

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3226843

DAL TITOLO:

"COMPOSIZIONI ANTICANCRO"

\*\*\* \*\*

#### Descrizione

La presente invenzione riguarda formulazioni farmaceutiche di ARN-509, che possono essere somministrate a un mammifero, in particolare un essere umano, che è affetto da una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), segnatamente il cancro alla prostata, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla prostata ad alto rischio, non metastatico resistente alla castrazione. Le formulazioni comprendono una dispersione solida di ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS. In un aspetto, la dispersione solida di ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS è ottenibile, in particolare è ottenuta, estrudendo per fusione una miscela comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS e facoltativamente successivamente macinando detta miscela estrusa per fusione. In un aspetto, la dispersione solida di ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS è ottenibile, in particolare è ottenuta, essiccando per atomizzazione una miscela comprendente ARN-509, un

copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS in un solvente adatto.

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

WO2015/118015 riguarda "una composizione farmaceutica solida comprendente antagonisti del recettore degli androgeni, per esempio Enzalutamide o ARN-509, nonché i processi per preparare la stessa".

WO2013/152342 riguarda "Metodi e composizioni per trattare il cancro comprendenti somministrare a un paziente un regime di politerapia comprendente OS I - 027 e un antagonista del recettore degli androgeni".

## **FIGURE**

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

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

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

## **DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

ARN-509 è un potente e specifico antagonista del recettore

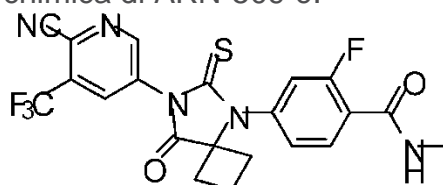
degli androgeni (AR). Il meccanismo d'azione di ARN-509 è l'antagonismo della segnalazione di recettore degli androgeni attraverso l'inibizione della traslocazione nucleare di AR e il legame del DNA agli elementi di risposta degli androgeni.

Le azioni di androgeni con recettori degli androgeni sono state implicate in una serie di malattie o condizioni, come i tumori androgeno dipendenti, la virilizzazione nelle donne e l'acne, tra gli altri. I composti che diminuiscono gli effetti di androgeni con i recettori degli androgeni e/o abbassano le concentrazioni di recettori degli androgeni trovano impiego nel trattamento di malattie o condizioni in cui i recettori degli androgeni svolgono un ruolo.

Le malattie o condizioni correlate ad 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 androgenetica, ipogonadismo, osteoporosi, soppressione della spermatogenesi, libido, cachessia, anoressia, integrazione di androgeni per diminuzione di livelli di testosterone correlata all'età, cancro alla prostata, cancro alla mammella, cancro endometriale, cancro all'utero, vampate di calore, atrofia e debolezza muscolare della malattia di Kennedy, atrofia della pelle, perdita ossea, anemia, arteriosclerosi, malattie cardiovascolari, perdita di energia, 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, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla prostata ad alto rischio, non metastatico resistente alla castrazione.

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-metilbenzamide è attualmente in sviluppo clinico come una soluzione non acquosa, a base di lipidi che viene inserita in capsule softgel, ciascuna contenente 30 mg di ARN-509. La dose giornaliera oggetto dello studio è di 240 mg/giorno tramite somministrazione orale (o 8 capsule softgel). È stato riscontrato che, in uso, le capsule softgel contenenti ARN-509 hanno una durata di conservazione di soli 6 mesi e necessitano conservazione in catena del freddo.

Un aspetto dell'invenzione riguarda formulazioni farmaceutiche, in particolare formulazioni farmaceutiche solide, più in particolare formulazioni farmaceutiche solide per somministrazione orale di ARN-

509, in cui tali formulazioni hanno una stabilità migliorata, una durata di conservazione più lunga, forniscono un rilascio rapido del farmaco o forniscono un carico di pillole ridotto per il paziente, in particolare il paziente oncologico. Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione forniscono un mezzo per aumentare l'aderenza alla terapia e l'efficienza della terapia.

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

I copolimeri derivati dagli esteri di acido acrilico e metacrilico (poli(met)acrilati sono conosciuti nell'industria come Eudragit®. Eudragit® è il marchio di una varietà eterogenea di copolimeri a base di poli(met)acrilato. Sono disponibili diversi gradi. In un aspetto dell'invenzione, l'Eudragit® nelle dispersioni con ARN-509 è Eudragit® L 100-55 che contiene un copolimero anionico a base di acido metacrilico e acrilato di etile (numero CAS 25212-88-8; nome chimico/IUPAC: Poli(acido metacrilico-co-etil acrilato) 1:1) (Evonik Industries). In un aspetto dell'invenzione, l'Eudragit® nelle dispersioni con ARN-509 è Eudragit®E 100 che è un copolimero cationico a base di dimetilamminoetil metacrilato, metacrilato di butile 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). HPMCAS o acetato succinato di idrossipropilmetilcellulosa o acetato succinato di ipromellosa (numero CAS 71138-97-1) è una miscela di esteri di acido acetico e acido monosuccinico

dell'idrossipropilmetilcellulosa (nome IUPAC: cellulosa, 2-idrossipropil metil etere, acetato, idrogeno butandioato). Sono disponibili diversi gradi differenziati in base al grado/rapporto di sostituzione (contenuto di acetile, contenuto di succinoile) e alla granulometria (micronizzata e granulare). In un aspetto dell'invenzione, l'HPMCAS nelle dispersioni con ARN-509 è HPMCAS LG (grado granulare) o HPMCAS LF (grado micronizzato) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), in particolare HPMCAS LG.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato selezionato tra Eudragit® L 100-55 ed Eudragit® E 100, e HPMCAS.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato selezionato tra Eudragit® L 100-55 ed Eudragit® E 100, e HPMCAS selezionato tra HPMCAS LG e HPMCAS LF.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente

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

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

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida costituita da

ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato selezionato tra Eudragit® L 100-55 ed Eudragit® E 100, e HPMCAS.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida che è costituita da ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato selezionato tra Eudragit® L 100-55 ed Eudragit® E 100, e HPMCAS selezionato tra HPMCAS LG e HPMCAS LF.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida costituita da

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

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

Un grado preferito di HPMCAS nelle dispersioni solide dell'invenzione è HPMCAS LG, a causa delle sue proprietà di manipolazione migliori e più sicure.

In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) nella dispersione solida come descritto nel presente documento 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 per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il

rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS nella dispersione solida come descritto nel presente documento varia da 5:95 a 95:5, in particolare da 10:90 a 90:10, più in particolare da 25:75 a 75:25. Preferibilmente, il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS nella dispersione solida come descritto nel presente documento è 50:50.

