

TRADUZIONE

del testo del brevetto europeo concesso No. 3725778B1 avente per titolo: FORMULAZIONI
DI ENZALUTAMIDE

a nome: 1) Medivation Prostate Therapeutics LLC
2) Astellas Pharma Inc.

di nazionalità: 1) Statunitense
2) Giapponese

con sede a: New York, NY 10017 (US); Tokyo 103-8411 (JP)

Inventori designati: LORENZ, Douglas Alan
KONAGURTHU, Sanjay
WALD, Randy J.
EVERETT, Jason A.
MATZ, Sheila
TAKAISHI, Yuuki
SAKAI, Toshiro
IRIE, Ryouyuke'
OBA, Shinsuke
TOYOTA, Hiroyasu
NISHIMURA, Koji
KANBAYASHI, Atsushi

Domanda europea No.: 20177837.0

Depositata il: 11.09.2013

Data di pubblicazione della concessione: bollettino No. 2021/33 del 18.08.2021

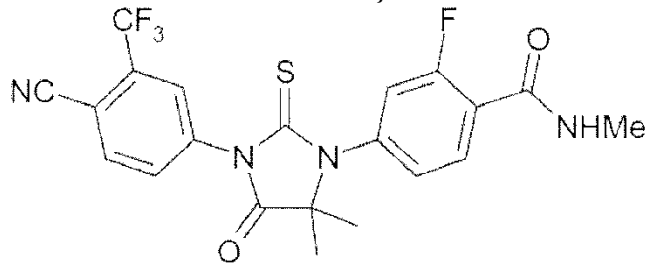
DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO

[03] Questa divulgazione riguarda formulazioni solide di enzalutamide. Più particolarmente, questa divulgazione riguarda composizioni farmaceutiche comprendenti una dispersione solida contenente enzalutamide e almeno un polimero. Inoltre, questa divulgazione riguarda metodi per fabbricare tali formulazioni e composizioni, e il loro uso.

STATO DELL'ARTE

[04] Enzalutamide è un inibitore di segnalazione del recettore degli androgeni. Il nome chimico è 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-osso-2-solfanilidenimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzammide. La formula strutturale è:



[05] Enzalutamide è usata come agente per trattare cancro della prostata resistente alla castrazione. Vedere, ad esempio, US 7,709,517. Enzalutamide è fornita commercialmente come una capsula molle (nome commerciale "XTANDI®") riempita con un liquido comprendente 40 mg di enzalutamide per una capsula ed eccipienti farmaceutici. Il dosaggio giornaliero è 160 mg, e un paziente deve pertanto assumere quattro capsule al giorno. Tra le altre cose, una singola compressa adatta di dimensione ragionevole comprendente la quantità prescritta di enzalutamide e avente solubilità e/o assorbimento e stabilità di dissoluzione adatti e vantaggiosi sarebbe vantaggiosa come alternativa adatta alle capsule molli.

[06] La letteratura brevettuale riporta un composto moderatamente solubile mantenuto su un polimero idrosolubile formante gel come idrossipropil metilcellulosa o idrossipropilcellulosa, come una dispersione solida, in cui la composizione contiene una sostanza salina per migliorare un tempo di disintegrazione e un profilo di dissoluzione e simili. Vedere, ad esempio, US2002/0031547. È stato altresì riportato l'uso di idrossipropilmetilcellulosa acetato

F. Lippo Sant

succinato in una composizione farmaceutica comprendente un composto moderatamente solubile, preparato mediante un metodo di essiccazione a spruzzo, per migliorare solubilità e/o biodisponibilità acquosa. Vedere, ad esempio, US2002/0009494. Tuttavia, la combinazione di farmaci con polimeri solubilizzanti non migliora sempre la biodisponibilità per farmaci a bassa solubilità. La solubilizzazione di un farmaco specifico dipende dalla sua struttura chimica e dalle sue proprietà fisiche; pertanto, se un particolare polimero solubilizzerà un farmaco specifico non è necessariamente prevedibile. È spesso difficile e dispendioso in termini di tempo selezionare polimeri che ottengano una solubilizzazione migliorata, poiché l'interazione farmaco-polimero è scarsamente compresa. Ad esempio, l'aggiunta di polimeri può effettivamente accelerare la dissoluzione di un farmaco, anziché che fornire una concentrazione potenziata.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

[07] La FIG. 1. Diffrattogrammi di PXRD di enzalutamide amorfa, tre dispersioni essiccate a spruzzo di enzalutamide con polimeri potenzianti concentrazione, ed enzalutamide cristallina. Si veda l'Esempio 3.

[08] La FIG. 2. Immagini di micrografia elettronica a scansione (SEM) di enzalutamide amorfa (100%A essiccata a spruzzo) e dispersioni essiccate a spruzzo (SDD) comprendenti enzalutamide e HPMCAS o PVPVA. Prima (Iniziale) e dopo 1 giorno di esposizione a un ambiente con 50 °C/75% di RH. Si veda l'Esempio 6.

[09] La FIG. 3 è un profilo di dissoluzione delle dispersioni solide ottenute dall'Esempio 17 (1:3), 18 (1:2), 19 (1:1,5), 20 (1:1), 21 (1:0,67) e 22 (1:5) nell'Esempio 25.

[10] La FIG. 4 è un profilo di dissoluzione delle compresse ottenute dall'Esempio 16 (1:3), 18 (1:2), e 21 (1:0,67) nell'Esempio 25.

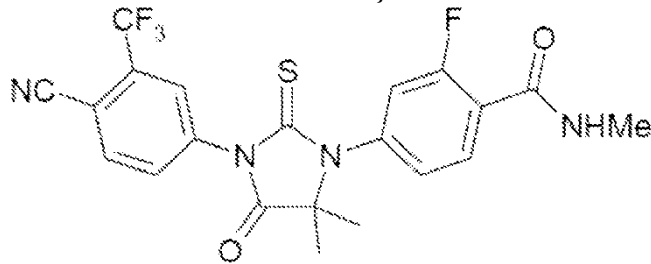
[11] La FIG. 5 è un profilo di dissoluzione della compressa iniziale ottenuta dall'Esempio 17 e la compressa conservata a 40 °C e 75% di umidità relativa per 1 mese nell'Esempio 26.

[12] La FIG. 6 è uno spettro di diffrazione dei raggi X delle dispersioni solide preparate nell'Esempio 16 (1:3), 18 (1:2), 22 (1:5) e 23 (1:3) e sostanza farmacologica cristallina ottenuta misurandola immediatamente dopo la sua preparazione.

[13] La FIG. 7 è uno spettro di diffrazione dei raggi X della dispersione solida che è stato preparato nell'Esempio 17 e conservato a 40 °C e 75% di umidità relativa per 1 mese nell'Esempio 29.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

[14] Enzalutamide è un inibitore di segnalazione del recettore degli androgeni. Il nome chimico è 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-osso-2-solfanilidenimidazolidin-1-il}-2-fluoro-*N*-metilbenzamide. La formula strutturale è:



[15] Enzalutamide è usato come un agente per trattare cancro della prostata resistente alla castrazione che ha ricevuto terapia con docetaxel; enzalutamide è altresì divulgato per trattare cancro della mammella, cancro della prostata, iperplasia prostatica benigna e cancro ovarico; vedere, ad esempio, Brevetto statunitense 7,709,517.

[16] La presente invenzione è definita dalla portata delle rivendicazioni. Di conseguenza, l'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche solide comprendenti una dispersione solida contenente enzalutamide amorfa e un polimero potenziante concentrazione, in cui il polimero è idrossipropil metilcellulosa acetato succinato. L'invenzione riguarda altresì un processo per produrre detta composizione farmaceutica, comprendente: (1) preparare la dispersione solida di enzalutamide amorfa e il polimero, (2) miscelare e/o granulare la dispersione solida, e (3) pastigliare la dispersione solida. L'invenzione riguarda inoltre dette composizioni per l'uso nel

F. Lippo Sant

trattamento di un disturbo iperproliferativo. Altre divulgazioni o forme di realizzazione descritte, che non sono secondo le rivendicazioni, sono solo a scopo illustrativo.

La presente divulgazione fornisce una dispersione solida avente le proprietà come solubilità e assorbimento migliorati di enzalutamide, e una composizione farmaceutica contenente la dispersione solida che ha stabilità di dissoluzione.

[17] Inoltre, la presente divulgazione fornisce un metodo per realizzare una composizione farmaceutica che ha stabilità di dissoluzione di enzalutamide.

[18] Secondo la presente divulgazione, può essere fornita (1) una composizione farmaceutica che migliora solubilità e assorbimento di enzalutamide, (2) una composizione farmaceutica che ha proprietà disintegrante rapida e disperdibilità di enzalutamide quando viene usata detta composizione farmaceutica (compressa e simili), e (3) un processo per produrre la composizione farmaceutica che ha detto effetto.

[19] Queste forme farmaceutiche forniscono potenziamenti insolitamente grandi nella concentrazione acquosa in un ambiente di uso. Queste composizioni forniscono altresì l'opportunità di dosare l'intera dose terapeutica giornaliera di enzalutamide in una singola unità di dosaggio, migliorando la biodisponibilità orale del farmaco.

Enzalutamide amorfa

[20] Nella presente invenzione, enzalutamide è amorfa (vale a dire, in uno stato non cristallino). L'enzalutamide amorfa si dissolve più rapidamente e in misura maggiore rispetto a enzalutamide cristallina in un ambiente di uso acquoso, come un terreno di dissoluzione acquoso di un test di dissoluzione *in vitro* (ad esempio, tampone fosfato salino o fluido duodenale a digiuno modello o fluido gastrico simulato) o l'ambiente *in vivo* dello stomaco o dell'intestino tenue. Questa dissoluzione potenziata determina una biodisponibilità orale di enzalutamide più elevata rispetto al farmaco cristallino. Un esempio di una forma cristallina di enzalutamide è la Forma A, caratterizzata dal pattern di diffrazione di raggi X su polveri

indicato come "farmaco cristallino sfuso" in FIG. 1.

[21] In alcune forme di realizzazione, enzalutamide è più dell'80% amorfa (vale a dire, contenente meno del 20% di enzalutamide cristallina). In alcune forme di realizzazione, enzalutamide è più del 90% amorfa (vale a dire, contenente meno del 10% di enzalutamide cristallina). In alcune forme di realizzazione, enzalutamide è più del 95% amorfa (vale a dire, contenente meno del 5% di enzalutamide cristallina). In alcune forme di realizzazione, enzalutamide non presenta alcun carattere cristallino quando misurata mediante diffrazione di raggi X su polveri, mediante diffusione di raggi X a basso angolo, mediante ^{13}C -NMR, o mediante ^{19}F -NMR.

[22] Enzalutamide amorfa può essere preparata mediante qualsiasi mezzo noto, inclusa essiccazione a spruzzo, estrusione con fusione a caldo e precipitazione da soluzione all'aggiunta di un non solvente.

Composizioni farmaceutiche

[23] La quantità esatta (dose efficace) di enzalutamide varierà da soggetto a soggetto, a seconda, ad esempio, di specie, età, peso e condizione generale o clinica del soggetto, gravità o meccanismo di qualsiasi disturbo da trattare, particolare agente o veicolo usato, metodo e programmazione di somministrazione, e simili.

[24] La particolare modalità di somministrazione e il regime posologico saranno selezionati dal medico curante, tenendo conto dei particolari del caso (ad esempio, il soggetto, la malattia, lo stato patologico coinvolto, e se il trattamento è profilattico). Il trattamento può comportare dosi giornaliere o multi-giornaliere del/i composto/i per un periodo da alcuni giorni a mesi, o anche anni.

[25] In generale, tuttavia, una dose adatta sarà nell'intervallo da circa 0,001 a circa 100 mg/kg, ad esempio, da circa 0,01 a circa 100 mg/kg di peso corporeo al giorno, come sopra circa 0,1 mg per chilogrammo, o in un intervallo da circa 1 a circa 10 mg per chilogrammo di

peso corporeo del ricevente al giorno. Ad esempio, una dose adatta può essere circa 1 mg/kg, 10 mg/kg, o 50 mg/kg di peso corporeo al giorno.

[26] Enzalutamide opportunamente somministrata in forma farmaceutica unitaria; ad esempio, contenente da 0,05 a 10.000 mg, da 0,5 a 10.000 mg, da 5 a 1.000 mg, da 10 a 200 mg, o da 40 a 160 mg di enzalutamide per forma farmaceutica unitaria.

[27] Enzalutamide può essere opportunamente presentata in una dose singola o come dosi divise somministrate a intervalli appropriati, ad esempio, come due, tre, quattro o più sottodosi al giorno. La sotto-dose stessa può essere ulteriormente suddivisa, ad esempio, in una serie di somministrazioni approssimativamente distanziate distinte; come inalazioni multiple da un insufflatore.

[28] Nella presente invenzione, le composizioni comprendono enzalutamide amorfa e un polimero potenziante concentrazione, in cui il polimero è idrossipropil metilcellulosa acetato succinato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni comprendono enzalutamide amorfa e più di un polimero potenziante concentrazione.

[29] Enzalutamide amorfa e un polimero potenziante concentrazione possono essere miscelati fisicamente, ovvero i due materiali, come polveri separate, possono essere miscelati mediante metodi noti nelle arti farmaceutiche, inclusa miscelazione a secco, granulazione a secco e granulazione a umido.

[30] Nella presente invenzione, le composizioni comprendono dispersioni amorfe solide di enzalutamide e un polimero potenziante concentrazione, in cui il polimero è idrossipropil metilcellulosa acetato succinato. In alcune forme di realizzazione, almeno una porzione principale dell'enzalutamide nella composizione è amorfa. Come usato nel presente documento, il termine "una porzione principale" dell'enzalutamide significa che almeno il 60% dell'enzalutamide nella composizione è nella forma amorfa, anziché nella forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, l'enzalutamide nella dispersione è



sostanzialmente amorfa. Come usato nel presente documento, "sostanzialmente amorfo" significa che la quantità dell'enzalutamide in forma cristallina non supera circa 20%. In alcune forme di realizzazione, l'enzalutamide nella dispersione è "quasi completamente amorfa, il che significa che la quantità di enzalutamide nella forma cristallina non supera circa 10%. Quantità di enzalutamide cristallina possono essere misurate mediante diffrazione di raggi X su polveri, diffusione di raggi X a basso angolo, calorimetria differenziale a scansione (DSC), ¹⁹F-NMR allo stato solido, ¹³C-NMR allo stato solido, o qualsiasi altra misurazione quantitativa standard.

[31] Le composizioni possono contenere da circa 1 a circa 80% in peso di enzalutamide, a seconda della dose del farmaco e dell'efficacia del polimero potenziante concentrazione. Potenziamiento di concentrazioni acquose di enzalutamide e biodisponibilità relativa sono tipicamente migliori a bassi livelli di enzalutamide nella dispersione, tipicamente meno di circa 75% in peso. In alcune forme di realizzazione, le dispersioni comprendono più del 20% in peso e meno del 75% in peso di enzalutamide. In alcune forme di realizzazione, le dispersioni comprendono più del 25% in peso e meno del 75% in peso di enzalutamide. In alcune forme di realizzazione, le dispersioni comprendono più del 50% in peso e meno del 70% in peso di enzalutamide.

