH_4Ac (acetato di ammonio acquoso) + 0,1% TFA (acido trifluoroacetico) / Acetonitrile (90/10, v/v).

Fase mobile B

Acetonitrile

Condizioni UHPLC per identificazione, saggio e purezza cromatografica

Colonna: Acquity BEH C18, lunghezza 150 mm \times 2,1 mm i.d., granulometria 1,7 μm

Temperatura di colonna: 45 °C

Temperatura di autocampionatore: 5 °C

Portata: 0,40 mL/min

Rilevamento: UV

Lunghezza d'onda: 268 nm

Volume di iniezione: 3 µL

Tempo di raccolta dei dati: 35 minuti

Tempo di esecuzione dell'analisi: 40 minuti

Un gradiente lineare è stato programmato come dimostrato nella tabella seguente.

Programma gradiente lineare

Tempo (min)	A (% vol)	B (% vol)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Tabella 3: Condizioni e risultati del test per compresse conservate in flaconi HDPE essiccante (gel di silice) - risultati di saggio e prodotti di degradazione

Parametro	Saggio	Prodotti di degradazione
	(%)	(%)

Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	ARN-509	Prodotti di degradazione totali (somma di tutti i prodotti di degradazione \geq 0,05% (i totali sono calcolati su risultati non arrotondati))
	Iniziale	99,1	0,11
-20 °C	1	99,2	0,07
5 °C	3	100,6	0,12
	6	100,7	0,11
25 °C/60% RH	6	101,0	0,11
30 °C/75% RH	1	100,8	0,11
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
40 °C/75% RH	1	98,2	0,06
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
50 °C	1	100,0	0,11
	3	99,3	0,12
ICH luce		98,5	0,11
ICH luce: energia UV vicina integrata non inferiore a 200 Wh/m ² , illuminazione complessiva non inferiore a 1200 klux·h			

Non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione del prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

5.Dissoluzione

Il test di dissoluzione è stato eseguito usando un apparecchio a paletta (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a 75 rpm in 900 mL di bromuro di cetiltrimetilammonio (CTAB) allo 0,5% (p/v) in tampone fosfato di sodio 0,05 M pH 4,5.

Campioni sono stati prelevati mediante aghi per campioni Distek® con alloggiamento solido e i campioni sono stati filtrati con filtri del diametro di 30 mm a membrana RC (cellulosa rigenerata) da 0,45 µm Whatman®Spartan®.

La determinazione della quantità di ARN-509 presente nei campioni di dissoluzione è stata basata su un metodo isocratico di cromatografia liquida a ultra alta prestazione (UHPLC) con rilevamento UV.

Il test è stato eseguito su compresse conservate in condizioni di conservazione differenti come indicato nella tabella 4 di seguito.

Sono stati usati la strumentazione, i reagenti e le soluzioni e i parametri seguenti.

STRUMENTAZIONE

Strumento di dissoluzione: apparecchio a paletta (USP tipo 2, Ph. Eur., JP).

Strumento UHPLC: Waters Acquity H-Class con rilevatore UV.

Sistema di acquisizione dei dati: Waters Empower.

Bilancia analitica: Sensibile a 0,01 g.

Bilancia analitica: Sensibile a 0,01 mg.

pH-metro: Sensibile a 0,01 unità di pH.

Termometro: Sensibile a 0,1 °C.

REAGENTI E SOLUZIONI

Reagenti

Bromuro di cetrimonio, bromuro di cetiltrimetilammonio,
bromuro di esadecitrimetilammonio (CTAB): Pro Analysis,
Purezza 99,0%.

Fosfato di sodio monobasico monoidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$):
Grado ACS.

Acetato di ammonio: Grado HPLC, Purezza 99%.

Acetonitrile: Grado HPLC.

Fase mobile

Fase mobile A: Acetato di ammonio 10 mM

Fase mobile B: Acetonitrile

PROCEDURA

Parametri di dissoluzione

Apparecchio: Apparecchio a paletta (USP tipo 2, Ph.Eur, JP.).

Recipienti: vetro 1-L.

Velocità di rotazione: 75 rpm.

Mezzo di dissoluzione: CTAB allo 0,5% (p/v) in tampone fosfato
0,05 M pH 4,5.

Volume del mezzo: 900 mL.

Degassaggio medio: Non necessario.

Sostituzione del mezzo: Non necessaria.