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

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente ARN-509, un copolimero

poli(met)acrilato e HPMCAS, in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3, più in particolare quando il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente

a) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito; o

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e

HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3, più in particolare quando il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida costituita da

a) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e

HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito; o

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida come descritto in precedenza nel presente documento.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3, più in particolare quando il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella costituita da una dispersione solida comprendente

a) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75,

50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito; o

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida costituita da ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3, più in particolare quando il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una

dispersione solida costituita da

a) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito; o

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF; in particolare in cui il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3; più in particolare, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela comprendente ARN-509, un

copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, e successivamente macinando detta miscela estrusa per fusione. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela costituita da ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, e successivamente macinando detta miscela estrusa per fusione. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di copolimero poli(met)acrilato:HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritte nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG, e successivamente macinando tale miscela estrusa per fusione. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG, e successivamente macinando detta miscela estrusa per fusione. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritte nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute,

estrudendo per fusione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG, e successivamente macinando tale miscela estrusa per fusione. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG, e successivamente macinando tale miscela estrusa per fusione. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100:HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritte nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF, e successivamente macinando tale miscela estrusa per fusione. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, per estrusione per fusione di una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF, e successivamente macinazione di detta miscela estrusa per fusione. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritte nel

presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF, e successivamente macinando tale miscela estrusa per fusione. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo per fusione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF, e successivamente macinando tale miscela estrusa per fusione. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100:HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela costituita da ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di copolimero poli(met)acrilato:HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel

presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela comprendente ARN-509,

Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55 :HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela comprendente ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF in un solvente adatto. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente documento sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando per atomizzazione una miscela costituita da ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF in un solvente adatto. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100: HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

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

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una

particella, in particolare particelle, come descritto nel presente documento.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di copolimero poli(met)acrilato:HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG varia da

25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LG. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LG) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100:HPMCAS LG varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® L 100-55 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica

comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, Eudragit® E 100 e HPMCAS LF. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (Eudragit® E 100 e HPMCAS LF) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di Eudragit® E 100:HPMCAS LF varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una particella, in particolare particelle, comprendente una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una particella, in particolare particelle, comprendente una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, un copolimero di poli(met)acrilato e HPMCAS. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di copolimero poli(met)acrilato:HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito. In un aspetto, la particella è ottenibile, in particolare è ottenuta, tramite essiccamento

per atomizzazione come descritto nel presente documento. In un aspetto, la particella è ottenibile, in particolare è ottenuta, tramite estrusione per fusione come descritto nel presente documento. In un aspetto, il copolimero poli(met)acrilato è selezionato tra Eudragit® L 100-55 ed Eudragit® E 100. In un aspetto l'HPMCAS è selezionato tra HPMCAS LG e HPMCAS LF.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una particella, in particolare particelle, costituita da una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una particella, in particolare particelle, costituita da una dispersione solida, detta dispersione solida essendo costituita da ARN-509, un copolimero di poli(met)acrilato e HPMCAS. In un aspetto, il rapporto peso per peso di ARN-509: (copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS) è 1:2 o 1:3. In un aspetto, il rapporto peso per peso di copolimero poli(met)acrilato:HPMCAS varia da 25:75 a 75:25, o è 25:75, 50:50, o 75:25; 50:50 essendo preferito. In un aspetto, la particella è ottenibile, in particolare è ottenuta, tramite essiccamento per atomizzazione come descritto nel presente documento. In un aspetto, la particella è ottenibile, in particolare è ottenuta, tramite estrusione per fusione come descritto nel presente documento. In un aspetto, il copolimero poli(met)acrilato è selezionato tra Eudragit® L

100-55 ed Eudragit® E 100. In un aspetto l'HPMCAS è selezionato tra HPMCAS LG e HPMCAS LF.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida come descritto nel presente documento in cui non è presente alcun tensioattivo.

Un aspetto dell'invenzione è una particella come descritto nel presente documento in cui non è presente alcun tensioattivo.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica come descritto nel presente documento in cui non è presente alcun tensioattivo.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida come descritto nel presente documento in cui ARN-509 è l'unico principio attivo farmaceutico.

Un aspetto dell'invenzione è una particella come descritto nel presente documento in cui ARN-509 è l'unico ingrediente attivo farmaceutico.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica come descritto nel presente documento in cui ARN-509 è l'unico ingrediente attivo farmaceutico.

Nelle dispersioni solide o particelle o formulazioni farmaceutiche come descritto nel presente documento ARN-509 è presente in forma di base o come un sale di addizione farmaceuticamente accettabile, in particolare come un sale di addizione acido farmaceuticamente accettabile. Preferibilmente, ARN-509 è

presente in forma di base.

I sali di addizione farmaceuticamente accettabili intendono comprendere le forme di sale non tossiche terapeuticamente attive. Le forme di sale di addizione acido possono essere ottenute trattando la forma base di ARN-509 con un acido appropriato, come acidi inorganici, inclusi ma non limitati a, acidi alogenidrici, per 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, 4-metilbicciclo-[2.2.2]ott-2-ene-1-carbossilico, acido glucoeptonico, acido butilacetico terziario, acido laurilsolfonico, acido gluconico, acido glutammico, acido idrossinaftoico, acido stearico, acido muconico, acido butirrico, acido fenilacetico, acido fenilbutirrico, acido valproico e

acidi simili.

D'altra parte, dette forme saline possono essere convertite mediante trattamento con una base appropriata nella forma di base libera.

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

In generale, le dosi impiegate per trattamento di essere umano adulto sono tipicamente nell'intervallo da 0,01 mg a 5000 mg al giorno. In un aspetto, le dosi utilizzate per trattamento di essere umano adulto sono da circa 1 mg a circa 1000 mg al giorno. In un altro aspetto, le dosi utilizzate per trattamento di essere umano adulto sono da circa 100 mg a circa 500 mg al giorno. In un altro aspetto, la dose impiegata per trattamento di essere umano adulto è di 240 mg al giorno. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione esatti di ARN-509 possono dipendere dal composto, dalla particolare condizione da trattare, dalla gravità della condizione da trattare, dall'età, dal peso, e dalla condizione fisica generale del particolare paziente nonché da altre terapie che il paziente stia eventualmente assumendo, come è noto ai tecnici 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 nel presente documento sono

quindi soltanto linee guida e non sono intese 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 divise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo) o a intervalli appropriati, per esempio come due, tre, quattro o più sottodosi al giorno. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 4 dosi divise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 4 dosi divise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo). In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 3 dosi divise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 3 dosi divise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo). In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 2 dosi divise. 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 vengono somministrate quotidianamente, 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 vengono somministrate quotidianamente, preferibilmente simultaneamente (o in un breve periodo di tempo).

La formulazione della presente invenzione può anche essere usata in combinazione con un altro agente anticancro, in particolare con un altro agente contro il cancro alla prostata, più in particolare con un inibitore di biosintesi di androgeni, che inibisce la 17  $\alpha$ -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), in particolare abiraterone acetato. La formulazione della presente invenzione può essere ulteriormente combinata con prednisone.