[32] Enzalutamide amorfa può essere presente all'interno della dispersione amorfa solida come fase pura, come una soluzione solida di enzalutamide distribuita in modo omogeneo in tutto il polimero, o qualsiasi combinazione di questi stati o stati che sono intermedi tra di essi.

[33] In alcune forme di realizzazione, la dispersione è sostanzialmente omogenea in modo tale che l'enzalutamide amorfa sia dispersa il più omogeneamente possibile in tutto il polimero. "Sostanzialmente omogeneo" significa che la frazione di enzalutamide che è presente in domini amorfi relativamente puri all'interno della dispersione solida è relativamente piccola, dell'ordine di meno del 20%, e in alcune forme di realizzazione, meno del 10% della quantità



totale di enzalutamide.

[34] In alcune forme di realizzazione, la dispersione amorfa solida può avere alcuni domini ricchi di enzalutamide. In alcune forme di realizzazione, la dispersione stessa ha una singola temperatura di transizione vetrosa (Tg) che dimostra che la dispersione è sostanzialmente omogenea. Ciò contrasta con una semplice miscela fisica di particelle di enzalutamide amorfa pura e particelle di polimero amorfo puro che generalmente mostra due Tg distinte, una quella dell'enzalutamide e una quella del polimero. Tg come usato nel presente documento è la temperatura caratteristica in cui un materiale vetroso, dopo riscaldamento graduale, subisce una variazione fisica relativamente rapida (ad esempio, da 10 a 100 secondi) da uno stato di vetro a uno stato di gomma. La Tg di un materiale amorfo come un polimero, farmaco o dispersione può essere misurata mediante svariate tecniche, incluso mediante un analizzatore meccanico dinamico (DMA), un dilatometro, un analizzatore dielettrico, e mediante un calorimetro a scansione differenziale (DSC). I valori esatti misurati mediante ciascuna tecnica possono variare in qualche modo ma solitamente rientrano tra 10 ° e 30 °C l'uno rispetto all'altro. Indipendentemente dalla tecnica usata, quando una dispersione amorfa presenta un'unica Tg, ciò indica che la dispersione è sostanzialmente omogenea.

[35] Le dispersioni che sono sostanzialmente omogenee generalmente sono più fisicamente stabili e hanno proprietà di potenzianti concentrazione migliorate e, a loro volta, biodisponibilità migliorata, rispetto a dispersioni non omogenee.

[36] Le composizioni comprendenti l'enzalutamide e un polimero potenziante concentrazione forniscono una concentrazione potenziata dell'enzalutamide dissolta in test di dissoluzione *in vitro*. È stato determinato che una concentrazione di farmaco potenziata nei test di dissoluzione *in vitro* in soluzione Duodenale a digiuno modello (MFD) (MFDS) o tampone fosfato salino (PBS) è un buon indicatore di prestazioni e biodisponibilità *in vivo*. Una soluzione di PBS appropriata è una soluzione acquosa comprendente 20 mM di fosfato di

sodio (Na_2HPO_4), 47 mM di fosfato di potassio (KH_2PO_4), 87 mM di NaCl e 0,2 mM di KCl, regolata a pH 6,5 con NaOH. Una soluzione di MFD appropriata è la stessa soluzione di PBS in cui inoltre sono presenti 7,3 mM di acido taurocolico di sodio e 1,4 mM di 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina. Una composizione può essere testata mediante dissoluzione aggiungendola a soluzione di MFD o PBS e agitando per promuovere dissoluzione. Generalmente, la quantità di composizione aggiunta alla soluzione in un tale test è una quantità che, se tutto il farmaco nella composizione si dissolve, produrrebbe una concentrazione di enzalutamide che è almeno circa 2 volte e, in alcune forme di realizzazione, almeno 5 volte la solubilità all'equilibrio dell'enzalutamide cristallina da sola nella soluzione di test.

[37] In alcune forme di realizzazione, le composizioni forniscono una Concentrazione massima di farmaco (MDC) che è almeno circa 2 volte la concentrazione massima di una composizione di controllo comprendente una quantità equivalente di enzalutamide cristallina ma priva del polimero potenziante concentrazione, durante i primi 90 minuti dopo il dosaggio della dispersione nel terreno *in vitro*. In altre parole, se la concentrazione massima fornita dalla composizione di controllo è 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, allora una composizione fornisce una MDC di almeno circa 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La composizione di confronto è enzalutamide convenzionalmente cristallina. In alcune forme di realizzazione, la MDC di enzalutamide ottenuta con le composizioni è almeno circa 5 volte la concentrazione massima della composizione di controllo. In alcune forme di realizzazione, la MDC di enzalutamide ottenuta con le composizioni è almeno circa 10 volte la concentrazione massima della composizione di controllo.

[38] In alcune forme di realizzazione, le composizioni, quando testate nel test *in vitro* descritto sopra, presentano una concentrazione di enzalutamide un'ora dopo aver raggiunto C_{max} che è almeno l'80% della concentrazione di C_{max} , dove C_{max} è la concentrazione

massima di enzalutamide ottenuta nel test *in vitro*.

[39] In alcune forme di realizzazione, le composizioni forniscono in un ambiente di un'Area sotto la curva (AUC_{90}) di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide, per qualsiasi periodo di almeno 90 minuti tra il tempo di introduzione nell'ambiente di uso e circa 270 minuti dopo l'introduzione nell'ambiente di uso, che è almeno 2 volte l' AUC_{90} di una composizione di controllo comprendente una quantità equivalente di enzalutamide cristallina non dispersa. In alcune forme di realizzazione, le composizioni forniscono in un ambiente di uso acquoso un' AUC_{90} di concentrazione rispetto al tempo, per qualsiasi periodo di almeno 90 minuti tra il tempo di introduzione nell'ambiente di uso e circa 270 minuti dopo l'introduzione nell'ambiente di uso, vale a dire almeno circa 5 volte, in alcune forme di realizzazione almeno circa 10 volte, quella di una composizione di controllo come descritto sopra. Tali grandi potenziamenti dei valori di AUC_{90} del tempo rispetto alla concentrazione sono sorprendenti date solubilità acquosa e idrofobicità estremamente basse di enzalutamide.

[40] In alcune forme di realizzazione, le composizioni soddisfano i criteri di C_{max} e AUC_{90} quando testate *in vitro*. Il test *in vitro* per valutare la concentrazione di farmaco potenziata in soluzione acquosa può essere condotto (1) aggiungendo con agitazione una quantità sufficiente di composizione di controllo, ovvero, l'enzalutamide cristallina da sola, al terreno di test *in vitro*, tipicamente soluzione di MFD o PBS, per determinare la concentrazione massima dell'enzalutamide ottenuta nelle condizioni del test; (2) aggiungere con agitazione una quantità sufficiente di composizione di test (ad esempio, l'enzalutamide e il polimero) in un terreno di test equivalente, in modo tale che se tutta l'enzalutamide si dissolvesse, la concentrazione teorica di enzalutamide supererebbe la concentrazione massima osservata di enzalutamide di un fattore di circa 20; e (3) confrontare la MDC misurata e/o AUC_{90} di tempo rispetto a concentrazione acquosa della composizione di test nel terreno di test con la concentrazione massima, e/o l' AUC_{90} di tempo rispetto a concentrazione acquosa della

composizione di controllo. Nel condurre tale test di dissoluzione, la quantità di composizione di test o composizione di controllo usata è una quantità tale che se tutta l'enzalutamide si dissolvesse, la concentrazione di enzalutamide di test sarebbe almeno circa 20 volte quella della concentrazione di enzalutamide di controllo.

[41] La concentrazione di enzalutamide dissolta è tipicamente misurata in funzione del tempo campionando il terreno di test e tracciando la concentrazione di enzalutamide nel terreno di prova rispetto al tempo in modo tale che l'MDC possa essere accertata. Si presume che l'MDC sia il valore massimo di enzalutamide dissolta misurato per tutta la durata del test. La concentrazione acquosa dell'AUC₉₀ di tempo rispetto a enzalutamide è calcolata integrando la curva di tempo rispetto a concentrazione in qualsiasi periodo di tempo di 90 minuti tra il tempo di introduzione della composizione nell'ambiente di uso acquoso (il tempo è uguale a zero) e 270 minuti dopo l'introduzione nell'ambiente di uso (il tempo è uguale a 270 minuti). Tipicamente, quando la composizione raggiunge il suo MDC rapidamente, in meno di circa 30 minuti, l'intervallo di tempo usato per calcolare AUC₉₀ è dal tempo uguale a zero al tempo uguale a 90 minuti. Tuttavia, se l'AUC₉₀ per un periodo di tempo di 90 minuti descritto sopra di una composizione soddisfa questo criterio, esso è compreso all'interno delle composizioni descritte in questa divulgazione. Il periodo di tempo di 270 min è scelto a causa della sua rilevanza fisiologica. L'assorbimento di farmaci nei mammiferi si verifica generalmente nell'intestino tenue, e il tempo di transito intestinale nell'essere umano è approssimativamente 4,5 h, o 270 min.

Nella situazione *in vivo*, ad esempio dopo dosaggio orale a un essere umano, è importante che la dispersione di polimero/enzalutamide non dissolti sia in grado di dissolvere e rifornire il fluido gastrointestinale con farmaco dissolto quando il farmaco viene rimosso dal sistema mediante assorbimento attraverso la parete gastrointestinale nel flusso sanguigno. La capacità di una dispersione di portare avanti questa funzione di rifornimento può essere testata *in vitro*

in un cosiddetto "test di membrana". In alcune forme di realizzazione, dispersioni di enzalutamide/polimero hanno elevata capacità di supportare flusso transmembrana nel test di membrana *in vitro*.

[42] In alcune forme di realizzazione, quando somministrate per via orale a un essere umano o altro mammifero, le composizioni forniscono un'area sotto la curva (AUC) di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide plasmatica che è almeno circa 1,25 volte quella osservata quando viene somministrata una composizione di controllo comprendente una quantità equivalente di farmaco cristallino. Si noti che si può altresì dire che tali composizioni hanno una biodisponibilità relativa di almeno circa 1,25. In alcune forme di realizzazione, composizioni somministrate per via orale a un essere umano o altro animale forniscono un'AUC di enzalutamide plasmatica che è almeno circa 2 volte quella osservata quando viene somministrata una composizione di controllo comprendente una quantità equivalente di farmaco cristallino. In alcune forme di realizzazione, l'AUC *in vivo* è AUC_{0-7 giorni}, come descritto di seguito. Pertanto, le composizioni possono essere valutate in test *in vitro* o *in vivo*, o entrambi.

[43] La biodisponibilità relativa di enzalutamide nelle dispersioni può essere testata *in vivo* in animali o esseri umani usando metodi convenzionali per realizzare tale determinazione. Un test *in vivo*, come uno studio farmacocinetico di crossover, può essere usato per determinare se una composizione di enzalutamide e polimero potenziante concentrazione (o una composizione costituita da enzalutamide amorfa senza un polimero potenziante concentrazione) fornisce una biodisponibilità relativa migliorata rispetto a una composizione di controllo costituita da enzalutamide cristallina ma nessun polimero come descritto sopra. In uno studio di crossover *in vivo* una "composizione di test" di enzalutamide e polimero viene dosata a metà gruppo di soggetti di test e, dopo un periodo di washout appropriato (almeno 42 giorni) gli stessi soggetti vengono dosati con una "composizione di controllo" che comprende

una quantità equivalente di enzalutamide cristallina senza polimero potenziante concentrazione presente. L'altra metà del gruppo viene dosata prima con la composizione di controllo, seguita dalla composizione di test. La biodisponibilità relativa è misurata come l'area sotto la curva (AUC) di tempo rispetto a concentrazione di farmaco plasmatica determinata per il gruppo di test diviso per l'AUC plasmatica fornita dalla composizione di controllo. In alcune forme di realizzazione, questo rapporto test/controllo è determinato per ciascun soggetto, e poi i rapporti sono mediati per tutti i soggetti nello studio. Le determinazioni *in vivo* di AUC possono essere realizzate tracciando la concentrazione plasmatica di farmaco lungo l'ordinata (asse y) rispetto al tempo lungo l'ascissa (asse x), e usando il metodo della regola trapezoidale.

[44] Pertanto, come indicato sopra, una forma di realizzazione è una in cui la biodisponibilità relativa della composizione di test è almeno circa 1,25 rispetto a una composizione di controllo costituita da enzalutamide cristallina ma senza polimero potenziante concentrazione come descritto sopra. (Vale a dire, l'AUC *in vivo* fornita dalla composizione di test è almeno circa 1,25 volte l'AUC *in vivo* fornita dalla composizione di controllo.) In alcune forme di realizzazione, la biodisponibilità relativa della composizione di test è almeno circa 2, rispetto a una composizione di controllo costituita da enzalutamide cristallina ma senza polimero potenziante concentrazione presente, come descritto sopra. La determinazione di AUC è una procedura ben nota ed è descritta, ad esempio, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

[45] Per eseguire le misurazioni di AUC *in vivo* per enzalutamide, le composizioni di test e controllo di enzalutamide devono essere dosate a una dose di 160 mg a una coorte di almeno 24 soggetti nello stato a digiuno. I campioni di sangue devono essere raccolti a 0 volte (pre-dose) e a tempi post-dose 15, 30 e 45 minuti; e a 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 12 ore; e a 0 e 12 ore al giorno 2; e a 0 ore nei giorni 3, 5 e 7 (dove 0 ore nei giorni 2, 3, 5 e 7 corrispondono all'ora



del giorno in cui si è verificata la somministrazione del dosaggio il giorno 1).

[46] La biodisponibilità relativa è misurata usando $AUC_{0-7 \text{ giorni}}$. Il valore assoluto dell' $AUC_{0-7 \text{ giorni}}$ è altresì usato per determinare se una formulazione in dispersione rientra nelle composizioni di questa divulgazione; vale a dire, composizioni farmaceutiche comprendenti una dispersione amorfa solida di enzalutamide e un polimero potenziante concentrazione, che quando dosato a una coorte di 24 o più esseri umani a una dose di 160 mg fornisce un'area sotto la curva di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide plasmatica dal momento del dosaggio a 7 giorni dopo il dosaggio, $AUC_{0-7 \text{ giorni}}$, che è superiore a $150 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Questo vincolo si applica anche ad altre dosi, fornendo un' $AUC_{0-7 \text{ giorni}}$ plasmatica che è maggiore di $(150 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$ o più generalmente maggiore di $0,94 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}\cdot\text{mg}$, dove mg si riferisce al peso della dose di enzalutamide.

[47] L'ispezione delle curve di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide plasmatica per i soggetti trattati darà la concentrazione massima di enzalutamide C_{max} ottenuta durante il periodo post-dose. Una C_{max} media può essere calcolata per la coorte di soggetti. Questa divulgazione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una dispersione amorfa solida di enzalutamide e un polimero potenziante concentrazione, detta dispersione quando dosata a una coorte di 24 o più esseri umani a una dose di 160 mg fornendo una concentrazione plasmatica massima media di enzalutamide C_{max} che è superiore a $2 \mu\text{g}/\text{ml}$. In alcune forme di realizzazione, maggiore di $2,5 \mu\text{g}/\text{ml}$. Questo vincolo si applica anche ad altre dosi, fornendo una C_{max} maggiore di $(2 \mu\text{g}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$, dove mg si riferisce al peso della dose di enzalutamide. In alcune forme di realizzazione, C_{max} è maggiore di $(2,5 \mu\text{g}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$; questo vincolo può essere espresso come fornire una C_{max} maggiore di $12,5 \text{ ng}/\text{ml}\cdot\text{mg}$. In alcune forme di realizzazione, C_{max} è maggiore di $15,6 \text{ ng}/\text{ml}\cdot\text{mg}$.