Temperatura: $37,0 \pm 0,5$ °C.

Affondante: Non usare alcun affondante.

Introduzione dei campioni: Trasferire 1 compressa in ciascun recipiente di dissoluzione.

Finitura analitica - Parametri UHPLC

Condizioni

Colonna: Acquity UHPLC® BEH C18 granulometria $1,7 \mu\text{m}$, $50 \times 2,1$ mm i.d.

Temperatura di colonna: 45 ± 5 °C.

Temperatura dei campioni: Ambiente.

Portata: 0,6 mL/min.

Rilevamento: UV a 242 nm.

Volume di iniezione: 2 μL .

Modalità di eluizione: Isocratica.

Fase mobile: 50/50 (v:v), acetato di ammonio 10 mM:
Acetonitrile.

Degassare usando mezzi adatti.

Tempo di esecuzione (guida): 1,5 minuti.

Tempo di ritenzione (guida): Approssimativamente 0,7 minuti
per ARN-509

Solvente di lavaggio: Metanolo.

Solvente di spurgo: 75/25 (v:v), Acqua/Metanolo.

Velocità di campionamento: 20 punti/sec con costante di filtro normale.

Tabella 4: Condizioni e risultati del test per compresse conservate in flaconi HDPE con essiccante (gel di silice) - Risultati per dissoluzione

Parametro		Media di dissoluzione (%) (min-max)						
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
	Iniziale	53 (52-54)	76 (75-76)	87 (86-88)	93 (92-95)	97 (96-99)	99 (98-101)	100 (98-102)
-20 °C	1	56 (53-58)	77 (77-78)	87 (86-88)	96 (93-98)	97 (95-98)	99 (96-100)	99 (96-101)
5 °C	3	57 (55-59)	79 (78-79)	88 (87-90)	94 (91-96)	98 (95-99)	100 (97-102)	100 (97-102)
	6	54 (53-56)	76 (76-78)	85 (84-86)	90 (89-92)	94 (93-95)	96 (94-97)	96 (94-97)
25 °C/60% RH	6	52 (50-55)	75 (73-78)	86 (83-88)	92 (88-94)	96 (93-99)	98 (94-100)	98 (94-100)

30 °C/75% RH	1	54 (53-55)	77 (75-78)	87 (86-88)	93 (91-94)	97 (95-99)	99 (97-101)	99 (98-101)
	3	56 (55-57)	79 (78-79)	89 (88-90)	94 (94-95)	99 (98-100)	101 (100-102)	101 (100-103)
	6	52 (50-54)	74 (73-75)	85 (84-86)	90 (89-91)	95 (94-97)	97 (95-99)	97 (96-99)
40 °C/75% RH	1	57 (55-62)	78 (76-78)	88 (86-89)	93 (90-94)	97 (94-100)	99 (95-100)	99 (96-100)
	3	51 (50-52)	73 (72-74)	84 (83-86)	90 (89-92)	96 (94-97)	98 (96-100)	98 (96-100)
	6	52 (50-53)	74 (74-75)	84 (82-86)	90 (88-92)	95 (93-97)	97 (94-99)	97 (95-100)
50 °C	1	55 (54-55)	77 (75-80)	87 (86-88)	93 (91-95)	97 (95-100)	99 (97-101)	100 (98-103)
	3	49 (49-51)	73 (72-74)	84 (83-85)	90 (88-93)	95 (93-98)	97 (94-100)	98 (94-101)

ICH luce	55	77	87	92	96	98	98
	(54-56)	(76-78)	(86-88)	(90-94)	(94-99)	(96-101)	(96-101)
ICH luce: energia UV vicina integrata non inferiore a 200 W·h/m ² , illuminazione complessiva non inferiore a 1200 klux·h							

Non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione del prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

6. Attività dell'acqua

L'attività dell'acqua è stata determinata con un misuratore Novasina_w.

I risultati sono riportati nella tabella 5 di seguito.

Tabella 5: Condizioni e risultati del test per compresse -

Risultati per l'attività dell'acqua

Parametro		Attività dell'acqua
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	
	Iniziale	0,51

7. Purezza microbiologica

La purezza microbiologica delle compresse è stata testata secondo USP <61> e <62>, e Ph.Eur.2.6.12 e 2.6.13.

I risultati sono riportati nella tabella 6 di seguito.