Così, la presente invenzione riguarda anche una combinazione di una formulazione farmaceutica secondo l'invenzione e un altro agente anticancro, in particolare un altro agente contro il cancro alla prostata, più in particolare un inibitore di biosintesi di androgeni, che inibisce 17  $\alpha$ -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), in particolare abiraterone acetato.

Tale combinazione può comprendere anche il prednisone.

Il termine "dispersione solida" indica un sistema in uno stato

solido (in contrapposizione allo stato liquido o gassoso) comprendente almeno due componenti, in cui un componente è disperso più o meno uniformemente nell'altro o negli altri componenti. Quando detta dispersione dei componenti è tale per cui il sistema è completamente chimicamente e fisicamente uniforme o omogeneo oppure è costituito da una sola fase secondo la definizione termodinamica, tale dispersione solida sarà chiamata "soluzione solida" nel presente documento. 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 succhi gastrointestinali. La facilità di dissoluzione può essere attribuita almeno in parte al fatto che l'energia necessaria alla dissoluzione dei componenti di una soluzione solida è inferiore a quella necessaria alla dissoluzione 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. Per esempio, il termine "una dispersione solida" si riferisce anche a un sistema allo stato solido comprendente almeno due componenti (a) (principio attivo) e (b) (polimero (copolimero poli(met)acrilato e

HPMCAS )) e che ha domini o piccole regioni in cui amorfo, microcristallino o cristallino (a), o amorfo, microcristallino o cristallino (b), o entrambi, sono dispersi più o meno uniformemente in un'altra fase comprendente (b), o (a), o una soluzione solida comprendente (a) e (b). Detti domini sono regioni distintamente marcate da qualche caratteristica fisica, di piccole dimensioni rispetto alle dimensioni del sistema nel suo complesso, e distribuite in modo uniforme e casuale in tutto il sistema.

Sono preferite dispersioni solide o particelle come descritto nel presente documento in cui ARN-509 è in una fase non cristallina poiché queste hanno un tasso di dissoluzione intrinsecamente più rapido di quelle in cui parte 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 copolimero poli(met)acrilato amorfo o microcristallino o HPMCAS amorfo o microcristallino è disperso più o meno uniformemente in una soluzione solida comprendente ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS.

In un aspetto dell'invenzione ARN-509 è presente nelle dispersioni solide come descritto nel presente documento in forma amorfa.

In un aspetto dell'invenzione la dispersione solida come descritto nel presente documento è una soluzione solida.

Esistono varie tecniche per preparare le dispersioni solide dell'invenzione, incluse estrusione per fusione (per esempio estrusione per fusione a caldo), essiccamento per atomizzazione e evaporazione in soluzione, in particolare estrusione per fusione a caldo ed essiccamento per atomizzazione, preferibilmente essiccamento per atomizzazione.

Le particelle secondo l'invenzione possono essere preparate preparando prima una dispersione solida dei componenti, e poi opzionalmente frantumando o macinando tale dispersione.

Il processo di estrusione per fusione comprende le seguenti fasi:

- a) miscelare ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS,
- 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) far raffreddare la massa fusa fino alla sua solidificazione.

I termini "fuso/a" 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 a 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 l'altro componente o gli altri componenti saranno dissolti nella massa fusa formando in tal modo una soluzione, la quale, con il raffreddamento, può formare una soluzione solida avente proprietà di dissoluzione vantaggiose.

Un parametro importante di estrusione per fusione è la temperatura alla quale l'estrusore per fusione sta operando. Per il processo di estrusione per fusione della presente invenzione, la temperatura operativa varia preferibilmente tra circa 160 °C e circa 190 °C, più preferibilmente tra circa 160 °C e 175 °C. Il limite inferiore di temperatura è definito dal punto in cui ARN-509 continua a fondere 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 alta, il processo di estrusione per fusione sarà difficile. A temperature più alte i componenti possono decomporsi a un livello inaccettabile. Un tecnico del ramo riconoscerà l'intervallo di temperatura più appropriato da utilizzare.

La velocità di flusso è altresì importante perché i componenti possono iniziare a decomporsi quando rimangono troppo a lungo in contatto con l'elemento riscaldante.

Si apprezzerà che il tecnico del ramo sarà in grado di ottimizzare i parametri del processo di estrusione per fusione all'interno degli intervalli sopra indicati. Le temperature operative saranno altresì

determinate dal tipo di estrusore o dal tipo di configurazione all'interno dell'estrusore che viene usato. Gran parte dell'energia necessaria per fondere, mescolare e dissolvere i componenti nell'estrusore può essere fornita dagli elementi riscaldanti. Tuttavia, l'attrito del materiale all'interno dell'estrusore può anche fornire una notevole quantità 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, per esempio, un estrusore a vite singola, un estrusore a vite doppia o un estrusore a più viti, per la preparazione della materia in oggetto della presente invenzione.

L'essiccamento per atomizzazione di una miscela dei componenti in un solvente adatto produce anche una dispersione solida di detti componenti o particelle che comprendono o sono costituiti da una dispersione solida di detti componenti e può essere un'utile alternativa al processo di estrusione per fusione, in particolare in quei casi in cui il copolimero poli(met)acrilato o l'HPMCAS non sono sufficientemente stabili da sopportare le condizioni di estrusione e laddove il solvente residuo può essere efficacemente rimosso dalla dispersione solida. Un'altra possibile preparazione consiste nel preparare una miscela dei componenti in un solvente adatto, versare tale miscela su una grande superficie in modo da formare una pellicola sottile e far evaporare il solvente.

I solventi adatti all'essiccamento per atomizzazione possono

essere qualsiasi solvente organico in cui ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato, in particolare Eudragit® L 100-55 o Eudragit® E 100, e HPMCAS, in particolare HPMCAS LG o HPMCAS LF, siano miscibili. In un aspetto dell'invenzione, il punto di ebollizione del solvente è inferiore alla T<sub>g</sub> (temperatura di transizione vetrosa) della dispersione solida. Inoltre, il solvente dovrebbe avere una tossicità relativamente bassa ed essere rimosso dalla dispersione ad un livello accettabile secondo le linee guida dell'International Committee on Harmonization (ICH). La rimozione del solvente a questo livello può richiedere una fase di post-essiccamento, come per esempio essiccamento su vassoio, successiva al processo di essiccamento per atomizzazione. I solventi includono alcoli come metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo e butanolo, in particolare metanolo; chetoni come acetone, metiletilchetone e metilisobutilchetone; esteri come etil acetato e propil acetato; e vari altri solventi come acetonitrile, diclorometano, toluene e 1,1,1-tricloroetano. Si possono anche usare solventi a volatilità inferiore come dimetil acetammide o dimetilsolfossido. In un aspetto dell'invenzione, il solvente adatto a essiccamento per atomizzazione è una miscela di solventi. In un aspetto dell'invenzione il solvente per essiccamento per atomizzazione è una miscela di 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 essiccamento per atomizzazione è una miscela di alcol e diclorometano, in particolare una miscela di metanolo e diclorometano,

più in particolare una miscela di metanolo e diclorometano 6:4 (p:p) o 5:5 (p:p), preferibilmente 5:5 (p:p).