Polimeri potenzianti concentrazione

[48] I polimeri potenzianti concentrazione adatti per l'uso nelle composizioni sono inerti, nel



senso che non reagiscono chimicamente con enzalutamide, sono farmaceuticamente accettabili (vale a dire sono non tossici), e hanno almeno una certa solubilità in soluzione acquosa a pH fisiologicamente rilevanti (ad esempio 1-8). Il polimero potenziante concentrazione può essere neutro o ionizzabile, e dovrebbe avere una solubilità acquosa di almeno 0,1 mg/mL su almeno una porzione dell'intervallo di pH di 1-8.

[49] Un polimero è un "polimero potenziante concentrazione" se soddisfa almeno una, o, in alcune forme di realizzazione, entrambe, delle seguenti condizioni. La prima condizione è che il polimero potenziante concentrazione aumenti la MDC *in vitro* di enzalutamide nell'ambiente di uso rispetto a una composizione di controllo costituita da una quantità equivalente di enzalutamide cristallina ma nessun polimero. Ovvero, una volta che la composizione viene introdotta in un ambiente di uso, il polimero aumenta la concentrazione acquosa di enzalutamide rispetto alla composizione di controllo. In alcune forme di realizzazione, il polimero aumenta la MDC di enzalutamide in soluzione acquosa di almeno 2 volte rispetto a una composizione di controllo; in alcune forme di realizzazione, di almeno 5 volte; in alcune forme di realizzazione, di almeno 10 volte. La seconda condizione è che il polimero potenziante concentrazione aumenti l'AUC₉₀ dell'enzalutamide nell'ambiente di uso *in vitro* rispetto a una composizione di controllo costituita da enzalutamide ma nessun polimero come descritto sopra. Ovvero, nell'ambiente di uso, la composizione comprendente l'enzalutamide e il polimero potenziante concentrazione fornisce un'area sotto la curva (AUC₉₀) di tempo rispetto a concentrazione per qualsiasi periodo di 90 minuti tra il tempo di introduzione nell'ambiente di uso e circa 270 minuti dopo l'introduzione nell'ambiente di uso che è almeno 2 volte quello di una composizione di controllo comprendente una quantità equivalente di enzalutamide ma nessun polimero. In alcune forme di realizzazione, l'AUC fornita dalla composizione è almeno 5 volte; in alcune forme di realizzazione, almeno 10 volte quella della composizione di controllo.

[50] Polimeri potenzianti concentrazione possono essere cellulosici o non cellulosici. I polimeri possono essere neutri o ionizzabili in soluzione acquosa. In alcune forme di realizzazione, i polimeri sono ionizzabili e cellulosici. In alcune forme di realizzazione, i polimeri sono polimeri cellulosici ionizzabili. Solo composizioni, che contengono idrossipropil metilcellulosa acetato succinato come polimero potenziante concentrazione, sono secondo l'invenzione rivendicata.

[51] In alcune forme di realizzazione, i polimeri sono di natura "anfifilica", il che significa che il polimero ha porzioni idrofobe e idrofile. La porzione idrofoba può comprendere gruppi come gruppi idrocarburici alifatici o aromatici. La porzione idrofila può comprendere gruppi ionizzabili o non ionizzabili che sono in grado di legare idrogeno come idrossili, acidi carbossilici, esteri, ammine o ammidi. Il contenuto relativo di gruppi idrofobi, idrofili ionizzabili, e idrofili non ionizzabili nel polimero può essere ottimizzato per fornire funzionalità migliorata come un polimero potenziante concentrazione.

[52] I polimeri anfifilici possono avere interazioni relativamente forti con enzalutamide e possono promuovere la formazione di vari tipi di assiemi polimero/farmaco nell'ambiente di uso. In aggiunta, la repulsione delle cariche simili di gruppi ionizzati di tali polimeri può servire a limitare la dimensione degli assiemi polimero/farmaco alla scala nanometrica o sub-micronica. Ad esempio, pur non volendo essere vincolati da una teoria particolare, tali gruppi polimero/farmaco possono comprendere cluster di enzalutamide idrofobi circondati dal polimero con le regioni idrofobe del polimero ruotate verso l'interno verso l'enzalutamide e le regioni idrofile del polimero rivolte verso l'esterno verso l'ambiente acquoso. In alternativa, i gruppi funzionali polari del polimero possono associarsi, ad esempio, mediante legami idrogeno, con gruppi polari dell'enzalutamide. Nel caso di polimeri ionizzabili, le regioni idrofile del polimero includerebbero i gruppi funzionali ionizzati. Tali assiemi polimero/farmaco in soluzione possono ben assomigliare a strutture simili a micellari

polimeriche cariche. In ogni caso, indipendentemente dal meccanismo di azione, gli inventori hanno osservato che tali polimeri anfifilici, in particolare polimeri cellulosici ionizzabili, hanno dimostrato di migliorare MDC e/o AUC₉₀ di enzalutamide in soluzione acquosa *in vitro* rispetto a composizioni di controllo cristalline prive di tali polimeri.

[53] Sorprendentemente, tali polimeri anfifilici possono aumentare notevolmente la concentrazione massima di enzalutamide ottenuta quando enzalutamide viene somministrata a un ambiente di uso. In aggiunta, tali polimeri anfifilici interagiscono con enzalutamide per impedire la precipitazione o la cristallizzazione dell'enzalutamide dalla soluzione nonostante la sua concentrazione sia sostanzialmente al di sopra della sua concentrazione di equilibrio. In alcune forme di realizzazione, quando le composizioni sono dispersioni amorfe solide di enzalutamide e il polimero potenziante concentrazione, le composizioni forniscono una concentrazione di farmaco notevolmente potenziata, in particolare quando le dispersioni sono sostanzialmente omogenee. La concentrazione massima di farmaco può essere 5 volte e spesso più di 10 volte la concentrazione di equilibrio dell'enzalutamide cristallina. Tali concentrazioni di enzalutamide potenziate a loro volta portano a biodisponibilità relativa sostanzialmente potenziata per enzalutamide.

[54] Una classe di polimeri comprende polimeri non cellulosici neutri, inclusi, ma non limitati a, polimeri vinilici e copolimeri aventi sostituenti di idrossil, alchilacilossi e ciclicammido polivinil alcoli che hanno almeno una porzione delle loro unità ripetitive nella forma non idrolizzata (vinil acetato); copolimeri di polivinil acetato di alcol polivinilico; polivinil pirrolidone; polivinilpirrolidone vinil acetato; e copolimeri di alcol polivinilico polietilenico.

[55] Un'altra classe di polimeri comprende polimeri non cellulosici ionizzabili, inclusi, ma non limitati a, polimeri vinilici funzionalizzati con acido carbossilico, come i polimetacrilati funzionalizzati con acido carbossilico e poliacrilati funzionalizzati con acido carbossilico come EUDRAGITS® prodotto da Rohm Tech Inc., di Maiden, Mass.; poliacrilati e

polimetacrilati funzionalizzati con ammine; proteine; e amidi funzionalizzati con acido carbossilico come amido glicolato.

[56] Polimeri non cellulosici che sono anfifilici sono copolimeri di un monomero relativamente idrofilo e relativamente idrofobo. Esempi includono copolimeri di acrilato e metacrilato. Gradi commerciali di tali copolimeri includono EUDRAGITS®, che sono copolimeri di metacrilati e acrilati; e copolimeri a innesto di glicole polietilenico, polivinilcaprolattame, e polivinilacetato, una versione disponibile in commercio di un copolimero a innesto noto come SOLUPLUS®.

[57] Altri polimeri comprendono polimeri cellulosici ionizzabili e neutri con almeno un sostituente legato a estere e/o etere, in cui il polimero ha un grado di sostituzione di almeno 0,1 per ciascun sostituente. Nella nomenclatura polimerica usata nel presente documento, sostituenti legati a etere sono indicati prima di "cellulosa" come porzione funzionale attaccata al gruppo etere; ad esempio, "cellulosa di acido etilbenzoico" ha sostituenti di acido etossibenzoico. Analogamente, sostituenti legati a estere sono indicati dopo "cellulosa" come carbossilato; ad esempio, "cellulosa ftalato" ha un acido carbossilico di ciascun estere di porzione funzionale ftalato legato al polimero e l'altro acido carbossilico non reagito.

[58] Come usato nel presente documento, un nome polimerico come "cellulosa acetato ftalato" (CAP) si riferisce a qualsiasi della famiglia di polimeri cellulosici che hanno gruppi acetato e ftalato attaccati mediante legami estere a una frazione significativa dei gruppi idrossile del polimero cellulosico. Generalmente, il grado di sostituzione di ciascun gruppo sostituente può variare da 0,1 a 2,9 purché siano soddisfatti gli altri criteri del polimero. "Grado di sostituzione" si riferisce al numero medio dei tre idrossili per unità ripetitiva saccaridica sulla catena di cellulosa che sono stati sostituiti. Ad esempio, se tutti gli idrossili sulla catena di cellulosa sono stati sostituiti con ftalato, il grado di sostituzione con ftalato è 3. In ciascun tipo di famiglia di polimeri sono altresì inclusi polimeri cellulosici che hanno

ulteriori sostituenti aggiunti in quantità relativamente piccole che non alterano sostanzialmente le prestazioni del polimero.

[59] Le sostanze cellulosiche anfifiliche possono essere preparate sostituendo la cellulosa a qualsiasi o tutti i 3 sostituenti idrossile presenti su ciascuna unità ripetitiva saccaridica con almeno un sostituito relativamente idrofobo. Sostituenti idrofobi possono essere essenzialmente qualsiasi sostituito che, se sostituito a un livello o grado di sostituzione abbastanza elevato, può rendere il polimero cellulosico essenzialmente acquoso insolubile. Le regioni idrofile del polimero possono essere quelle porzioni che sono relativamente non sostituite, poiché gli idrossili non sostituiti sono essi stessi relativamente idrofili, o quelle regioni che sono sostituite con sostituenti idrofili. Esempi di sostituenti idrofobi includono gruppi alchile legati a etere come metile, etile, propile, butile, ecc.; o gruppi alchile legati a estere come acetato, propionato, butirato, ecc.; e gruppi arile legati a etere e/o estere come fenile, benzoato o fenilato. Gruppi idrofili includono gruppi non ionizzabili legati a etere o estere come sostituenti di idrossi alchile, idrossietile, idrossipropile e gruppi di alchil etere come etossietossi o metossietossi. In alcune forme di realizzazione, sostituenti idrofili sono quelli che sono gruppi ionizzabili legati a etere o estere come acidi carbossilici, acidi tiocarbossilici, gruppi fenossi sostituiti, ammine, fosfati o solfonati.

[60] Una classe di polimeri cellulosici comprende polimeri neutri, il che significa che i polimeri sono sostanzialmente non ionizzabili in soluzione acquosa. Tali polimeri contengono sostituenti non ionizzabili, che possono essere legati a etere o legati a estere. Sostituenti non ionizzabili legati a etere esemplificativi includono: gruppi alchile, come metile, etile, propile, butile, ecc.; gruppi idrossi alchile come idrossimetile, idrossietile, idrossipropile, ecc.; e gruppi arile come fenile. Gruppi non ionizzabili legati a estere esemplificativi includono: gruppi alchile, come acetato, propionato, butirato, ecc.; e gruppi arile come fenilato. Tuttavia, quando sono inclusi gruppi arile, il polimero può dover includere una quantità sufficiente di



un sostituente idrofilo in modo tale che il polimero abbia almeno una certa solubilità in acqua a qualsiasi pH fisiologicamente rilevante da 1 a 8.

[61] Polimeri non ionizzabili esemplificativi che possono essere usati come polimero includono:

idrossipropil metil cellulosa acetato, idrossipropil metil cellulosa,
idrossipropil cellulosa, metil cellulosa, idrossietil metil cellulosa,
idrossietil cellulosa acetato, e idrossietil etil cellulosa.

[62] In alcune forme di realizzazione, i polimeri cellulosici neutri sono quelli anfifilici. Polimeri esemplificativi includono idrossipropil metil cellulosa e idrossipropil cellulosa acetato, dove unità ripetitive cellulosiche che hanno numeri relativamente elevati di sostituenti metile o acetato rispetto ai sostituenti idrossile o idrossipropile non sostituiti costituiscono regioni idrofobe rispetto ad altre unità ripetitive sul polimero.

[63] In alcune forme di realizzazione, i polimeri cellulosici comprendono polimeri che sono almeno parzialmente ionizzabili a pH fisiologicamente rilevante e includono almeno un sostituente ionizzabile, che può essere legato a etere o legato a estere. Sostituenti ionizzabili legati a etere esemplificativi includono: acidi carbossilici, come acido acetico, acido propionico, acido benzoico, acido salicilico, acidi alcossibenzoici come acido etossibenzoico o acido propossibenzoico, i vari isomeri di acido alcossiftalico come acido etossiftalico e acido etossiisofalico, i vari isomeri di acido alcossinicotinico come acido etossinicotinico, e i vari isomeri di acido picolinico come acido etossipicolinico, ecc.; acidi tiocarbossilici, come acido tioacetico; gruppi fenossi sostituiti, come idrossifenossi, ecc.; ammine, come amminoetossi, dietilamminoetossi, trimetilamminoetossi, ecc.; fosfati, come fosfato etossi; e solfonati, come solfonato etossi. Sostituenti ionizzabili legati a estere esemplificativi includono: acidi carbossilici, come succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimellitato, e i vari isomeri di acido piridindicarbossilico, ecc.; acidi tiocarbossilici, come

tiosuccinato; gruppi fenossi sostituiti, come acido ammino salicilico; ammine, come aminoacidi naturali o sintetici, come alanina o fenilalanina; fosfati, come acetil fosfato; e solfonati, come acetil solfonato. Affinché i polimeri sostituiti con sostanze aromatiche abbiano altresì la solubilità acquosa richiesta, è altresì desiderabile che gruppi idrofili sufficienti come gruppi funzionali idrossipropile o acido carbossilico siano attaccati al polimero per rendere il polimero solubile in acqua almeno a valori di pH dove qualsiasi gruppo ionizzabile è ionizzato. In alcuni casi, il gruppo aromatico può essere esso stesso ionizzabile, come sostituenti ftalato o trimellitato.