Tabella 6: Condizioni e risultati del test per compresse

dell'Esempio 3.3 conservate in flaconi HDPE con essiccante (gel di silice) - Risultati per purezza microbiologica

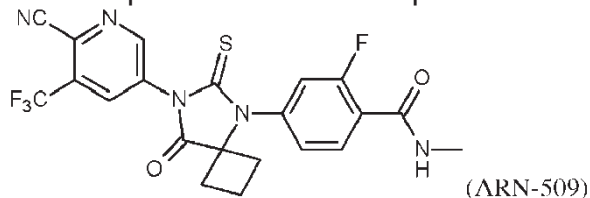
Parametro		Conta microbica aerobica totale (cfu/g)	Conta totale di muffe e lieviti combinati (cfu/g)	Agenti patogeni: E. Coli
Condizione di conservazione	Tempo di conservazione (mesi)	USP <61>/ Ph.Eur.2.6.12	USP <61>/ Ph.Eur.2.6.12	USP <62>/ Ph.Eur.2.6.13
	Iniziale	<50	<50	Assente in 1 g

Non sono stati osservati sostanziali cambiamenti correlati alla stabilità durante la conservazione del prodotto farmaceutico alle differenti condizioni di conservazione.

Rientra nelle conoscenze del tecnico del ramo riconoscere condizioni, soluzioni, reagenti, parametri e strumentazione equivalenti a quelli descritti sopra. Rientra nelle conoscenze del tecnico del ramo riconoscere soluzioni, metodi di calcolo, test di idoneità di riferimento appropriati.

RIVENDICAZIONI

1. Dispersione solida comprendente



"ARN-509" = ARN-509

e un copolimero di poli(met)acrilato.

2. Dispersione solida secondo la rivendicazione 1, in cui la dispersione è costituita da ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato.

3. Dispersione solida secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il rapporto peso-per-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato nella dispersione solida è nell'intervallo da 1: 1 a 1: 5.

4. Dispersione solida secondo la rivendicazione 3, in cui il rapporto peso-per-peso di ARN-509:copolimero di poli(met)acrilato nella dispersione solida è 1:2.

5. Dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui ARN-509 è presente sotto forma amorfa.

6. Dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la dispersione è una soluzione solida.

7. Dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il copolimero di poli(met)acrilato è poli(acido metacrilico-co-etil acrilato) 1:1.

8. Dispersione solida secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni precedenti, ottenibile mediante essiccazione a spruzzo.

9. Dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, ottenibile mediante estrusione allo stato fuso a caldo.

10. Particella costituita da una dispersione solida come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti.

11. Particella comprendente una dispersione solida come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9.

12. Formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9.

13. Formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una particella secondo la rivendicazione 10 o 11.

14. Formulazione secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui la formulazione comprende 60 mg di ARN-509.

15. Formulazione secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui la formulazione comprende 120 mg di ARN-509.

16. Formulazione secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui la formulazione comprende 240 mg di ARN-509.

17. Formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 16, in cui il peso della dispersione solida varia dal 20 al 40% del peso totale della formulazione.

18. Formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni

da 12 a 17, in cui la formulazione è una compressa.

19. Formulazione secondo la rivendicazione 18, che è adatta a somministrazione orale.

20. Processo per preparare la dispersione solida secondo la rivendicazione 8, comprendente le fasi di miscelare ARN-509 e un copolimero di poli(met)acrilato in un solvente adatto ed essiccare a spruzzo detta miscela.

21. Processo secondo la rivendicazione 20, in cui il solvente adatto è una miscela di diclorometano e metanolo.

22. Processo secondo la rivendicazione 21, in cui il rapporto peso:peso tra diclorometano e metanolo nella miscela è 5:5.

23. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 19, per uso nel trattamento del cancro alla prostata.

24. Formulazione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 23, in cui la formulazione è per somministrazione orale.

25. Combinazione di una formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 19 e un altro agente antitumorale.

26. Combinazione secondo la rivendicazione 25, in cui l'altro agente antitumorale è un inibitore di biosintesi degli androgeni.

27. Combinazione secondo la rivendicazione 25, in cui l'altro agente antitumorale è abiraterone acetato.

28. Combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni



da 25 a 27, comprendente inoltre prednisone.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1/3

Figura 1

“Figure 1: Powder XRD. Diffraction patterns of ARN-509 Form B.” = Figura 1: XRD su polveri. Pattern di diffrazione di Forma B di ARN-509.