Le particelle come descritto nel presente documento hanno una  $d^{50}$  di circa 1500  $\mu\text{m}$ , di circa 1000  $\mu\text{m}$ , di circa 500  $\mu\text{m}$ , di circa 400  $\mu\text{m}$ , di circa 250  $\mu\text{m}$ , di circa 200  $\mu\text{m}$ , di circa 150  $\mu\text{m}$ , di circa 125  $\mu\text{m}$ , di circa 100  $\mu\text{m}$ , di circa 70  $\mu\text{m}$ , di circa 65  $\mu\text{m}$ , di circa 60  $\mu\text{m}$ , di circa 55  $\mu\text{m}$ , di circa 50  $\mu\text{m}$ , di circa 45  $\mu\text{m}$ , di circa 40  $\mu\text{m}$ , di circa 35  $\mu\text{m}$ , di circa 30  $\mu\text{m}$ , di circa 25  $\mu\text{m}$ , o di circa 20  $\mu\text{m}$ . Le particelle ottenute tramite essiccamento per atomizzazione hanno preferibilmente un valore di  $d^{50}$  che rientra nell'intervallo da circa 20  $\mu\text{m}$  a circa 100  $\mu\text{m}$ , in particolare un valore di  $d^{50}$  che rientra nell'intervallo da circa 20  $\mu\text{m}$  a circa 70  $\mu\text{m}$ , più in particolare un valore di  $d^{50}$  di circa 20  $\mu\text{m}$ , di circa 25  $\mu\text{m}$ , di circa 30  $\mu\text{m}$ , di circa 35  $\mu\text{m}$ , di circa 40  $\mu\text{m}$ , di circa 45  $\mu\text{m}$ , di circa 50  $\mu\text{m}$ , di circa 55  $\mu\text{m}$ , di circa 60  $\mu\text{m}$ , di circa 65  $\mu\text{m}$ , o di circa 70  $\mu\text{m}$ .

Come usato nel presente documento, il termine  $d^{50}$  ha il suo significato convenzionale noto al tecnico del ramo e può essere misurata tramite tecniche di misurazione di granulometria note nell'arte come, per esempio, frazionamento del flusso di campo di sedimentazione, spettroscopia di correlazione fotonica, diffrazione laser o centrifugazione a disco. La  $d^{50}$  menzionata nel presente documento può essere correlata a distribuzioni volumetriche delle particelle. In questo caso, con "un  $d^{50}$  di 50  $\mu\text{m}$ " si intende che almeno il 50% del volume delle particelle ha una granulometria inferiore a 50  $\mu\text{m}$ . Lo

stesso vale per le altre granulometrie menzionate. In modo simile, la granulometria  $d^{50}$  può essere correlata alle distribuzioni ponderali delle particelle. In questo caso, con " $d^{50}$  di 50  $\mu\text{m}$ " si intende che almeno il 50% del peso delle particelle ha una granulometria inferiore a 50  $\mu\text{m}$ . Lo stesso vale per le altre granulometrie menzionate. Solitamente la distribuzione volumetrica e ponderale 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 di dosaggio o formulazione, e la qualità del prodotto finale. Per esempio, per le capsule, la granulometria può variare preferibilmente da circa 100 a circa 1500  $\mu\text{m}$  ( $d^{50}$ ); per le compresse la granulometria è preferibilmente inferiore a 250  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente inferiore a 100  $\mu\text{m}$  ( $d^{50}$ ). Le particelle troppo piccole ( $< 10\text{-}20 \mu\text{m}$ ) causano spesso l'appiccicamento sui punzoni per compresse e problemi di fabbricazione.

Le particelle o le dispersioni solide descritte nel presente documento possono inoltre comprendere uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili come, per esempio, plastificanti, aromi, coloranti, conservanti e simili. Specialmente nel caso di preparazione tramite estrusione per fusione a caldo, detti eccipienti non dovrebbero essere sensibili al calore, in altre parole, non dovrebbero mostrare alcuna degradazione o decomposizione apprezzabile alla temperatura

operativa dell'estrusore per fusione.

I 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 con un peso molecolare inferiore a 1.000 g/mol; polipropilenglicoli con un peso molecolare inferiore a 200 g/mol; glicol eteri come monopropilenglicole monoisopropil etere; propilenglicole monoetil etere; dietilenglicole monoetil etere; plastificanti di tipo estere come il trietil citrato, sorbitol lattato, etil lattato, butil lattato, etil glicolato, allil glicolato; e ammine come monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilenetrammina, 2-ammino-2-metil-1,3-propandiolo e simili. Tra questi, i polietilenglicoli a basso peso molecolare, etilenglicole, polipropilenglicoli a basso peso molecolare e soprattutto propilenglicole sono preferiti.

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

Le dispersioni solide o le particelle della presente invenzione possono essere formulate in formulazioni farmaceutiche che comprendono una quantità terapeuticamente efficace di ARN-509. Anche se, in prima istanza, sono previste formulazioni farmaceutiche per somministrazione orale come compresse e capsule, le dispersioni solide o le particelle della presente invenzione possono anche essere

utilizzate per preparare formulazioni farmaceutiche, per esempio per somministrazione rettale. Le formulazioni preferite sono quelle adatte alla somministrazione orale sotto forma di compressa. Possono essere prodotte con tecniche convenzionali di confezionamento con ingredienti o eccipienti convenzionali (trasportatore farmaceutico accettabile) e con macchine pastigliatrici convenzionali. Per facilitare la deglutizione di una tale formulazione da parte di un mammifero, è vantaggioso dare alle formulazioni, in particolare alle compresse, una forma appropriata. Un rivestimento in film sulla compressa può ulteriormente contribuire alla facilità con cui essa può essere ingoiata.

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, collanti, agenti addensanti, agenti dolcificanti, aromi e colori. Alcuni eccipienti possono servire a più scopi. Preferibilmente, le formulazioni della presente invenzione includono un disintegrante, un diluente o una carica, un lubrificante e un glidante.

I disintegranti adatti sono quelli che hanno un grande coefficiente di espansione. Ne sono esempi polimeri reticolati idrofili, insolubili o scarsamente solubili in acqua, come crospovidone (polivinilpirrolidone reticolato) e croscarmellosa sodica (carbrossimetilcellulosa sodica reticolata). La quantità di disintegrante nelle compresse secondo la presente invenzione può

convenientemente variare da circa 3 a circa 15% (p/p) e preferibilmente varia da circa 3 a 7%, in particolare è circa 5% (p/p). Poiché i disintegranti per loro natura producono formulazioni a rilascio prolungato quando sono 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 (per esempio cellulosa microcristallina (Avicel™), cellulosa microcristallina silicizzata), fosfato di calcio dibasico diidrato o anidro, e altri noti nell'arte, e le loro miscele (per esempio, una miscela essiccata per atomizzazione di lattosio monoidrato (75%) con cellulosa microcristallina (25%), disponibile in commercio come Microcelac™). È preferita cellulosa microcristallina e cellulosa microcristallina silicizzata. La quantità di diluente o carica nelle compresse può convenientemente variare da circa il 20% a circa il 70% (p/p) e preferibilmente varia da circa il 55% a circa il 60% (p/p).