[64] Polimeri cellulosici esemplificativi che sono almeno parzialmente ionizzati a pH fisiologicamente rilevanti includono: idrossipropil metil cellulosa acetato succinato, idrossipropil metil cellulosa succinato, idrossipropil cellulosa acetato succinato, idrossietil metil cellulosa succinato, idrossietil cellulosa acetato succinato, idrossipropil metil cellulosa ftalato, idrossietil metil cellulosa acetato succinato, idrossietil metil cellulosa acetato ftalato, idrossietil metil cellulosa acetato succinato, idrossietil metil cellulosa acetato ftalato, etil cellulosa acetato ftalato, idrossipropil cellulosa acetato ftalato, idrossipropil metil cellulosa acetato ftalato, idrossipropil cellulosa acetato ftalato succinato, idrossipropil metil cellulosa acetato succinato ftalato, idrossipropil metil cellulosa succinato ftalato, cellulosa propionato ftalato, idrossipropil cellulosa butirrato ftalato, acetato trimellitato di cellulosa, metil acetato trimellitato di cellulosa, etil acetato trimellitato di cellulosa, idrossipropil acetato trimellitato di cellulosa, idrossipropil metil acetato trimellitato di cellulosa, idrossipropil acetato trimellitato di cellulosa succinato, cellulosa propionato trimellitato, cellulosa butirrato trimellitato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, cellulosa acetato piridincarbossilato, cellulosa acetato di acido salicilico, cellulosa acetato di acido salicilico di idrossipropile, cellulosa acetato di acido etilbenzoico, cellulosa acetato di acido etilbenzoico di idrossipropile, cellulosa acetato di acido ftalico di etile, cellulosa acetato di acido nicotinico

F. Lippo Sant

di etile, e cellulosa acetato di acido picolinico di etile. Solo composizioni, che contengono idrossipropil metilcellulosa acetato succinato come polimero potenziante concentrazione, sono secondo l'invenzione rivendicata.

[65] Un sottoinsieme particolarmente desiderabile di polimeri ionizzabili celluloseici è quello che possiede sia un sostituente aromatico funzionale di acido carbossilico sia un sostituente alchilato e quindi sono anfifilici. Polimeri esemplificativi includono cellulosa acetato ftalato (CAP), metil cellulosa acetato ftalato, etil cellulosa acetato ftalato, idrossipropil cellulosa acetato ftalato, idrossipropil metil cellulosa ftalato (HPMCP), idrossipropil metil cellulosa acetato ftalato (HPMCAP), idrossipropil cellulosa acetato ftalato succinato, cellulosa propionato ftalato, idrossipropil cellulosa butirrato ftalato, acetato trimellitato di cellulosa, metil acetato trimellitato di cellulosa, etil acetato trimellitato di cellulosa, idrossipropil acetato trimellitato di cellulosa, idrossipropil metil acetato trimellitato di cellulosa, idrossipropil acetato trimellitato di cellulosa succinato, cellulosa propionato trimellitato, cellulosa butirrato trimellitato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, cellulosa acetato piridindicarbossilato, cellulosa acetato di acido salicilico, cellulosa acetato di acido salicilico di idrossipropile, cellulosa acetato di acido etilbenzoico, cellulosa acetato di acido etilbenzoico di idrossipropile, cellulosa acetato di acido ftalico di etile, cellulosa acetato di acido nicotinico di etile, e cellulosa acetato di acido picolinico di etile.

[66] In alcune forme di realizzazione, i polimeri ionizzabili celluloseici sono quelli che possiedono un sostituente carbossilato non aromatico. Polimeri esemplificativi includono idrossipropil metil cellulosa acetato succinato, idrossipropil metil cellulosa succinato, idrossipropil cellulosa acetato succinato, idrossietil metil cellulosa acetato succinato, idrossietil metil cellulosa succinato, e idrossietil cellulosa acetato succinato.

[67] Sebbene, come elencato sopra, un'ampia gamma di polimeri possa essere usata per formare dispersioni di enzalutamide, gli inventori hanno riscontrato che polimeri



relativamente idrofobi hanno mostrato le migliori prestazioni come dimostrato da valori di dissoluzione *in vitro* di MDC e AUC₉₀ elevati. In particolare, i polimeri cellulosici che sono insolubili in acqua nel loro stato non ionizzato ma sono solubili in acqua nel loro stato ionizzato funzionano particolarmente bene. Una particolare sottoclasse di tali polimeri sono i cosiddetti polimeri "enterici" che includono, per esempio, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS) e alcuni gradi di idrossipropil metil cellulosa acetato ftalato (HPMCAP) e acetato trimellitato di cellulosa (CAT). Le dispersioni formate da tali polimeri mostrano generalmente miglioramenti molto grandi nella concentrazione massima di farmaco ottenuta nei test di dissoluzione rispetto a quella per un controllo di farmaco cristallino.

[68] In alcune forme di realizzazione, polimeri potenzianti concentrazione per l'uso in dispersioni con enzalutamide sono idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), idrossipropilmetilcellulosafalato (HPMCP), polivinilpirrolidonevinilacetato (PVP-VA), copolimeri di acido metacrilico e metilmetacrilato (rapporto approssimativo 1:1) disponibili come EUDRAGIT L-100®, e copolimeri di innesto di glicole polietilenico, polivinilcaprolattame, e polivinilacetato, una versione disponibile in commercio di un copolimero a innesto è nota come SOLUPLUS®. Solo composizioni, che contengono idrossipropil metilcellulosa acetato succinato come polimero potenziante concentrazione, sono secondo l'invenzione rivendicata.

[69] In alcune forme di realizzazione, la dispersione di enzalutamide/polimero, indipendentemente dal metodo di preparazione, può contenere uno o più materiali formanti microfase lipofili, comprendenti tensioattivi e materiali formanti mesofase lipidici, o loro miscele. Esempi di materiali formanti microfase lipofili sono idrocarburi solfonati e loro sali, come diottilsodiosolfocuccinato e sodio laurilsolfato; esteri di acidi grassi di poliossietilen sorbitano, come polisorbato-80 e polisorbato-20; poliossietilen alchil eteri; olio di ricino di poliossietilene; olio di ricino idrogenato di poliossietilene (-40 o - 60); tocoferil glicole

polietilenico 1000 succinato; gliceril glicole polietilenico-8 caprilato/caprato; poliossietilene-32 gliceril laurato; esteri di acidi grassi di poliossietilene; copolimeri a blocchi di poliossietilene-poliossipropilene; gliceridi poliglicolizzati; acidi grassi a catena lunga come acidi palmitici e stearici e oleici e ricinoleici; mono-, di- e tri-gliceridi saturi e insaturi a catena media e a catena lunga e loro miscele; oli di cocco frazionati; mono- e di-gliceridi di acidi caprico e caprilico; sali biliari come taurocolato di sodio; e fosfolipidi come lecitina d'uovo, lecitina di soia, 1,2-diacil-sn-glicerofosforilcoline come 1-palmitoil-2-oleil- sn-glicerofosforilcolina, dipalmitoil- sn-glicerofosforilcolina, distearoil- sn-glicerofosforilcolina, e 1-palmitoil-2-stearoil- sn-glicerofosforilcolina.

[70] In alcune forme di realizzazione, la dispersione enzalutamide/polimero contiene meno del 30% in peso di materiali formanti microfase lipofili. In alcune forme di realizzazione, la dispersione enzalutamide/polimero contiene meno del 20% in peso di materiali formanti microfase lipofili. In alcune forme di realizzazione, la dispersione enzalutamide/polimero contiene meno del 10% in peso di materiali formanti microfase lipofili. In alcune forme di realizzazione, la dispersione enzalutamide/polimero contiene meno del 5% in peso di materiali formanti microfase lipofili.

[71] Per ottenere le migliori prestazioni, in particolare dopo conservazione per lunghi periodi prima dell'uso, si preferisce che l'enzalutamide rimanga, per quanto possibile, nello stato amorfo. Gli inventori hanno riscontrato che questo si ottiene al meglio quando la temperatura di transizione vetrosa, T_g , della dispersione amorfa solida è sostanzialmente al di sopra della temperatura di conservazione della composizione. In particolare, è preferibile che la T_g dello stato amorfo della dispersione sia almeno 40 °C. In alcune forme di realizzazione, la T_g dello stato amorfo della dispersione è almeno 60 °C. Per ottenere una T_g elevata per una dispersione enzalutamide/polimero, è desiderabile che il polimero abbia una T_g elevata.

Polimeri potenzianti concentrazione di T_g elevata esemplificativi sono HPMCAS, HPMCP,

CAP, CAT.

[72] Il polimero non è particolarmente limitato, purché enzalutamide possa essere trasportata come dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, il polimero non è particolarmente limitato, purché enzalutamide possa essere in uno stato amorfo. Esempi del polimero includono polivinil pirrolidone (PVP), polietilenossido (PEO), poli(vinil pirrolidone-covinil acetato), polimetacrilati, poliossietilen alchil eteri, oli di ricino poliossietilenici, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattiglicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, solfato di condroitina, eparina, fucoidano, polisolfato di pentosano, spirulano, idrossipropil metilcellulosa (HPMC), idrossipropil cellulosa (HPC), carbossimetil etilcellulosa (CMEC), idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS), cellulosa acetato ftalato (CAP), acetato trimellitato di cellulosa (CAT), etil cellulosa, cellulosa acetato, acetato butirato di cellulosa, derivati di polimero di destrano, e forme farmaceuticamente accettabili, derivati. In alcune forme di realizzazione, il polimero è idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS). In alcune forme di realizzazione, i polimeri sono idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS) e/o idrossipropil metil cellulosa (HPMC). Questi polimeri possono essere aggiunti da soli o come loro miscele. Tuttavia, solo composizioni contenenti idrossipropil metilcellulosa acetato succinato sono secondo l'invenzione rivendicata.

In alcune forme di realizzazione. idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS) è idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato di grado M (HPMCAS-M). Esempi di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato di grado M includono HPMCAS-MG (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

Preparazione delle composizioni

[73] Dispersioni di enzalutamide e polimero potenziante concentrazione possono essere realizzate secondo qualsiasi processo noto che determina almeno una porzione principale

(almeno 60%) dell'enzalutamide che è nello stato amorfo. Processi meccanici esemplificativi includono follatura ed estrusione con fusione a caldo; i processi di fusione includono fusione ad alta temperatura, fusione modificata con solvente e processi di fusione-congelamento; e i processi con solvente includono precipitazione con non solvente, rivestimento a spruzzo ed essiccazione a spruzzo. Sebbene le dispersioni possano essere realizzate mediante qualsiasi di questi processi, le dispersioni hanno generalmente la loro biodisponibilità e stabilità massime quando l'enzalutamide è dispersa nel polimero in modo tale che sia sostanzialmente amorfa e sostanzialmente distribuita in modo omogeneo in tutto il polimero.

[74] Metodi particolarmente efficaci per formare dispersioni amorfe solide di enzalutamide e polimeri potenzianti concentrazione sono trattamento di solventi ed estrusione con fusione a caldo.

[75] In generale, all'aumentare del grado di omogeneità della dispersione, aumenta anche il potenziamento della concentrazione acquosa di enzalutamide e della biodisponibilità relativa. Date biodisponibilità e solubilità in acqua basse di enzalutamide cristallina, è altamente preferito che le dispersioni siano il più omogenee possibile. Pertanto, sono massimamente preferite dispersioni aventi una singola temperatura di transizione vetrosa, che indica un elevato grado di omogeneità.

[76] In alcune forme di realizzazione, dispersioni sostanzialmente amorfe e sostanzialmente omogenee sono realizzate mediante qualsiasi dei metodi descritti sopra. In alcune forme di realizzazione, le dispersioni sono formate mediante "trattamento con solvente", in cui enzalutamide e un polimero sono dissolti in un solvente comune. "Comune" significa qui che il solvente, che può essere una miscela di composti, dissolverà simultaneamente il farmaco e il/i polimero/i. Dopo che sia l'enzalutamide che il polimero sono stati dissolti, il solvente viene rapidamente rimosso mediante evaporazione o miscelazione con un non solvente. Processi esemplificativi sono essiccazione a spruzzo, rivestimento a spruzzo (rivestimento in

bassina, rivestimento a letto fluidizzato, ecc.) e precipitazione mediante miscelazione rapida del polimero e della soluzione di farmaco con CO₂, acqua, o qualche altro non solvente. In alcune forme di realizzazione, la rimozione del solvente determina una dispersione solida che è sostanzialmente omogenea. Come descritto precedentemente, in tali dispersioni sostanzialmente omogenee, l'enzalutamide è dispersa il più omogeneamente possibile in tutto il polimero e può essere considerata come una soluzione solida di enzalutamide nel/nei polimero/i. Quando la dispersione risultante costituisce una soluzione solida di enzalutamide in polimero, la dispersione può essere termodinamicamente stabile, il che significa che la concentrazione di enzalutamide nel polimero è pari o inferiore al suo valore di equilibrio. In alternativa, la composizione può essere una soluzione solida supersatura in cui la concentrazione di enzalutamide nel/nei polimero/i di dispersione è superiore al suo valore di equilibrio.

[77] Il solvente può essere rimosso attraverso il processo di essiccazione a spruzzo. Il termine essiccazione a spruzzo è usato convenzionalmente e ampiamente si riferisce a processi che comportano la rottura di miscele liquide in piccole goccioline (atomizzazione) e la rimozione rapida di solvente dalla miscela in un contenitore (apparecchio di essiccazione a spruzzo) dove vi è una forte forza motrice per l'evaporazione di solvente dalle goccioline. La forte forza motrice per evaporazione di solvente è generalmente fornita mantenendo la pressione parziale di solvente nell'apparecchio di essiccazione a spruzzo ben al di sotto della pressione di vapore del solvente alla temperatura delle goccioline di essiccazione. Ciò è realizzato mediante (1) mantenimento della pressione nell'apparecchio di essiccazione a spruzzo a un vuoto parziale (ad esempio, da 0,01 a 0,50 atm); (2) miscelare le goccioline di liquido con un gas di essiccazione caldo; o (3) entrambi. In aggiunta, almeno una porzione del calore richiesto per l'evaporazione del solvente può essere fornita riscaldando la soluzione spray.

[78] Solventi adatti per l'essiccazione a spruzzo possono essere qualsiasi composto organico

in cui enzalutamide e polimero sono reciprocamente solubili. In alcune forme di realizzazione, il solvente è altresì volatile con un punto di ebollizione di 150 °C o inferiore. 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 un passaggio di trattamento come essiccazione con vassoi dopo il processo di essiccazione a spruzzo o rivestimento a spruzzo. I solventi includono alcoli come metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo, e butanolo; chetoni come acetone, metil etil chetone e metil iso-butil chetone; esteri come etil acetato e propilacetato; e vari altri solventi come acetonitrile, metilen cloruro, toluene, e 1,1,1-tricloroetano. Possono altresì essere utilizzati solventi a volatilità inferiore come dimetil acetammide o dimetilsolfossido. Possono altresì essere utilizzate miscele di solventi, come metanolo al 50% e acetone al 50%, così come miscele con acqua purché il polimero e l'enzalutamide siano sufficientemente solubili da rendere praticabile il processo di essiccazione a spruzzo. In generale, a causa della natura idrofoba di enzalutamide, sono stati usati solventi non acquosi. Solventi non acquosi comprendono meno di circa 10% in peso di acqua; in alcune forme di realizzazione, meno dell'1% in peso di acqua.

[79] In alcune forme di realizzazione, i solventi per l'essiccazione a spruzzo di soluzioni di enzalutamide/polimero sono acetone, etanolo, metanolo, loro miscele e miscele con acqua.