“intensity (counts)” = Intensità (conte)

“2Theta (*)” = 2Theta (*)

TAVOLA 2/3

Figura 2

“Figure 2: Iraredspectrometry (microATR) of ARN-509 Form B.” = Figura 2: Spettrometria infrarossa (microATR) di Forma B di ARN-509

“Absorbance” = Assorbanza

“Wavenumbers (cm-1)” = Numeri d’onda (cm-1)

TAVOLA 3/3

Figura 3

“Figure 3: Differential scanning calorimetry (DSC) of ARN-509 Form B.” = Calorimetria differenziale a scansione (DSC) di Forma B di ARN-509.

“Heat Flow (mW)” = Flusso di calore (mW)

“Exo up” = Eso verso l’alto

“Temperature (°C)” = Temperatura (°C)

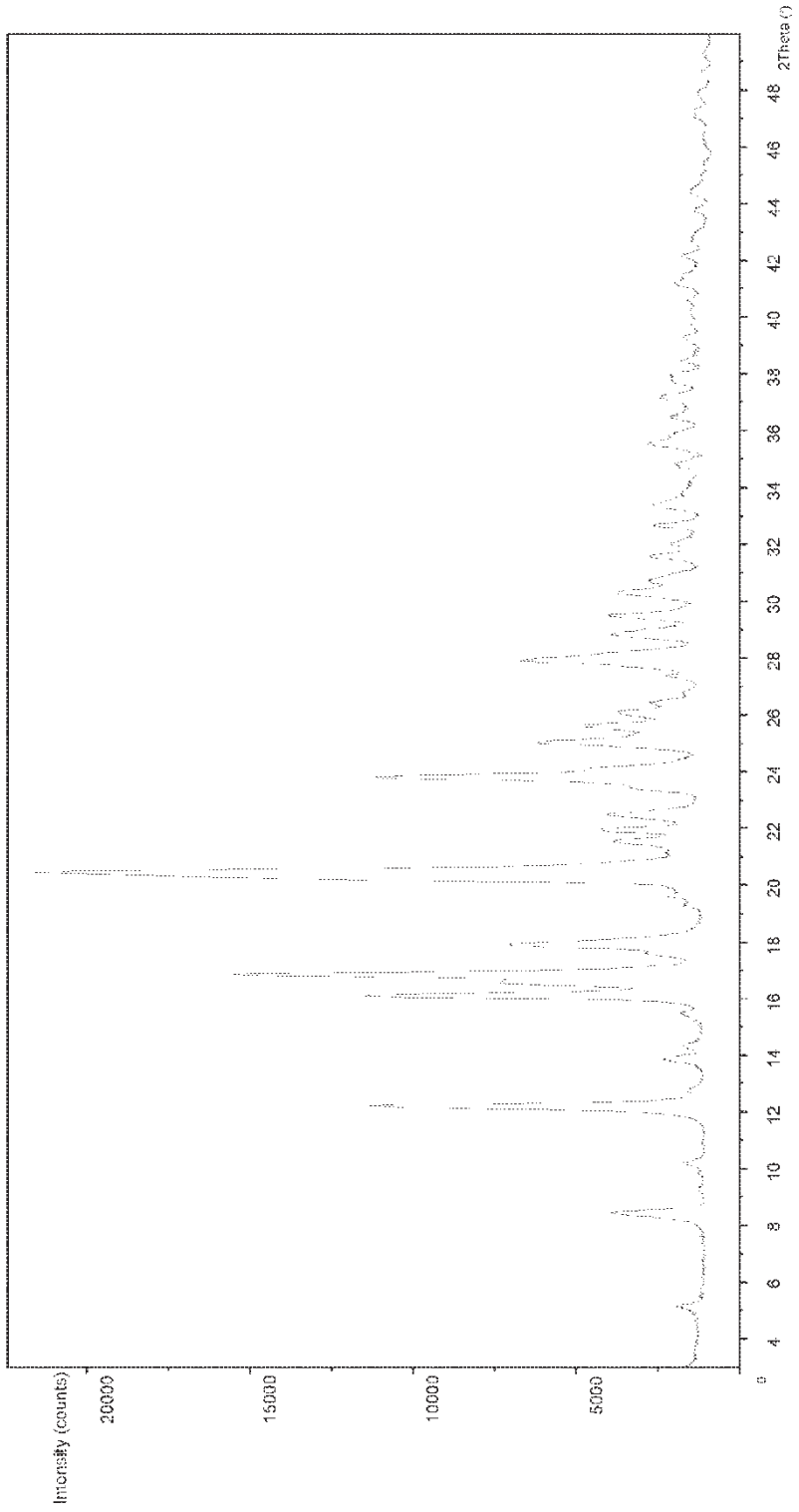
“Universal V4.5A TA Instruments” = Strumenti Universal V4.5A TA

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.