I lubrificanti e i glidanti possono essere impiegati nella produzione di alcune forme farmaceutiche, e di solito vengono impiegati nella produzione di compresse. Esempi di lubrificanti e glidanti sono oli vegetali idrogenati, per esempio olio di semi di cotone idrogenato, stearato di magnesio, acido stearico, laurilsolfato di sodio, laurilsolfato di magnesio, silice colloidale, talco di silice anidra colloidale, 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 colloidale anidra.

I glidanti comprendono generalmente da 0,2 a 7,0% del peso totale di compressa, in particolare da 0,5 a 1,5%, più in particolare da 1 a 1,5% (p/p).

I lubrificanti comprendono generalmente da 0,2 a 7,0% del peso totale di compressa, in particolare da 0,2 a 1%, più in particolare da 0,5 a 1% (p/p).

Altri eccipienti come coloranti e pigmenti possono essere aggiunti alle formulazioni dell'invenzione. Gli agenti coloranti e i pigmenti includono biossido di titanio e coloranti adatti al cibo. Un agente colorante è un ingrediente opzionale nella formulazione dell'invenzione, ma quando viene utilizzato l'agente colorante può essere presente in una quantità fino al 3,5% in base al peso totale della compressa.

Gli aromi sono opzionali nella formulazione e possono essere scelti tra oli aromatici sintetici e composti aromatici aromatizzanti o oli naturali, estratti di foglie, fiori, frutti di piante e così via e loro combinazioni. Questi possono includere olio di cannella, olio di wintergreen, oli di menta piperita, olio di alloro, olio di anice, eucalipto, olio di timo. Altresì utili come aromi sono vaniglia, olio di agrumi, tra cui limone, arancia, uva, lime e pompelmo, ed essenze di frutta, 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 tra cui l'effetto organolettico desiderato. Generalmente l'aroma sarà presente in una quantità da circa 0% a circa 3% (peso/peso).

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

Le compresse della presente invenzione possono inoltre essere rivestite di film, per esempio per migliorare il gusto, per fornire facilità di deglutizione e un aspetto elegante. Molti materiali polimerici di rivestimento di pellicola adatti sono noti nell'arte. Un materiale di rivestimento preferito è Opadry II 85F210036 Green. Altri polimeri filmogeni adatti possono altresì essere utilizzati qui, tra cui, idrossipropilcellulosa, idrossipropil metilcellulosa (HPMC), specialmente HPMC 2910 5 mPa.s, e copolimeri acrilato-metacrilato. Oltre a un polimero filmogeno, il rivestimento della pellicola può comprendere anche un plastificante (per esempio propilenglicole) e opzionalmente un pigmento (per esempio biossido di titanio). La sospensione di rivestimento di film può anche contenere talco come antiadesivo. Nelle compresse secondo l'invenzione, il rivestimento di film in termini di peso rappresenta preferibilmente circa il 3% (p/p) o meno del peso totale della compressa.

Le formulazioni preferite sono quelle in cui il peso delle particelle o dispersioni solide come descritto nel presente documento

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 descritto nel presente documento, comprendente miscelare ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, ed estrarre di detta miscela a una temperatura compresa tra circa 160 °C e circa 190 °C.

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

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

La presente invenzione riguarda inoltre un processo di preparazione di particelle o dispersioni solide come descritto nel presente documento comprendente miscelare ARN-509, un copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS, in un solvente adatto ed essiccare per atomizzazione 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 tra diclorometano e metanolo nella miscela è 4: 6 (p/p) o 5:5 (p/p),

preferibilmente 5:5 (p/p).

Una forma cristallina preferita di ARN-509 per preparare le dispersioni solide o le particelle descritte qui è la forma B, che è una forma cristallina anidra (si veda qui di seguito ed è anche fatto riferimento a WO2013/184681).

È un altro obiettivo dell'invenzione fornire un processo di preparazione di una formulazione farmaceutica come descritto nel presente documento, in particolare sotto forma di una compressa o una capsula, caratterizzato dalla miscelazione di una quantità terapeuticamente efficace di una dispersione solida o particelle come descritto nel presente documento, con un trasportatore farmaceuticamente accettabile e dalla compressione di detta miscela in compresse o dall'inserimento di detta miscela in capsule.

Inoltre, la presente invenzione riguarda una dispersione solida o particelle come descritto nel presente documento, per l'uso nella preparazione di una formulazione farmaceutica per somministrazione, in particolare somministrazione orale, a un mammifero, in particolare un essere umano, che è affetto da una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla

prostata ad alto rischio, non metastatico resistente alla castrazione.

La presente invenzione riguarda anche l'uso di una dispersione solida o di particelle come descritto nel presente documento, per la preparazione di una formulazione farmaceutica per somministrazione, in particolare somministrazione orale, a un mammifero, in particolare un essere umano, che è affetto da una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla prostata ad alto rischio, non metastatico resistente alla castrazione.

L'invenzione riguarda anche un metodo di trattamento di una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro alla prostata, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla prostata ad alto rischio, non metastatico e resistente alla castrazione, in un mammifero, in particolare un essere umano, comprendente la somministrazione, in particolare per via orale, a detto mammifero, in particolare essere

umano, di un'efficace quantità anticancro di una formulazione farmaceutica come descritto nel presente documento.

L'invenzione inoltre riguarda, ma non rivendica, l'uso di una formulazione farmaceutica come specificato nel presente documento, per la fabbricazione di un medicinale per trattare una malattia o condizione legata al recettore degli androgeni (AR), vale a dire cancro alla prostata, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla prostata ad alto rischio, non metastatico e resistente alla castrazione. Oppure, in alternativa, l'invenzione riguarda una formulazione farmaceutica come specificato nel presente documento per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), vale a dire cancro alla prostata, incluso ma non limitato a cancro alla prostata resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione non sottoposto a chemioterapia, cancro alla prostata sensibile agli ormoni biochimicamente recidivante, o cancro alla prostata ad alto rischio, non metastatico e resistente alla castrazione.

L'invenzione riguarda anche, ma non rivendica, una confezione farmaceutica adatta alla vendita commerciale comprendente un contenitore, una formulazione farmaceutica come descritto nel presente

documento, e associata a detta confezione scritta.