[80] In generale, la temperatura e la portata del gas di essiccazione sono scelte in modo tale che le goccioline di polimero/soluzione di farmaco siano sufficientemente asciutte nel momento in cui raggiungono la parete dell'apparecchio da essere essenzialmente solide, e in modo che formino una polvere fine e non si attacchino alla parete dell'apparecchio. La durata effettiva del tempo per raggiungere questo livello di essiccazione dipende dalla dimensione delle goccioline. Le dimensioni delle goccioline variano generalmente da 1 µm a 500 µm di diametro, con da 5 a 100 µm essendo più tipici. Il grande rapporto superficie-volume delle

goccioline e la grande forza motrice per l'evaporazione del solvente porta a tempi di essiccazione effettivi di pochi secondi o meno, e più tipicamente inferiori a 0,1 secondi. Questa essiccazione rapida è spesso fondamentale per le particelle che mantengono una dispersione uniforme e omogenea anziché separarsi in fasi ricche di farmaci e ricche di polimeri. Come sopra, per ottenere grandi potenziamenti di concentrazione e biodisponibilità è spesso necessario ottenere una dispersione il più omogenea possibile. I tempi di solidificazione dovrebbero essere inferiori a 100 secondi. In alcune forme di realizzazione, il tempo di solidificazione è inferiore a pochi secondi. In alcune forme di realizzazione, il tempo di solidificazione è inferiore a 1 secondo. In generale, per ottenere questa rapida solidificazione della soluzione di enzalutamide/polimero, la dimensione delle goccioline formate durante il processo di essiccazione a spruzzo è inferiore a circa 100 µm di diametro. Le particelle solide risultanti così formate sono generalmente inferiori a circa 100 µm di diametro.

[81] Dopo la solidificazione, la polvere solida tipicamente rimane nella camera di essiccazione a spruzzo per circa da 5 a 60 secondi, facendo evaporare ulteriormente il solvente dalla polvere solida. Il contenuto di solvente finale della dispersione solida quando esce dall'essiccatore dovrebbe essere basso, poiché ciò riduce la mobilità di molecole di enzalutamide nella dispersione, migliorando in tal modo la sua stabilità. In generale, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccazione a spruzzo dovrebbe essere inferiore al 10% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccazione a spruzzo è inferiore al 2% in peso. In alcuni casi, può essere preferibile spruzzare un solvente o una soluzione di un polimero o altro eccipiente nella camera di essiccazione a spruzzo per formare granuli, purché la dispersione non sia influenzata negativamente.

[82] I processi di essiccazione a spruzzo e le apparecchiature di essiccazione a spruzzo sono

descritti generalmente in Perry's Chemical Engineers' Handbook, Sesta edizione (R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney, eds.) McGraw-Hill Book Co. 1984, pagine da 20 54 a 20 57. Ulteriori dettagli sui processi e sulle apparecchiature di essiccazione a spruzzo sono revisionati da Marshall "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

[83] L'apparecchiatura di essiccazione a spruzzo usata negli Esempi di seguito era:

[84] Mini essiccatore a spruzzo. Questo essiccatore a spruzzo da banco è un atomizzatore nel cappuccio superiore di un tubo di acciaio inossidabile di 10 cm di diametro orientato verticalmente. L'atomizzatore era un ugello a due fluidi (cappuccio di fluido Spraying Systems Co. 1650 e cappuccio di aria 64). Gas di atomizzazione (azoto) è stato erogato all'ugello a 100 °C a una portata di 15 gm/min, e la soluzione di spruzzatura è stata erogata all'ugello a temperatura ambiente e a una portata di 1,0 gm/min usando una pompa a siringa (Harvard Apparatus, Syringe Infusion Pump. La carta filtrante attaccata a uno schermo di supporto è stata serrata all'estremità inferiore del tubo per raccogliere il materiale essiccato a spruzzo solido e consentire all'azoto e al solvente fatto evaporare di fuoriuscire.

[85] Essiccatore a spruzzo Bend Laboratory (BLD). Il BLD è un essiccatore a spruzzo su misura prodotto presso Bend Research, Inc. La soluzione spray viene erogata a un atomizzatore situato nella camera di essiccazione a spruzzo. La camera è costituita da tre sezioni: una sezione di sommità, una sezione laterale dritta e una sezione di cono. La sezione superiore contiene una piastra forata per creare un flusso di parallelo organizzato di gas di essiccazione e la soluzione di spruzzatura atomizzata all'interno della camera di essiccazione. Il gas di essiccazione entra nella sezione superiore attraverso l'ingresso di gas di essiccazione e passa attraverso la piastra forata. Il gas di essiccazione entra quindi nella sezione laterale dritta della camera di essiccazione a spruzzo. L'atomizzatore sporge leggermente dalla piastra forata. La soluzione spray viene spruzzata nella sezione laterale dritta della camera di



essiccazione a spruzzo. La portata del gas di essiccazione e della soluzione di spruzzatura sono selezionate in modo tale che la soluzione di spruzzatura atomizzata formi particelle solide, che sono raccolte nella sezione a cono della camera di essiccazione a spruzzo. Le particelle essiccate a spruzzo, il solvente fatto evaporare e il gas di essiccazione vengono rimossi dalla camera di essiccazione a spruzzo attraverso una porta di uscita e inviati a un separatore a ciclone dove le particelle essiccate a spruzzo vengono raccolte. Il solvente fatto evaporare e il gas di essiccazione vengono quindi inviati a un filtro per la rimozione di eventuali particelle rimanenti prima dello scarico.

[86] Essiccatore a spruzzo PSD-1. Questo apparecchio di essiccazione a spruzzo è un essiccatore a spruzzo portatile di tipo XP con un recipiente di processo di alimentazione di liquido modello n. PSD-1 (Niro A/S, Soeborg, Danimarca). Il PSD-1 è dotato di un ugello di pressione. Gas di essiccazione riscaldato (azoto, tipicamente a 100 °C) viene erogato alla camera di essiccazione attraverso un condotto di ingresso e un disperdente di gas DPH (Niro) che circonda l'ugello. L'SDD risultante esce dalla camera con il gas di essiccazione e fa evaporare i solventi attraverso condotti di trasporto e in un ciclone. Alla sommità del ciclone vi è uno sfiato di scarico che ha permesso all'azoto e al solvente fatto evaporare di fuoriuscire. L'SDD viene raccolta in una cartuccia.

[87] In alcune forme di realizzazione, la formazione di dispersioni amorfe di enzalutamide/polimero è ottenuta usando estrusione con fusione a caldo. Le miscele in polvere di enzalutamide e polimero potenziante concentrazione sono riscaldate e fatte passare attraverso un estrusore come un estrusore MP&R da 7,5 mm, che è in grado di raggiungere 210 °C ed è dotato di una filiera cilindrica da 1/8 pollici. Dopo che la massa di enzalutamide/polimero estruso esce dall'estrusore, viene follata. In alcune forme di realizzazione, allo scopo di potenziare C_{max} e AUC_{90} *in vitro* in un test di dissoluzione di enzalutamide, una dispersione enzalutamide/polimero ha una granulometria media inferiore a

150 µm. In alcune forme di realizzazione, la granulometria media è inferiore a 50 µm. In alcune forme di realizzazione, polimeri potenzianti concentrazione per l'uso in dispersioni amorphe solide di enzalutamide/polimero estruse a caldo sono idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS) e polivinilpirrolidonevinilacetato (PVP-VA).

[88] La quantità di polimero potenziante concentrazione rispetto alla quantità di enzalutamide presente nelle dispersioni può variare ampiamente. La composizione di dispersioni di enzalutamide/polimero è espressa, ad esempio, come 25%A:HPMCAS-M, dove 25%A significa "25% attivo" e la dispersione contiene 25% (in peso) di enzalutamide e 75% (in peso) di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato di grado M. Nelle dispersioni di enzalutamide descritte nel presente documento, il contenuto di enzalutamide è generalmente maggiore del 20% A; in alcune forme di realizzazione, dal 25% A al 75% A; in alcune forme di realizzazione, dal 50%A al 70%A. Per un polimero potenziante concentrazione specifico, il rapporto enzalutamide/polimero che produce risultati ottimali è meglio determinato in test di dissoluzione *in vitro* e/o test di biodisponibilità *in vivo*.

[89] Il rapporto tra il polimero e l'enzalutamide non è particolarmente limitato, purché l'enzalutamide possa essere formata dalla dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra polimero ed enzalutamide non è particolarmente limitato, purché enzalutamide possa essere uno stato amorfo. Il rapporto del polimero è specificamente da 0,5 a 7 parti in peso in alcune forme di realizzazione, da 0,5 a 3 parti in peso in alcune forme di realizzazione, da 1 a 3 parti in peso in alcune forme di realizzazione, da 2 a 3 parti in peso in alcune forme di realizzazione, da 3 a 5 parti in peso in alcune forme di realizzazione, e 5 parti in peso in alcune forme di realizzazione, rispetto a 1 parte in peso di enzalutamide.

[90] Inoltre, la quantità di polimero potenziante concentrazione che può essere usata in una forma farmaceutica è spesso limitata dai requisiti di massa totale della forma farmaceutica. Ad esempio, quando si desidera un dosaggio orale per un essere umano, a bassi rapporti di

enzalutamide-polimero la massa totale di farmaco e polimero può essere inaccettabilmente grande per l'erogazione della dose desiderata in una singola compressa o capsula. Pertanto, è spesso necessario usare rapporti di enzalutamide-polimero che sono meno ottimali in forme farmaceutiche specifiche per fornire una dose di enzalutamide sufficiente in una forma farmaceutica che è abbastanza piccola da essere facilmente ingerita da un essere umano.

[91] Le dispersioni amorfe solide aventi particelle fini, come meno di 50 μm di diametro particellare medio, possono avere scarse caratteristiche di flusso. La scorrevolezza scarsa di una dispersione amorfa solida può portare a difficoltà di manipolazione e compressione della dispersione amorfa solida. Ad esempio, una scorrevolezza scarsa della dispersione amorfa solida può portare a un flusso incoerente attraverso l'apparecchiatura di trattamento e/o un riempimento incoerente o incompleto di stampi per capsule o compresse, il che può portare all'erogazione di dosaggi incoerenti.

[92] Oltre alla granulometria, le caratteristiche di flusso della dispersione amorfa solida possono altresì dipendere dal volume specifico in massa della dispersione amorfa solida. Il volume specifico in massa di una polvere è l'inverso della densità apparente di una polvere e può essere misurato come il volume occupato da una massa unitaria della polvere, come in centimetri cubici per grammo, quando la polvere viene versata in un contenitore, come un cilindro graduato. In generale, minore è il volume specifico in massa di una polvere, migliore è la scorrevolezza delle particelle. Migliorare la scorrevolezza della dispersione amorfa solida può quindi essere più desiderabile per una dispersione amorfa solida avente un volume specifico in massa superiore. Ad esempio, in alcuni metodi esemplificativi, la dispersione amorfa solida può avere un volume specifico in massa maggiore o uguale a 3 cc/g, maggiore o uguale a 5 cc/g, maggiore o uguale a 8 cc/g, da 3 a 5 cc/g, e/o da 3 a 8 cc/g.

[93] La miscelazione ad alto sforzo di taglio della dispersione amorfa solida e di un glidante può aumentare l'uniformità delle particelle miscelate, come produrre una miscela ordinata e/o

una miscela interattiva. Come usato nel presente documento, il termine "glidante" indica una sostanza che, quando aggiunta a una polvere, migliora la scorrevolezza della polvere, come riducendo l'attrito interparticellare. Glidanti esemplificativi includono ma non sono limitati a silici colloidali, biossido di silicio colloidale, silice pirogenica, CAB-O-SIL® M-5P, AEROSIL®, talco, amido, e silicati di magnesio alluminio.

[94] Una miscela della dispersione amorfa solida e del glidante usando miscelazione ad alto sforzo di taglio può avere scorrevolezza migliorata, come misurato mediante Indice di Carr, rispetto alla scorrevolezza della dispersione amorfa solida da sola. In generale, minore è l'indice di Carr, migliore è la scorrevolezza della sostanza. Come usato nel presente documento, il termine "Indice di Carr" indica un parametro adimensionale "C" usato per caratterizzare la scorrevolezza di una sostanza, come una polvere, dove $C = 1 - (B/T)$, B è la densità apparente della sostanza e T è la densità di compattazione della sostanza. L'Indice di Carr può essere espresso come percentuale, ad esempio, se $C = 0,5$, l'Indice di Carr può essere espresso come 50%. La densità apparente è uguale alla massa per volume (g/cc) di un campione prima di essere compattato e la densità di compattazione è uguale alla massa di un campione divisa per il volume del campione dopo che il campione è stato compattato per 2000 cicli in uno strumento di densità Vankel Tap.

[95] Una polvere avente un Indice di Carr inferiore può altresì essere più facile da comprimere in una compressa. In alcuni metodi esemplificativi, una miscela avente un indice di Carr superiore al 40%, ad esempio, può essere difficile da comprimere in una compressa. Ad esempio, una compressa formata da una miscela avente un Indice di Carr elevato può essere più predisposta a spaccarsi, rompersi o altrimenti non riuscire ad attaccarsi insieme o mantenere una forma di compressa dopo la compressione. L'aggiunta di un glidante alla dispersione amorfa solida con miscelazione ad alto sforzo di taglio può produrre una miscela avente un basso Indice di Carr, come inferiore al 40% e/o al 35%, che è adatta per la

compressione diretta. Ciò consente la compressione diretta della dispersione amorfa solida senza la necessità di includere un processo di granulazione intermedio per ridurre l'indice di Carr della miscela a un livello adatto.

[96] Un metodo esemplificativo per formare una forma farmaceutica comprende:

fornire una dispersione amorfa solida comprendente particelle in cui le particelle comprendono enzalutamide e un polimero, la dispersione amorfa solida avendo un diametro particellare medio inferiore a 50 μm ; formare una miscela ordinata miscelando ad alto sforzo di taglio una miscela comprendente la dispersione amorfa solida e un glidante in polvere, il glidante avendo un diametro particellare medio inferiore o uguale a un quinto del diametro particellare medio della dispersione amorfa solida dopo miscelazione ad alto sforzo di taglio; e formare la forma farmaceutica comprimendo almeno direttamente la miscela ordinata per formare una compressa e incapsulando la miscela ordinata per formare una capsula.

[97] Un altro metodo esemplificativo per preparare una forma farmaceutica comprende:

fornire una dispersione amorfa solida comprendente particelle in cui le particelle comprendono enzalutamide e un polimero, la dispersione amorfa solida avendo un diametro particellare medio inferiore a 50 μm ; formare una miscela ordinata comprendente la dispersione amorfa solida e un glidante usando miscelazione ad alto sforzo di taglio, la miscela ordinata avendo un Indice di Carr inferiore al 40%; e formare la forma farmaceutica comprimendo direttamente la miscela ordinata per formare una compressa o incapsulando la miscela ordinata per formare una capsula.

[98] Un altro metodo esemplificativo per formare una forma farmaceutica comprende:

fornire una dispersione amorfa solida comprendente particelle, le particelle comprendendo enzalutamide e un polimero, la dispersione amorfa solida avendo un diametro particellare medio inferiore a 50 μm ; formare una miscela comprendente la dispersione amorfa solida e un glidante in polvere usando miscelazione ad alto sforzo di taglio, la miscelazione ad alto sforzo

di taglio avendo un numero di Froude maggiore di 0,2; e formare la forma farmaceutica mediante almeno uno tra comprimere direttamente la miscela per formare una compressa e incapsulare la miscela per formare una capsula.