Figure 1. Powder XRD. Diffraction patterns of ARN-509 Form B.



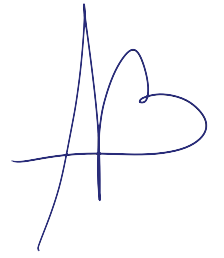


Figure 2. Infrared spectrometry (microATR) of ARN-509 Form B.

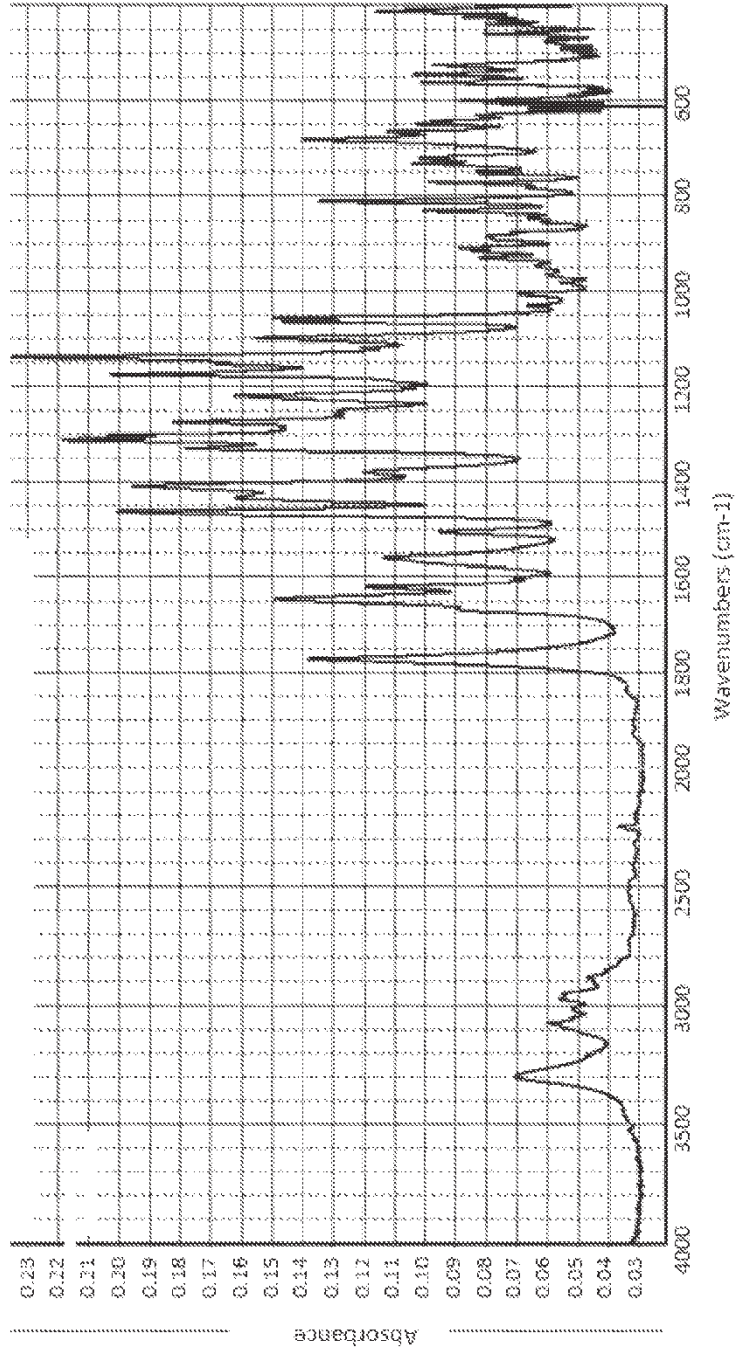




Figure 3: Differential scanning calorimetry (DSC) of ARN-509 Form B.