Il termine "circa" come usato nel presente documento in relazione ad un valore numerico è inteso avere il suo significato usuale 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 nel presente documento 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 diverse forme (cristalline) di ARN-509, viene fatto riferimento a WO2013/184681. Diverse forme (cristalline o amorfe) 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 l'uso nella preparazione di una dispersione solida, particella o formulazione secondo la presente invenzione è ARN-509 Forma B, che è un cristallo anidro. È stato preparato sospendendo ARN-509 Forma A (viene fatto riferimento a WO2013/184681, anche per i dati di diffrazione) in acqua USP e riscaldando l'impasto a  $55 \pm 5$  °C, mantenendolo a tale temperatura per almeno 24 ore, seguito dal raffreddamento dell'impasto a  $25 \pm 5$  °C. L'impasto risultante è stato filtrato e la torta umida è stata lavata una volta con acqua USP. La torta umida è stata scaricata dal filtro ed essiccata sotto vuoto per dare ARN-509 Forma B. Si fa riferimento anche all'Esempio 2 qui 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 di ARN-509 Forma B**

#### ***XRD su polveri***

Le 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 supporto per campioni a sfondo zero.

#### **PARAMETRI STRUMENTALI**

tensione del generatore:	45 kV
amperaggio del generatore:	40 mA
geometria:	Bragg-Brentano
stadio:	stadio spinner

#### **CONDIZIONI DI MISURAZIONE**

modalità di scansione:	continua
intervallo di scansione:	da 3 a 50° 2 $\theta$
ampiezza del passo:	0,02°/passo
tempo di conteggio:	30 sec/passi
tempo di rotazione spinner:	1 sec
tipo di radiazione:	CuK $\alpha$

***Percorso del  
fascio incidente***

***Percorso del  
fascio diffratto***

fenditura di	15 mm	schermo lungo anti +
divergenza		dispersione:
programmabile:		
fenditura di	0,04 rad	fenditura di Soller: 0,04 rad
Soller:		
maschera del	15 mm	Filtro Ni: +
fascio:		
fenditura anti	1°	rilevatore: X'Ceerator
dispersione:		
fascio a lama:	+	

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

### ***Spettrometria infrarossa (Micro ATR-IR)***

I campioni sono stati analizzati utilizzando un accessorio microATR adatto.

apparecchio:	Spettrometro FTIR Thermo Nexus 670
numero di scansioni:	32
risoluzione:	1 cm <sup>-1</sup>
intervallo lunghezze d'onda:	da 4000 a 400 cm <sup>-1</sup>
rilevatore:	DTGS con finestre KBr
beamsplitter:	Ge su KBr
accessorio micro ATR:	Harrick Split Pea con cristallo di Si

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

### ***Calorimetria a scansione differenziale (DSC)***

Il composto è stato trasferito in un piatto portacampioni di alluminio standard TA-Instrument. Il piatto portacampioni è stato chiuso con il coperchio appropriato e la curva DSC registrata su un MTDSC Q1000 TA-Instruments dotato 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 di ARN-509 Forma B mostra la fusione del prodotto a 194,9 °C con un calore di fusione di 73J/g. Vedere Figura 3.

### **Esempio 3.1: Preparazione di una dispersione solida di**

#### **ARN-509: Eudragit® L-100-55: HPMCAS LG 1:1.5:1.5**

ARN-509	250,0 mg
Eudragit® L-100-55	375,0 mg
HPMCAS LG	375,0 mg
Diclorometano, <sup>a</sup>	9500,0 mg
Metanolo <sup>a</sup>	9500,0 mg

<sup>a</sup> Rimosso durante la lavorazione

(le quantità riportate sono per 1 g di SDP (prodotto essiccato per atomizzazione))

Il diclorometano e il metanolo sono stati trasferiti in un contenitore adatto e l'agitazione è stata avviata. Sotto agitazione

continua ARN509 Forma B è stato aggiunto alla miscela di solventi e mescolato fino a dissoluzione. Eudragit® L 100-55 è stato aggiunto alla miscela e agitato. L'HPMCAS LG è stato aggiunto alla miscela e la miscela completa è stata agitata per tutta la notte. Quando gli ingredienti sono stati completamente miscelati, la miscela è stata essiccata per atomizzazione usando un essiccatore ad atomizzazione adatto, per esempio l'essiccatore per atomizzazione Buchi mini con i seguenti parametri: velocità di atomizzazione nell'intervallo da 7,3 a 7,5 grammi/minuto, temperatura di uscita nell'intervallo da 40 °C a 42 °C e temperatura di condensatore nell'intervallo da -19 °C a -20 °C. Il prodotto essiccato per atomizzazione (SDP) è stato essiccato in un essiccatore adatto, per esempio un essiccatore a vassoio, utilizzando vuoto, flusso di azoto e una temperatura di essiccazione di 40 °C.

In modo analogo a quanto descritto nell'esempio 3.1, sono stati preparati i seguenti prodotti essiccati per atomizzazione:

SDP di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0.75:2.25 (essiccato per atomizzazione da una miscela in diclorometano/metanolo 40/60)

SDP di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2.25:0.75 (essiccato per atomizzazione da una miscela in diclorometano/metanolo 50/50)

**Esempio 3,2: Preparazione di compresse comprendenti una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5**

Polvere essiccata per atomizzazione di 3.1 (SDP)	240,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio	3.5 mg

(quantità per 1 compressa)

L'SDP, parte (2955/4124) della cellulosa microcristallina silicizzata, parte (10/13) della silice anidra colloidale e parte (1/2) del croscarmellosa sodica sono stati setacciati (950 µm) e mescolati fino ad ottenere una miscela omogenea usando un miscelatore adatto. Un granulato secco è stato realizzato usando una tecnica di compattazione adatta. Il resto della cellulosa microcristallina silicizzata (1169/4124), la silice anidra colloidale (3/13) e la croscarmellosa sodica (1/2) sono stati setacciati e aggiunti al granulato secco e ulteriormente miscelati con un miscelatore adatto. Lo stearato di magnesio è stato setacciato e aggiunto alla miscela e miscelato ulteriormente con un miscelatore adatto. La miscela è stata compressa in compresse utilizzando una pressa per compresse eccentrica.

In modo analogo a quanto descritto nell'esempio 3.2, sono state preparate le seguenti compresse 3.3 e 3.4:

#### Compressa 3.3

SDP di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS	240,0 mg
LG: 1:0,75:2,25	
Silice anidra colloidale	9,1 mg

Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio	3.5 mg
(quantità per 1 compressa)	

Compressa 3.4

SDP di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS	240,0 mg
LG: 1:2,25:0,75	
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio	3.5 mg
(quantità per 1 compressa)	

**Esempio 4,1: Preparazione di una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1.5:1.5 tramite estrusione per fusione a caldo (HME)**

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

(le quantità riportate sono per 1 g di prodotto HME)

L'HPMCAS LG, l'EUDRAGIT® L 100-55 e l'ARN-509 Forma B sono stati miscelati in un recipiente adatto utilizzando un miscelatore adatto. L'estrusione per fusione a caldo è stata eseguita in un estrusore adatto, temperatura massima 165 °C, velocità di vite 80 rpm. L'estruso fuso a caldo è stato raccolto e macinato in un mulino adatto. L'estruso

fuso a caldo macinato è stato setacciato con un setaccio adatto.