[99] Come usato nel presente documento, il termine "numero di Froude" indica un parametro adimensionale "Fr" usato per caratterizzare un processo di miscelazione, in modo tale che $Fr = V^2/gD_c$, dove V è la velocità caratteristica delle particelle in una camera di miscelazione, D_c è il diametro caratteristico della camera, e g è l'accelerazione dovuta alla gravità terrestre. Per un agitatore rotante, come una girante, la velocità caratteristica può essere definita come $V = \pi D_a N$, dove D_a è il diametro dell'agitatore e N è la velocità di rotazione dell'agitatore in giri per unità di tempo.

[100] Come usato nel presente documento, il termine "miscelazione ad alto sforzo di taglio" indica un processo di miscelazione di polveri caratterizzato da un numero di Froude entro un intervallo specificato, come maggiore di 0,01, maggiore di 0,1, maggiore di 0,2, maggiore di 0,5, maggiore di 1, maggiore di 10 e/o maggiore di 20, ad esempio. Laddove il numero di Froude non è specificato, il termine "miscelazione ad alto sforzo di taglio" indica un processo di miscelazione di polvere caratterizzato da un numero di Froude di almeno 1. Il termine "miscelazione ad alto sforzo di taglio" non include granulazione ad alto sforzo di taglio usando un liquido, o dissolvere o disperdere un solido in un liquido.

[101] Come usato nel presente documento, il termine "miscelazione a basso sforzo di taglio" indica un processo di miscelazione convenzionale che non è miscelazione ad alto sforzo di taglio.

[102] Come usato nel presente documento, il termine "miscela ordinata" indica una miscela di polveri avente un livello di uniformità che è maggiore di un livello ottenibile mediante miscelazione casuale.

[103] Come usato nel presente documento, il termine "miscela interattiva" indica una miscela



di una prima polvere avente una prima granulometria media e una seconda polvere avente una seconda granulometria media che è maggiore della prima granulometria media, in cui tutte, sostanzialmente tutte o almeno il 90% delle particelle della prima polvere interagiscono con e aderiscono ad almeno una della pluralità delle particelle della seconda polvere. In alcune forme di realizzazione, una miscela ordinata è altresì una miscela interattiva.

[104] Come usato nel presente documento, il termine "granulometria media" indica la D_{50} . Il termine D_{50} significa che il 50% in volume delle particelle ha un diametro che è inferiore a questo, e il 50% in volume delle particelle ha un diametro che è maggiore di questo. La granulometria media può essere misurata usando tecniche di dimensione particellare a diffrazione laser standard note nell'arte. Un esempio di uno strumento per misurare la granulometria delle polveri secche è il Mastersizer 2000, prodotto da Malvern Instruments Ltd (Worcestershire, Regno Unito). In alcune forme di realizzazione, il diametro particellare medio del glidante dopo miscelazione ad alto sforzo di taglio è inferiore a quello delle particelle di dispersione. Ciò può essere determinato mediante analisi con microscopia elettronica a scansione della miscela. Un confronto delle particelle di dispersione prima della miscelazione ad alto sforzo di taglio con il glidante e dopo miscelazione ad alto sforzo di taglio mostrerà piccole particelle di glidante sulle superfici delle particelle di dispersione.

Eccipienti e forme farmaceutiche

[105] Sebbene gli ingredienti chiave presenti nelle composizioni siano semplicemente l'enzalutamide da rilasciare e l'uno o più polimeri potenzianti concentrazione, l'inclusione di altri eccipienti nella composizione può essere utile. Questi eccipienti possono essere utilizzati con l'enzalutamide e la composizione polimerica al fine di formulare la composizione in compresse, capsule, sospensioni, polveri per sospensione, creme, cerotti transdermici, depositi e simili. La composizione di enzalutamide e polimero può essere aggiunta ad altri ingredienti di forma farmaceutica in essenzialmente qualsiasi modo che non alteri sostanzialmente

l'enzalutamide. Gli eccipienti possono essere miscelati fisicamente con la dispersione e/o inclusi all'interno della dispersione.

[106] La dispersione solida (enzalutamide amorfa) comprendente enzalutamide e il polimero è ulteriormente miscelato con uno o più additivi farmaceuticamente accettabili per preparare una composizione farmaceutica.

[107] Gli additivi non sono particolarmente limitati, purché siano farmaceuticamente accettabili. Esempi degli additivi includono una carica, un legante, un disintegrante, un acidificante, un agente effervescente, un dolcificante artificiale, un aromatizzante, un lubrificante, un agente colorante, un agente stabilizzante, un tampone, un antiossidante, un glidante, e simili.

[108] La carica può essere selezionata tra, ad esempio, mannitolo, lattosio, amido, amido di mais, idrogenofosfato di calcio idrato, carbonato di magnesio, carbonato di calcio, saccarosio purificato, glucosio e simili.

[109] Il legante può essere selezionato, ad esempio, tra idrossipropilmetil cellulosa, idrossipropil cellulosa, alcol polivinilico, metil cellulosa, gomma arabica, e simili.

[110] Il disintegrante può essere selezionato tra, ad esempio, amido di mais, amidi, cellulosa cristallina, calcio carmellosio, carmellosa sodica, croscarmellosa sodica, acido silicico anidro leggero, silicato di calcio, idrossipropil cellulosa a bassa sostituzione, amido parzialmente pregelatinizzato, carbossimetilamido sodico, polvere di agar, crospovidone, silicato di alluminio sintetico, esteri di acidi grassi di saccarosio, lattosio idrato, D-mannitolo, acido citrico anidro, e simili.

[111] L'acidificante può essere selezionato, ad esempio, tra acido citrico, acido tartarico, acido malico, e simili.

[112] L'agente effervescente può essere selezionato, ad esempio, tra bicarbonato di sodio e simili.



[113] Il dolcificante artificiale può essere selezionato, ad esempio, tra saccarina sodica, dipotassio glicirrinato, aspartame, stevia, taumatina, e simili.

[114] L'aroma può essere selezionato, ad esempio, tra limone, limone-lime, arancia, mentolo, e simili.

[115] Il lubrificante può essere selezionato, ad esempio, tra stearato di magnesio, stearato di calcio, esteri di acidi grassi di saccarosio, sodio stearil fumarato, glicole polietilenico, talco, acido stearico, e simili.

[116] L'agente colorante può essere selezionato, ad esempio, tra ossido ferrico giallo, ossido ferrico rosso, giallo alimentare n. 4, giallo alimentare n. 5, rosso alimentare n. 3, rosso alimentare n. 102, blu alimentare n. 3, e simili.

[117] Il tampone può essere selezionato, ad esempio, tra acido citrico, acido succinico, acido fumarico, acido tartarico, acido ascorbico, o loro sali; acido glutammico, glutammina, glicina, acido aspartico, alanina, arginina o loro sali; ossido di magnesio, ossido di zinco, idrossido di magnesio, acido fosforico, acido bórico, o loro sali; e simili.

[118] L'antiossidante può essere selezionato, ad esempio, tra acido ascorbico, dibutil idrossitoluene, propil gallato, e simili.

[119] Il glidante può essere selezionato, ad esempio, tra acido silicico anidro leggero, ossido di titanio, acido stearico, silice colloidale, biossido di silicio colloidale 20, silice pirogenica, CAB-O-SIL® M-5P, AEROSIL®, talco, amido e silicati di alluminio magnesio e simili.

[120] Questi additivi possono essere aggiunti da soli in una quantità appropriata, o come combinazione di due o più di essi in quantità appropriate.

[121] Una classe molto utile di eccipienti da aggiungere alla formulazione dopo la formazione della dispersione di enzalutamide/polimero comprende tensioattivi e agenti tensioattivi. Tensioattivi e agenti surfattanti sono idrocarburi solfonati e loro sali, come diottilsodiosolfocuccinato e sodio laurilsolfato; esteri di acidi grassi di poliossietilen

sorbitano, come polisorbato-80 e polisorbato-20; poliossietilen alchil eteri; olio di ricino di poliossietilene; olio di ricino idrogenato di poliossietilene (-40 o - 60); tocoferil glicole polietilenico 1000 succinato; gliceril glicole polietilenico-8 caprilato/caprato; poliossietilen-32 gliceril laurato; esteri di acidi grassi di poliossietilene; copolimeri a blocchi di poliossietilene-polioisopropilene; gliceridi poliglicolizzati; acidi grassi a catena lunga come acidi palmitici e stearici e oleici e ricinoleici; mono-, di- e tri-gliceridi saturi e insaturi a catena media e a catena lunga e loro miscele; oli di cocco frazionati; mono- e di-gliceridi di acidi caprico e caprilico; sali biliari come taurocolato di sodio; e fosfolipidi come lecitina d'uovo, lecitina di soia, 1,2-diacil-sn-glicerofosforilcoline come 1-palmitoil-2-oleil- sn-glicerofosforilcolina, dipalmitoil- sn-glicerofosforilcolina, distearoil- sn-glicerofosforilcolina, e 1-palmitoil-2-stearoil- sn-glicerofosforilcolina. Tali materiali possono essere impiegati vantaggiosamente per aumentare la velocità di dissoluzione facilitando la bagnatura, aumentando in tal modo la concentrazione massima dissolta, e altresì per inibire cristallizzazione o precipitazione del farmaco interagendo con il farmaco dissolto mediante meccanismi come complessazione, formazione di complessi di inclusione, formazione di micelle o adsorbimento sulla superficie di farmaco solido, cristallino o amorfo. Questi tensioattivi possono comprendere fino al 5% della composizione.

[122] L'aggiunta di modificatori di pH come acidi, basi o tamponi può altresì essere vantaggiosa, ritardando la dissoluzione della composizione (ad esempio, acidi come acido citrico o acido succinico quando il polimero potenziante concentrazione è anionico) o, in alternativa, potenziando la velocità di dissoluzione della composizione (ad esempio, basi come acetato di sodio o ammine quando il polimero è anionico).

[123] Materiali di matrice convenzionali, agenti complessanti, solubilizzanti, cariche, agenti disintegranti (disintegranti) o leganti possono altresì essere aggiunti come parte della composizione stessa o aggiunti mediante granulazione mediante mezzi umidi o meccanici o

altri. Questi materiali possono comprendere fino al 90% in peso della composizione.

[124] Esempi di materiali a matrice, cariche, o diluenti includono lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, difosfato di calcio e amido.

[125] Esempi di disintegranti includono sodio amido glicolato, alginato di sodio, carbossi metilcellulosa sodica, metilcellulosa e croscarmellosa sodica.

[126] Esempi di leganti includono metilcellulosa, cellulosa microcristallina, amido e gomme come gomma di guar e gomma adragante.

[127] Esempi di lubrificanti includono magnesio stearato e calcio stearato.

[128] Possono essere impiegati altri eccipienti convenzionali, inclusi quegli eccipienti ben noti nell'arte. Generalmente, eccipienti come pigmenti, lubrificanti, aromatizzanti e così via possono essere usati per scopi comuni e in quantità tipiche senza influenzare negativamente le proprietà delle composizioni. Questi eccipienti possono essere utilizzati al fine di formulare la composizione in compresse, capsule, sospensioni, polveri per sospensione, creme, cerotti transdermici, e simili.

[129] Le composizioni possono essere rilasciate mediante un'ampia varietà di vie, incluse, ma non limitate a, orale, nasale, rettale e polmonare. In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono erogate per via orale.

[130] Le composizioni farmaceutiche comprendenti la dispersione solida possono essere formulate in varie forme farmaceutiche, incluse compresse, polveri, granuli fini, granuli, sciroppi secchi, capsule e simili nonché la dispersione solida stessa. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica solida è in forma di compressa.

[131] Le composizioni divulgate nel presente documento possono altresì essere usate in un'ampia varietà di forme farmaceutiche per la somministrazione di enzalutamide. Forme farmaceutiche esemplificative sono polveri o granuli che possono essere assunti per via orale, secchi o ricostituiti mediante aggiunta di acqua o altri liquidi per formare una pasta, uno



slurry, una sospensione o una soluzione; compresse; capsule; multiparticolati; e pillole. Vari additivi possono essere miscelati, macinati o granulati con le composizioni divulgate nel presente documento per formare un materiale adatto alle forme farmaceutiche di cui sopra.

[132] Le composizioni possono essere formulate in varie forme in modo tale da essere erogate come una sospensione di particelle in un veicolo liquido. Tali sospensioni possono essere formulate come liquido o pasta al momento della fabbricazione, o possono essere formulate come polvere secca con un liquido, tipicamente acqua, aggiunto in un momento successivo ma prima della somministrazione orale. Tali polveri che sono costituite in una sospensione sono spesso chiamate bustine o formulazioni in polvere orale per costituzione (OPC). Tali forme farmaceutiche possono essere formulate e ricostituite mediante qualsiasi procedura nota. L'approccio più semplice è formulare la forma farmaceutica come polvere secca che viene ricostituita semplicemente aggiungendo acqua e agitando. Solo composizioni farmaceutiche solide sono secondo l'invenzione rivendicata.

[133] In alcune forme di realizzazione, le dispersioni di enzalutamide sono formulate per la conservazione a lungo termine nello stato secco poiché questo promuove la stabilità chimica e fisica dell'enzalutamide. Vari eccipienti e additivi sono combinati con le composizioni per formare la forma farmaceutica. Ad esempio, può essere desiderabile aggiungere alcuni o tutti i seguenti: conservanti come solfiti (un antiossidante), cloruro di benzalconio, metil parabene, propil parabene, alcol benzilico o benzoato di sodio; agenti di sospensione o addensanti come gomma di xantano, amido, gomma di guar, alginato di sodio, carbossimetilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, metilcellulosa, idrossipropil metilcellulosa, acido poliacrilico, gel di silice, silicato di alluminio, silicato di magnesio, o biossido di titanio; agenti o cariche antiagglomeranti come ossido di silicio, o lattosio; aromatizzanti come aromi naturali o artificiali; dolcificanti come zuccheri come saccarosio, lattosio, o sorbitolo nonché dolcificanti artificiali come aspartame o saccarina; tensioattivi o agenti umettanti come vari

gradi di polisorbato, docusato sodico o sodio lauril solfato; solubilizzanti come etanolo propilenglicole o glicole polietilenico; agenti coloranti come Rosso FD e C N. 3 o Blu FD e C N. 1; e tamponi o modificatori del pH come acidi carbossilici (inclusi acido citrico, acido ascorbico, acido lattico e acido succinico), vari sali di acidi carbossilici, amminoacidi come glicina o alanina, vari sali di fosfato, solfato e carbonato come fosfato trisodico, bicarbonato di sodio o bisolfato di potassio, e basi come ammino glucosio o trietanol ammina.

[134] In alcune forme di realizzazione, può essere aggiunto un polimero potenziante concentrazione aggiuntivo. Un polimero potenziante concentrazione aggiuntivo può agire come addensante o agente di sospensione in formulazioni che sono costituite da un liquido prima del dosaggio, e che possono fornire inibizione di precipitazione aggiuntiva per tutte le forme farmaceutiche dopo il dosaggio in un ambiente di uso acquoso.

[135] In alcuni casi, la forma farmaceutica complessiva o le particelle, i granuli o le biglie che costituiscono la forma farmaceutica possono avere prestazioni superiori se rivestite con un polimero enterico per prevenire o ritardare la dissoluzione fino a quando la forma farmaceutica lascia lo stomaco. Materiali di rivestimento enterici esemplificativi includono idrossipropil metil cellulosa acetato succinato, idrossipropil metil cellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, acetato trimellitato di cellulosa, polimetacrilati funzionalizzati con acido carbossilico, e poliacrilato funzionalizzato con acido carbossilico.

[136] Le composizioni possono essere somministrate in una forma farmaceutica a rilascio controllato. In una tale forma farmaceutica, la composizione dell'enzalutamide e del polimero è incorporata in un dispositivo con matrice polimerica erodibile. Con una matrice erodibile si intende una matrice erodibile in acqua o idroespansibile o solubile in acqua nel senso di essere erodibile o rigonfiabile o dissolvibile in acqua pura o richiedere la presenza di un acido o una base per ionizzare la matrice polimerica sufficientemente da causare erosione o dissoluzione. Quando messa a contatto con l'ambiente acquoso di uso, la matrice polimerica

erodibile imbibisce acqua e forma gel o "matrice" acquosi rigonfiati che intrappolano la dispersione di enzalutamide e polimero. La matrice acquosa rigonfiata gradualmente erode, si gonfia, si disintegra o si dissolve nell'ambiente di uso, controllando in tal modo il rilascio della dispersione nell'ambiente di uso.

[137] In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono somministrate da o incorporate in un dispositivo a matrice non erodibile.

[138] In alcune forme di realizzazione, le composizioni vengono erogate usando una forma farmaceutica a rilascio controllato osmotico rivestita. Questa forma farmaceutica ha due componenti: (a) il nucleo che contiene un agente osmotico e la dispersione di enzalutamide e polimero potenziante concentrazione; e (b) un rivestimento non dissolvente e non erodente che circonda il nucleo, il rivestimento controllando l'afflusso di acqua al nucleo da un ambiente di uso acquoso in modo da provocare il rilascio di farmaco mediante estrusione di parte o tutto il nucleo all'ambiente di uso. L'agente osmotico contenuto nel nucleo di questo dispositivo può essere un polimero idrofilo, osmogeno oppure osmagente idroespansibile. Il rivestimento è in alcune forme di realizzazione, polimerico, permeabile all'acqua, e ha almeno una porta di rilascio.

[139] In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono erogate mediante una forma di rilascio controllata con idrogel rivestito avente almeno due componenti: (a) un nucleo comprendente la dispersione e un idrogel, e (b) un rivestimento attraverso il quale la dispersione ha passaggio quando la forma farmaceutica è esposta a un ambiente di uso.

[140] In alcune forme di realizzazione, una miscela di farmaci viene erogata mediante una forma farmaceutica a rilascio controllato con idrogel rivestito avente almeno tre componenti: (a) una composizione contenente la dispersione, (b) una composizione idroespansibile in cui la composizione idroespansibile è in una regione separata all'interno di un nucleo formato dalla composizione contenente farmaco e dalla composizione idroespansibile, e (c) un



rivestimento attorno al nucleo che è permeabile all'acqua, insolubile in acqua, e ha almeno una porta di erogazione attraverso di esso. Durante l'uso, il nucleo imbibisce acqua attraverso il rivestimento, gonfia la composizione idroespansibile e aumenta la pressione all'interno del nucleo, e fluidifica la composizione contenente dispersione. Poiché il rivestimento rimane intatto, la composizione contenente dispersione viene estrusa dalla porta di erogazione in un ambiente di uso.

[141] In alcune forme di realizzazione, le composizioni possono essere somministrate come multiparticolati. I multiparticolati si riferiscono generalmente a forme farmaceutiche che comprendono una molteplicità di particelle che possono variare in dimensioni da circa 10 μm a circa 2 mm, più tipicamente da circa 100 μm a 1 mm di diametro. Tali multiparticolati possono essere confezionati, ad esempio, in una capsula come una capsula di gelatina o una capsula formata da un polimero solubile in acqua come HPMCAS, HPMC o amido o possono essere dosati come una sospensione o uno slurry in un liquido.

[142] Tali multiparticolati possono essere prodotti mediante qualsiasi processo noto, come processi di granulazione a umido e a secco, estrusione/sferonizzazione, compattazione a rulli o mediante nuclei di semi di rivestimento a spruzzo. Ad esempio, nei processi di granulazione a umido e a secco, la composizione di enzalutamide e polimero potenziante concentrazione è preparata come descritto sopra. Questa composizione viene poi granulata per formare multiparticolati della dimensione desiderata. Altri eccipienti, come un legante (ad esempio, cellulosa microcristallina), possono essere miscelati con la composizione per favorire il trattamento e la formazione dei multiparticolati. Nel caso della granulazione a umido, un legante come cellulosa microcristallina può essere incluso nel fluido di granulazione per favorire la formazione di un multiparticolato adatto.

[143] In ogni caso, le particelle risultanti possono esse stesse costituire la forma farmaceutica multiparticellare o possono essere rivestite da vari materiali filmogeni come polimeri enterici

o polimeri idroespansibili o idrosolubili, oppure possono essere combinate con altri eccipienti o veicoli per favorire la somministrazione ai pazienti.

[144] La dispersione solida può essere preparata dissolvendo e/o sospendendo enzalutamide e il polimero in un solvente farmaceuticamente accettabile, e rimuovendo il solvente. Additivi farmaceuticamente accettabili possono essere aggiunti al solvente che ha dissolto e/o sospeso enzalutamide.

[145] Il solvente farmaceuticamente accettabile non è particolarmente limitato, purché enzalutamide possa essere uno stato amorfo in presenza del polimero. Esempi del solvente farmaceuticamente accettabile includono chetoni come acetone, alcoli come metanolo, etanolo, o propanolo, una loro miscela, e un solvente misto di acqua con uno o più di questi solventi. Questi solventi farmaceuticamente accettabili possono essere usati da soli o come combinazione appropriata di due o più di essi.

[146] La quantità del solvente farmaceuticamente accettabile non è particolarmente limitata, purché possa essere dissolta e/o sospesa enzalutamide. Una quantità da 1 a 100 volte (p/p) del solvente farmaceuticamente accettabile, o una quantità da 5 a 20 volte (p/p) del solvente farmaceuticamente accettabile in altre forme di realizzazione può essere contenuta, rispetto al peso totale di enzalutamide e del polimero.

[147] Un metodo per rimuovere il solvente farmaceuticamente accettabile non è particolarmente limitato, purché il solvente possa essere rimosso dal liquido in cui enzalutamide e il polimero sono dissolti e/o sospesi. Esempi del metodo includono essiccazione a spruzzo, essiccazione a pressione ridotta, essiccazione ad aria forzata e simili, ed essiccazione a spruzzo può essere usata in altre forme di realizzazione.

[148] Il processo di produzione della composizione farmaceutica o della sua formulazione farmaceutica non è particolarmente limitato, purché possa produrre la formulazione farmaceutica desiderata usando una combinazione appropriata dei metodi di cui sopra o

metodi intrinsecamente noti. Specificamente, ad esempio, la dispersione solida è miscelata con un additivo, o due o più additivi, e metodi intrinsecamente noti sono eseguiti per ottenere compresse, polveri, granuli fini, granuli, sciroppi secchi o capsule.

[149] Il processo di produzione della composizione farmaceutica o della sua formulazione farmaceutica non è particolarmente limitato, purché possa produrre la formulazione farmaceutica desiderata usando una combinazione appropriata dei metodi di cui sopra o metodi intrinsecamente noti.

[150] La composizione farmaceutica può essere prodotta, ad esempio, mediante qualsiasi processo noto, inclusi i passaggi di miscelazione, granulazione, controllo di dimensione specifica, pastigliatura, rivestimento con film e simili.

[151] Ad esempio, la composizione farmaceutica solida sotto forma di polveri, granuli fini, granuli o sciroppi secchi può essere prodotta mediante un processo che include i passaggi di (1) miscelare la dispersione solida con un additivo o due o più additivi usando miscelatore, e (2) granulare la miscela risultante mediante granulazione a secco usando granulatore a secco. In un caso in cui i vari additivi farmaceutici di cui sopra sono usati come necessario, questi additivi farmaceutici possono essere aggiunti in qualsiasi stadio, ad esempio, durante il passaggio (1), tra i passaggi (1) e (2), o durante il passaggio (2).

[152] Il metodo di controllo della dimensione specifica può essere regolato dalla granulometria dei granuli. Ad esempio, la dimensione può essere regolata da 50 μm a 500 μm , da 100 μm a 300 μm in un'altra forma di realizzazione, da 100 μm a 250 μm in ancora un'altra forma di realizzazione usando una macchina di dimensionamento.

[153] I granuli possono essere ciascuno regolato a qualsiasi dimensione adatta venendo sottoposti a un passaggio di macinazione prima del passaggio di miscelazione. Nel passaggio di macinazione, può essere usato qualsiasi apparecchio o mezzo purché esso consenta generalmente la macinazione farmaceutica del farmaco e/o dell'uno o più additivi

farmaceutici. Nella fase di miscelazione dei singoli componenti, che è successiva alla macinazione, può essere usato qualsiasi apparecchio o mezzo purché consenta generalmente la miscelazione farmaceutica dei singoli componenti in uno stato uniforme.

[154] Il prodotto granulato viene poi pastigliato per produrre compresse. Qualsiasi tecnica di pastigliatura può essere usata per questo scopo purché consenta generalmente produzione farmaceutica di prodotti stampati per compressione. Esempi includono tecniche in cui un prodotto granulato è tabulato in miscela con un additivo, o due o più additivi. Qualsiasi tipo di macchina per compresse può essere usata per questo scopo purché consenta generalmente produzione farmaceutica di prodotti stampati per compressione. Esempi includono una macchina per compresse rotante, una macchina per compresse a singola inoculazione e simili. La durezza della compressa è impostata, ad esempio, da 50 a 300 N, o in alternativa, da 80 a 250 N, prendendo in considerazione la manipolazione di produzione, distribuzione e medicinali simili.

[155] Dopo la pastigliatura, la superficie della compressa può essere rivestita con un rivestimento filmogeno. Qualsiasi tecnica può essere usata per questo scopo purché consenta generalmente il rivestimento di compresse farmaceutiche. Esempi includono processi di rivestimento in bassina e simili. Qualsiasi tipo di agente di rivestimento filmogeno può essere usato per questo scopo purché sia generalmente usato come additivo farmaceutico per rivestimento di compresse farmaceutiche. Agenti di rivestimento filmogeno possono essere aggiunti da soli o in combinazione come appropriato in quantità idonee.

[156] In generale, la velocità di rivestimento non è limitata in alcun modo finché la superficie della compressa può essere rivestita.

[157] Qualsiasi metodo può essere usato per produrre le composizioni farmaceutiche divulgate nel presente documento o una loro formulazione farmaceutica, purché consenta la produzione di formulazioni farmaceutiche aventi gli effetti desiderati mediante il metodo



descritto sopra o una combinazione appropriata di metodi intrinsecamente noti.

Formulazioni in compresse

[158] In alcune forme di realizzazione, per produrre una forma farmaceutica di compressa di una dispersione di enzalutamide/polimero, viene usata una dispersione di enzalutamide/polimero contenente il 55-65% in peso di enzalutamide. In alcune forme di realizzazione, viene usata una dispersione di 60%A:HPMCAS-M. Una compressa utile contiene circa il 70% del suo peso totale come dispersione di 60%A:HPMCAS-M, con il resto degli eccipienti inattivi, incluso un disintegrante. In alcune forme di realizzazione, una compressa comprende sodio amido glicolato (ad esempio, EXPLOTAB®) come disintegrante. In alcune forme di realizzazione, una compressa comprende croscarmellosa sodica (ad esempio, AC-DI-SOL®) come disintegrante. In alcune forme di realizzazione, tali compresse comprendono dal 6 al 10% in peso di disintegrante. In alcune forme di realizzazione, una compressa comprende 266,67 mg di dispersione di 60%A:PMCAS-M, e 30,5 mg di croscarmellosa sodica, in una compressa da 381 mg; ciò corrisponde a un contenuto di dispersione del 70% in peso e un contenuto di disintegrante dell'8% in peso.

[159] In alcune forme di realizzazione, una compressa contiene approssimativamente 55-65% del suo peso totale come dispersione di 60%A:HPMCAS-M, con il resto degli eccipienti inattivi, incluso un disintegrante. In alcune forme di realizzazione, sodio amido glicolato (ad esempio, EXPLOTAB®) come un disintegrante. In alcune forme di realizzazione, le compresse contengono croscarmellosa sodica (ad esempio, AC-DI-SOL®) come un disintegrante. In alcune forme di realizzazione, tali compresse comprendono dal 6 al 10% in peso di disintegrante. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione, una compressa di questo tipo può comprendere 266,67 mg di dispersione di 60%A:HPMCAS-M, e 34 mg di croscarmellosa sodica, in una compressa da 425 mg. Ciò corrisponde a un contenuto di dispersione del 62,7% in peso e un contenuto di disintegrante dell'8% in peso.

[160] In alcune forme di realizzazione, una compressa contiene approssimativamente 45-55% del suo peso totale come dispersione di 60%A:HPMCAS-M, con il resto degli eccipienti inattivi, incluso un disintegrante. In alcune forme di realizzazione, viene usato sodio amido glicolato (ad esempio, EXPLOTAB®) o croscarmellosa sodica (ad esempio, AC-DI-SOL®). In alcune forme di realizzazione, una compressa comprende dal 6 al 10% in peso di disintegrante. Ad esempio, in alcune forme di realizzazione una compressa di questo tipo può comprendere 266,67 mg di dispersione di 60%A:HPMCAS-M, e 40 mg di croscarmellosa sodica, in una compressa da 500 mg. Ciò corrisponde a un contenuto di dispersione del 53,3% in peso e un contenuto di disintegrante dell'8% in peso. Possono essere prodotte compresse più grandi, a condizione che contengano dispersione di 266,67 mg di dispersione di 60%A:HPMCAS-M, e almeno 6% in peso di disintegrante; in alcune forme di realizzazione, 8% in peso di disintegrante.

[161] Compresse comprendenti dispersioni di enzalutamide/polimero possono essere preparate usando granulazione a umido, granulazione a secco, o compressione diretta. In alcune forme di realizzazione, viene usata granulazione a secco o compressione diretta.

[162] In alcune forme di realizzazione, le compresse comprendono dispersione di 60%A:HPMCAS-M, la croscarmellosa sodica disintegrante e cellulosa microcristallina (ad esempio, AVICEL® PH102). In alcune forme di realizzazione, le compresse comprendono dispersione di 60%A:HPMCAS-M, la croscarmellosa sodica disintegrante e cellulosa microcristallina (ad esempio, AVICEL® PH102), e lattosio 318 Fast-Flo. In alcune forme di realizzazione, le compresse comprendono dispersione di 60%A:HPMCAS-M, la croscarmellosa sodica disintegrante, cellulosa microcristallina (ad esempio, AVICEL® PH102), lattosio 318 Fast-Flo, e silice (ad esempio, CAB-O-SIL®). Un esempio di una formulazione in compressa da 500 mg, prodotta mediante compressione diretta, comprende: 53,3% in peso di dispersione di 60%A:HPMCAS-M;

8,0% in peso di croscarmellosa sodica;

19,0% in peso di cellulosa microcristallina;

19,0% in peso di lattosio fast-flo;

0,5% in peso di silice; e

0,25% in peso di stearato di magnesio.