**Esempio 4,2: Preparazione di compresse comprendenti una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5**

Polvere HME del 4.1	240,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio	3.5 mg

(quantità per 1 compressa)

La cellulosa microcristallina silicizzata, la croscarmellosa sodica, la silice anidra colloidale e l'estruso fuso a caldo sono stati setacciati (950 µm) e mescolati fino ad ottenere una miscela omogenea usando un miscelatore adatto. Lo stearato di magnesio è stato setacciato e aggiunto alla miscela e miscelato ulteriormente con un miscelatore adatto. La miscela è stata compressa in compresse utilizzando una pressa per compresse eccentrica.

**Esempio 5,1: Preparazione di una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25 tramite estrusione per fusione a caldo (HME)**

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

(le quantità riportate sono per 1 g di prodotto HME)

L'HPMCAS LG, l'EUDRAGIT® L 100-55 e l'ARN-509 Forma B sono stati miscelati in un recipiente adatto utilizzando un miscelatore adatto. L'estrusione per fusione a caldo è stata eseguita in un estrusore adatto, temperatura massima 170 °C, velocità di vite 80 rpm. L'estruso fuso a caldo è stato raccolto e macinato in un mulino adatto. L'estruso fuso a caldo macinato è stato setacciato con un setaccio adatto.

**Esempio 5,2: Preparazione di compresse comprendenti una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25**

Polvere HME del 5.1	240,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio	3.5 mg

(quantità per 1 compressa)

La cellulosa microcristallina silicizzata, la croscarmellosa sodica, la silice anidra colloidale e l'estruso fuso a caldo sono stati setacciati (950 µm) e mescolati fino ad ottenere una miscela omogenea usando un miscelatore adatto. Lo stearato di magnesio è stato setacciato e aggiunto alla miscela e miscelato ulteriormente con un miscelatore adatto. La miscela è stata compressa in compresse utilizzando una pressa per compresse eccentrica.

**Esempio 6,1: Preparazione di una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2,25:0,75 tramite**

### **estrusione per fusione a caldo (HME)**

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

(le quantità riportate sono per 1 g di prodotto HME)

L'HPMCAS LG, l'EUDRAGIT® L 100-55 e l'ARN-509 Forma B sono stati miscelati in un recipiente adatto utilizzando un miscelatore adatto. L'estrusione per fusione a caldo è stata eseguita in un estrusore adatto, temperatura massima 165 °C, velocità di vite 80 rpm. L'estruso fuso a caldo è stato raccolto e macinato in un mulino adatto. L'estruso fuso a caldo macinato è stato setacciato con un setaccio adatto.

### **Esempio 6,2: Preparazione di compresse comprendenti una dispersione solida di ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2,25:0,75**

Polvere HME del 6.1	240,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio	3.5 mg

(quantità per 1 compressa)

La cellulosa microcristallina silicizzata, la croscarmellosa sodica, la silice anidra colloidale e l'estruso fuso a caldo sono stati setacciati (950 µm) e mescolati fino ad ottenere una miscela omogenea usando un miscelatore adatto. Lo stearato di magnesio è

stato setacciato e aggiunto alla mescola e miscelato ulteriormente con un miscelatore adatto. La mescola è stata compressa in compresse utilizzando una pressa per compresse eccentrica.

### **Esempio 7: Studio di dissoluzione in vitro**

#### **Metodo di dissoluzione**

Le compresse sono state portate in 300 ml di SGFsp (Simulated Gastric Fluid sine pepsin) per 15 minuti, paletta, 100 rpm (giri al minuto), poi in 900 ml di FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal fluid), paletta, 100 rpm. La % di ARN-509 disciolto è stata misurata con la rilevazione UHPLC-UV a 242 nm.

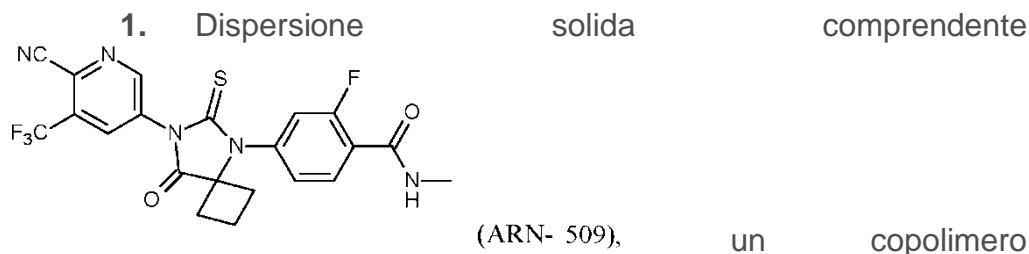
La dose per recipiente era di 120 mg. Sono state usate compresse da 60 mg. Due compresse per recipiente.

#### **Risultati (% dissolta in funzione del tempo (minuti)).**

Tempo (minuti)	5	14	20	25	35	45	60	75	105	135	285
Compresse di Ex 3.2	4,3	6,9	67,3	73,5	73,6	73,0	71,4	71,7	68,4	66,5	63,7
	4,4	6,9	65,6	69,8	70,5	69,4	68,4	66,9	65,0	63,4	56,9
Compresse 3.3	4,3	6,2	54,1	64,4	66,6	66,9	66,4	66,9	62,4	64,0	61,7
	4,1	6,4	54,9	62,0	59,8	64,5	59,7	63,3	63,2	61,9	58,8
Compresse 3.4	4,6	7,1	77,1	77,5	75,9	72,5	69,1	64,2	65,2	61,0	57,1
	4,6	7,2	75,5	77,4	75,3	72,7	66,7	66,4	64,2	59,9	44,2
Compresse di Ex 4.2	3,1	4,7	78,4	88,7	86,8	85,7	84,5	73,7	37,6	24,3	19,5
	3,2	4,8	78,3	88,0	83,8	85,9	84,2	62,2	29,0	22,7	18,9
Compresse	3,5	5,3	61,7	77,9	80,3	80,4	79,0	76,4	75,5	75,0	59,2

di Ex 5.2	3,3	5,4	66,7	79,0	81,3	79,8	77,5	78,0	74,3	71,8	57,4
Comprese di Ex 6.2	2,2	3,4	76,7	85,2	85,1	78,5	49,8	21,4	17,7	17,1	15,7

## RIVENDICAZIONI



poli(met)acrilato e un acetato succinato di idrossipropilmetilcellulosa (HPMCAS).

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

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

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

**6.** Dispersione solida secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS nella dispersione solida varia da 5:95 a 95:5.

**7.** Dispersione solida secondo la rivendicazione 6 in cui il

rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS nella dispersione solida varia da 25:75 a 75:25.

**8.** Dispersione solida secondo la rivendicazione 7 in cui il rapporto peso per peso tra copolimero poli(met)acrilato e HPMCAS nella dispersione solida è 50:50.

**9.** Dispersione solida secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui ARN-509 è presente in forma amorfa.

**10.** Dispersione solida secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui la dispersione è una soluzione solida.

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

**12.** Dispersione solida secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui l'HPMCAS è HPMCAS LG (grado granulare).

**13.** Dispersione solida secondo una delle rivendicazioni precedenti ottenibile tramite essiccamento per atomizzazione.

**14.** Dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 ottenibile tramite estrusione con fusione a caldo.

**15.** Particella costituita da una dispersione solida come definita in una delle rivendicazioni precedenti.

**16.** Particella comprendente una dispersione solida come definita in una delle rivendicazioni da 1 a 14.

**17.** Formulazione farmaceutica comprendente un

trasportatore farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 14.

**18.** Formulazione farmaceutica comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una particella secondo la rivendicazione 15 o 16.

**19.** Formulazione secondo la rivendicazione 17 o 18 in cui la formulazione comprende 60 mg di ARN-509.

**20.** Formulazione secondo la rivendicazione 17 o 18 in cui la formulazione comprende 120 mg di ARN-509.

**21.** Formulazione secondo la rivendicazione 17 o 18 in cui la formulazione comprende 240 mg di ARN-509.

**22.** Formulazione secondo una delle rivendicazioni da 17 a 21 in cui il peso della dispersione solida varia dal 20 al 40% del peso totale della formulazione.

**23.** Formulazione secondo una delle rivendicazioni da 17 a 22, in cui la formulazione è una compressa.

**24.** Formulazione secondo la rivendicazione 23 che è adatta alla somministrazione orale.

**25.** Processo per preparare la dispersione solida secondo la rivendicazione 13 comprendente le fasi di miscelazione di ARN-509, un copolimero di poli(met)acrilato e HPMCAS in un solvente adatto e di essiccazione per atomizzazione di detta miscela.

**26.** Processo secondo la rivendicazione 25 in cui il solvente adatto è una miscela di diclorometano e metanolo.

**27.** Processo secondo la rivendicazione 26 in cui il rapporto peso per peso tra diclorometano e metanolo nella miscela è 50:50.

**28.** Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 24 per uso nel trattamento di cancro della prostata.

**29.** Formulazione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 28, in cui la formulazione è per somministrazione orale.

**30.** Combinazione di una formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 24 e un altro agente anticancro.

**31.** Combinazione secondo la rivendicazione 30 in cui l'altro agente anticancro è un inibitore di biosintesi di androgeni.

**32.** Combinazione secondo la rivendicazione 30 in cui l'altro agente anticancro è l'abiraterone acetato.

**33.** Combinazione secondo una delle rivendicazioni da 30 a 32 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: Polvere XRD. Pattern di diffrazione di ARN-509 Form B"

"Intensity (Counts)" = "Intensità (conte)"

"2Theta [°]" = "2 Theta [°]"

### TAVOLA 2/3

Figura 2

"Figure 2: Infrared spectrometry (microATR) of ARN-509 Form B" =

"Figura 2: spettrometria infrarossa (microATR) di ARN-509 Forma B"

"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" =

"Figura 3: Calorimetria differenziale a scansione (DSC) di ARN-509 forma B"

"Heat Flow (mW)" = "Flusso di calore (mW)"

"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 ANN-509 Form B.



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

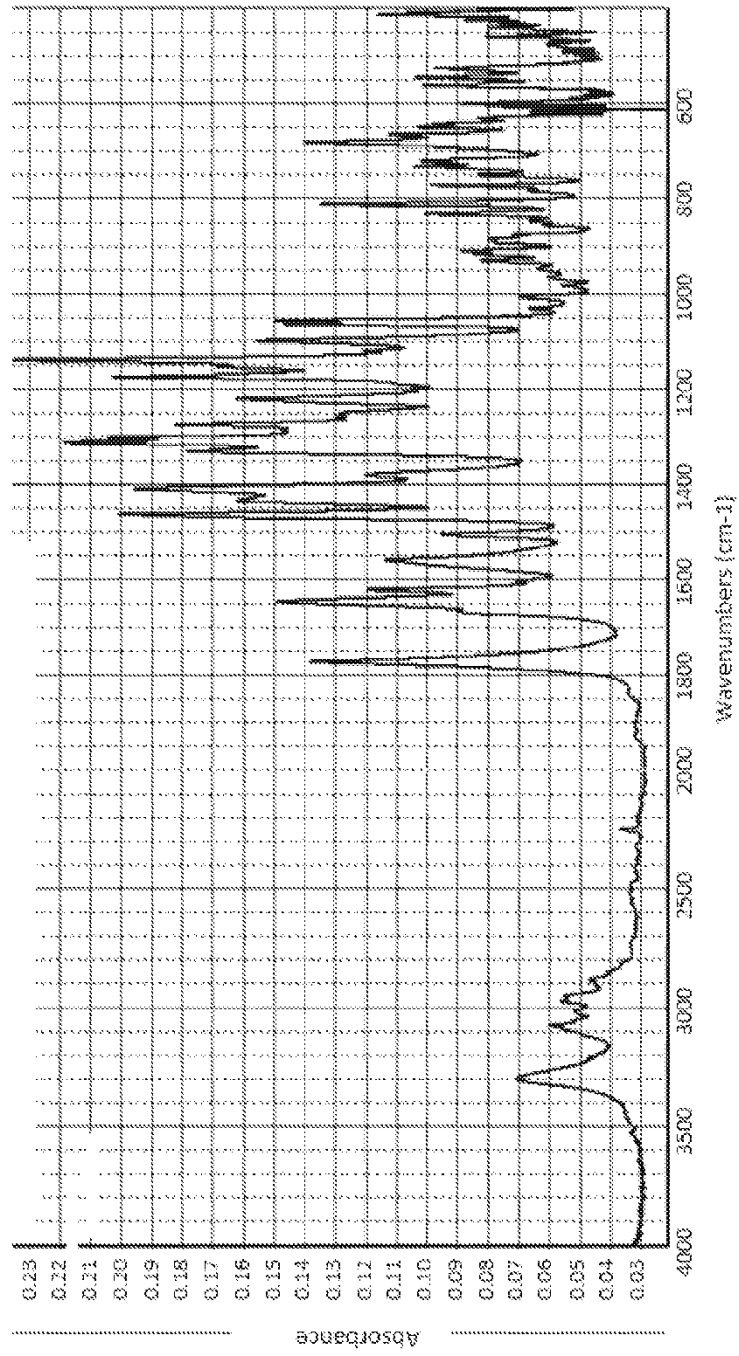


Figure 3: Differential scanning calorimetry (DSC) of ARN-509 Form B