[163] Sarà evidente che detta compressa esemplificativa può essere resa più grande o più piccola, senza effetti significativi sulle prestazioni, facendo piccole variazioni nella quantità di ciascun eccipiente, a condizione che la compressa contenga una dispersione di 60%A:HPMCAS-M sufficiente a fornire una dose di 160 mg di enzalutamide. In alcune forme di realizzazione di tabelle più grandi o più piccole, i rapporti relativi dei cinque eccipienti elencati rimangono approssimativamente costanti.

[164] Le composizioni divulgate nel presente documento possono essere usate per trattare qualsiasi condizione che è soggetta a trattamento somministrando enzalutamide. Di conseguenza, le composizioni possono essere usate per trattare disturbi iperproliferativi, come cancro della prostata (ad esempio, cancro della prostata ormone-refrattario, cancro della prostata ormone-sensibile), cancro della mammella e cancro ovarico, in un mammifero (incluso un essere umano) somministrando a un mammifero che necessita di tale trattamento una quantità terapeuticamente efficace di una composizione divulgata nel presente documento.

[165] Il test di dissoluzione *in vitro* per valutare la concentrazione di farmaco potenziata in soluzione acquosa può essere condotto (1) aggiungendo con agitazione una quantità sufficiente di composizione di controllo, ovvero, l'enzalutamide cristallina da sola, al terreno di test *in vitro*, tipicamente soluzione di MFD o PBS, per determinare la concentrazione massima dell'enzalutamide ottenuta nelle condizioni del test; (2) aggiungere con agitazione una quantità sufficiente di composizione di test (ad esempio, l'enzalutamide e il polimero) in

un terreno di test equivalente, in modo tale che se tutta l'enzalutamide si dissolvesse, la concentrazione teorica di enzalutamide supererebbe la concentrazione massima osservata di enzalutamide di un fattore di circa 20; e (3) confrontare la MDC misurata e/o AUC_{90} di tempo rispetto a concentrazione acquosa della composizione di test nei terreni di test con la concentrazione massima, e/o l' AUC_{90} di tempo rispetto a concentrazione acquosa della composizione di controllo. Nel condurre tale test di dissoluzione, la quantità di composizione di test o composizione di controllo usata è una quantità tale che se tutta l'enzalutamide si dissolvesse, la concentrazione di enzalutamide di test sarebbe almeno circa 20 volte quella della concentrazione di enzalutamide di controllo.

[166] La concentrazione di enzalutamide dissolta è tipicamente misurata in funzione del tempo campionando il terreno di test e tracciando la concentrazione di enzalutamide nel terreno di prova rispetto al tempo in modo tale che l'MDC possa essere accertata. Si presume che l'MDC sia il valore massimo di enzalutamide dissolta misurato per tutta la durata del test. L' AUC_{90} di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide è calcolata integrando la curva di tempo rispetto a concentrazione in qualsiasi periodo di tempo di 90 minuti tra il tempo di introduzione della composizione nell'ambiente di uso acquoso (il tempo è uguale a zero) e 270 minuti dopo l'introduzione nell'ambiente di uso (il tempo è uguale a 270 minuti). Tipicamente, quando la composizione raggiunge il suo MDC rapidamente, in meno di circa 30 minuti, l'intervallo di tempo usato per calcolare AUC_{90} è dal tempo uguale a zero al tempo uguale a 90 minuti. Tuttavia, se l' AUC_{90} per qualsiasi periodo di tempo di 90 minuti descritto sopra di una composizione soddisfa i criteri delle composizioni descritte nel presente documento, allora la composizione è inclusa nelle composizioni di questa divulgazione. Il periodo di tempo di 270 min è scelto a causa della sua rilevanza fisiologica. L'assorbimento di farmaci nei mammiferi si verifica generalmente nell'intestino tenue, e il tempo di transito intestinale nell'essere umano è approssimativamente 4,5 h, o 270 min.

[167] Per evitare grandi particolati di enzalutamide che darebbero una determinazione errata, la soluzione di test viene filtrata o centrifugata. "Enzalutamide dissolta" è tipicamente presa come quel materiale che passa attraverso un filtro per siringa da 0,45 micron o, in alternativa, il materiale che rimane nel surnatante dopo la centrifugazione. La filtrazione può essere condotta usando un filtro per siringa di polivinilidina difluoruro da 13 mm, 0,45 micron, come il filtro venduto da Scientific Resources con il nome commerciale TITAN™. La centrifugazione è tipicamente eseguita in una provetta per microcentrifuga in polipropilene mediante centrifugazione a 13.000 G per 60 secondi. Possono essere impiegati altri metodi di filtrazione o centrifugazione simili e possono essere ottenuti risultati utili. Ad esempio, l'uso di altri tipi di microfiltri può fornire valori di resa leggermente superiori o inferiori (+/- 10-40%) rispetto a quelli ottenuti con il filtro specificato sopra ma consentirà comunque l'identificazione delle dispersioni. Si riconosce che questa definizione di "enzalutamide dissolta" comprende non solo molecole di enzalutamide solvate monomeriche bensì un'ampia gamma di specie come assiami polimerici/enzalutamidici che hanno dimensioni submicroniche come aggregati di enzalutamide, aggregati di miscele di polimero ed enzalutamide, micelle, micelle polimeriche, particelle colloidali, complessi polimero/enzalutamide, e altre tali specie contenenti enzalutamide che sono presenti nel filtrato o surnatante nel test di dissoluzione specificato.

[168] Il test di permeabilità di membrana descritto negli Esempi di seguito è eseguito come segue. Una membrana permeabile a farmaci è posta tra serbatoi di alimentazione e permeato. Una quantità sufficiente di composizione di test viene aggiunta a un terreno di test di alimentazione e posta nel serbatoio di alimentazione, mentre una soluzione organica immiscibile in acqua, come una miscela 60/40 di decanolo/decano, viene posta nel serbatoio di permeato. I campioni sono rimossi dal serbatoio di permeato e analizzati per la concentrazione di farmaco in funzione del tempo. Da questi dati viene determinato il flusso

massimo di farmaco attraverso la membrana, così come il recupero totale di farmaco, definito come la percentuale della quantità di farmaco che ha attraversato la membrana dopo 240 minuti. Ulteriori dettagli di questo test di permeazione a membrana sono divulgati nel Brevetto statunitense numero 7,611,630 B2.

[169] Tutti gli esempi presentati sono rappresentativi e non limitativi. Le forme di realizzazione descritte sopra possono essere modificate o variate, come apprezzato dai tecnici del ramo alla luce degli insegnamenti di cui sopra. Resta pertanto inteso che, entro la portata delle rivendicazioni, le forme di realizzazione divulgate nel presente documento possono essere praticate diversamente da come specificamente descritto.

[170] Negli esempi di seguito, "Controllo 1" è enzalutamide cristallina, ottenuta come descritto in US7,709,517B2, in cui questo composto è chiamato RD162'; e "Controllo 2" è una soluzione di 4,23 mg/ml di enzalutamide in LABRASOL® (caprilocaproil poliossilgliceridi).

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 1

Preparazione di enzalutamide amorfa.

[171] Enzalutamide amorfa è stata preparata mediante essiccazione a spruzzo di una soluzione al 3% in peso di enzalutamide dissolta in acetone usando un essiccatore a spruzzo su scala di laboratorio. L'essiccatore su scala di laboratorio era costituito da un essiccatore a spruzzo di 27,6 cm di diametro avente un rapporto diametro-altezza maggiore di 3. L'essiccatore su scala di laboratorio era dotato di un ugello di pressione Schlick 2.0. Gas di essiccazione riscaldato (azoto) è stato erogato alla camera di essiccazione attraverso una piastra perforata per fornire un flusso uniforme di gas di essiccazione attraverso la camera di essiccazione. Per formare enzalutamide amorfa, la soluzione spray è stata erogata nell'ugello a una portata di 20 g/min e una pressione di 110 psig. Nella camera di essiccazione, le goccioline atomizzate sono state combinate con il gas di essiccazione di azoto, che è entrato nel sistema a una portata di 470

g/min e a una temperatura di 100 °C. Le particelle essiccate a spruzzo, il solvente fatto evaporare e il gas di essiccazione sono stati rimossi dalla camera di essiccazione a spruzzo a una temperatura di 45 °C attraverso una porta di uscita e inviati a un separatore a ciclone ad alta efficienza dove le particelle essiccate a spruzzo sono state raccolte. Il solvente fatto evaporare e il gas di essiccazione sono quindi stati inviati a un filtro per la rimozione di eventuali particelle rimanenti prima dello scarico.

ESEMPIO 2

Preparazione di dispersioni di enzalutamide con polimeri potenzianti concentrazione.

[172] Una dispersione amorfa solida di 25% in peso di enzalutamide e 75% in peso di HPMCAS è stata preparata usando un processo di essiccazione a spruzzo come segue. Una soluzione spray è stata preparata dissolvendo 1% di enzalutamide in peso e 3% in peso di HPMCAS-M in acetone. Questa soluzione è stata essiccata a spruzzo usando l'essiccatore a spruzzo su scala di laboratorio descritto nell'Esempio 1. La soluzione è stata erogata a un atomizzatore di ugello a pressione Schlick 2.0 a una pressione di 114 psig. La soluzione di spruzzatura è stata erogata all'essiccatore a spruzzo a una portata di 20 g/min. Il gas di essiccazione di azoto è stato erogato all'ugello a 102 °C e a una portata di 470 g/min. La temperatura di uscita dell'essiccatore a spruzzo era 46 °C. Le particelle essiccate a spruzzo risultanti sono state rimosse usando un separatore a ciclone. I parametri di essiccazione a spruzzo sono riassunti in Tabella 2.1.

[173] Dispersioni aggiuntive sono state realizzate usando vari polimeri e formulazioni, come riassunto in Tabella 2.1.

Tabella 2.1 Condizioni di preparazione per dispersioni essiccate a spruzzo (SDD) di enzalutamide con polimeri.



Composizione SDD (Numero di dispersione)	essiccatore a spruzzo	Solidi in soluzione spray (%)	Dimensione ciclo (gA)	Gas di essiccazione		Portata del gas di essiccazione (g/min)	Velocità di alimentazione della soluzione spray (g/min)	Ugello irroratore	Pressione ugello (psi)
				T _{in} (C°)	T _{out} (C°)				
SDD di HPMCAS-M al 25%A (D1)	essiccatore su scala di laboratorio	4,0	6,4	102	46	470	20	Schlick 2.0	114
SDD di PVP-VA64 al 25%A (D2)	essiccatore su scala di laboratorio	4,0	1,5	112	46	470	20	Schlick 2.0	111
SDD di HPMCAS-M al 60%A (D3)	essiccatore su scala di laboratorio	8,0	9,0	109	47	470	25	Schlick 2.0	109
SDD di HPMCAS-M al 25%A (D4)	mini	2,0	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluido*	

F. L. W. Sant.

SDD di HPMCAS-M al 40%A (D5)	mini	1,5	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluidi	
SDD di HPMCAS-M al 60%A (D6)	mini	1,0	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluidi	
SDD di HPMCAS-M al 80%A (D7)	mini	1,0	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluidi	
SDD di HPMCAS-H al 25%A (D8)	mini	2,0	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluidi	
SDD di HPMCAS-H al 40%A (D9)	mini	1,5	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluidi	
SDD di PVP VA64 al 40%A (D10)	mini	1,0	50 mg	100	23	20	0,65	2-fluidi	

F. L. W. Sant.

SDD di HPMCAS- MG al 25%A (D11)	essiccatore su scala di laboratorio	8,0	10	107	44	510	22	Schlick 2.0	106
SDD di HPMCAS- MG al 60%A (D12)	essiccatore su scala di laboratorio	8,0	20	109	55	490	22	Schlick 2.0	104
SDD di HPMCAS- MG al 60%A (D13)	PSD-1	18,0	900	99	30	1750	230	Sistemi spray SK79-16	330-370
SDD di HPMC- E3Prem al 60%A (D14)	mini	1,5	100 mg	105	23	20	0,65	2-fluidi	
SDD di HPMCP-55 al	mini	1,5	100 mg	105	23	20	0,65	2-fluidi	

F. L. W. Sant.

60%A (D15)									
SDD di Eudragit-L100 al 60%A (D16)	mini	1,5	100 mg	105	23	20	0,65	2-fluidi	

*L'ugello a 2 fluidi è un liquido Spraying Systems 1650, cappuccio ad aria 64, disponibile da Spraying Systems Co.®, Wheaton, IL

L'essiccatore a spruzzo "mini" consisteva in un atomizzatore nel cappuccio superiore di un tubo di acciaio inossidabile di diametro di 11 cm orientato verticalmente.

L'essiccatore a spruzzo PSD-1 è un essiccatore a spruzzo portatile di tipo Niro XP con un recipiente di processo di alimentazione di liquido.

F. L. W. Sant.

ESEMPIO 3

Diffratogrammi di PXRD di farmaco amorfo essiccato a spruzzo e dispersioni di enzalutamide/polimero, e farmaco cristallino sfuso.

[174] Le dispersioni sono state analizzate mediante diffrazione di raggi X su polveri (PXRD) usando un dispositivo di misurazione PXRD AXS D8 Advance (Bruker, Inc. di Madison, Wisconsin) usando la seguente procedura. Campioni (approssimativamente da 30 a 100 mg) sono stati confezionati in tazze portacampione di Lucite dotate di piastre di Si(511) come fondo della tazza per non dare alcun segnale di fondo. I campioni sono stati centrifugati nel piano ϕ a una velocità di 30 rpm per ridurre al minimo gli effetti di orientamento dei cristalli. La sorgente di raggi X (KCu_{α} , $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) è stata azionata a una tensione di 45 kV e una corrente di 3 mA. I dati per ciascun campione sono stati raccolti in un periodo di 120 minuti in modalità di scansione a rilevatore continuo a una velocità di scansione di 8 secondi/passaggio e un'ampiezza di passo di $0,04^{\circ}$ /passaggio. I diffratogrammi sono stati raccolti nell'intervallo 2θ da 4° a 40° .

[175] I diffratogrammi in **FIG. 1** dimostrano che enzalutamide essiccata a spruzzo (esempio di riferimento), un 25%A:PVP-VA64 SDD (esempio di riferimento), un 25%A:HPMCAS-M SDD, e un 60%A:HPMCAS-MG SDD sono tutti completamente amorfi, caratterizzati dall'assenza di picchi di raggi X cristallografici netti.

ESEMPIO 4

Scioglimento *in vitro* di formulazioni e controlli di enzalutamide.

[176] Studi di dissoluzione *in vitro* sono stati eseguiti per un sottoinsieme delle formulazioni la cui produzione è descritta nell'Esempio 2. Questi studi di dissoluzione hanno utilizzato il Test di dissoluzione di microcentrifuga descritto sopra. Le formulazioni testate erano enzalutamide amorfa, varie dispersioni essiccate a spruzzo di enzalutamide/polimero (SDD) e Controlli 1 e 2. È stata scelta una dose di 200 $\mu\text{g/ml}$ di enzalutamide, al fine di essere da 10 a

20 volte superiore alla solubilità di enzalutamide cristallina, al fine di valutare la capacità delle formulazioni di ottenere supersaturazione enzalutamide e il mantenimento della supersaturazione rispetto al farmaco cristallino. Il terreno di dissoluzione era soluzione duodenale a digiuno modello (MFDS), che consisteva in una soluzione acquosa comprendente 20 mM di Na₂HPO₄, 47 mM di KH₂PO₄, 87 mM di NaCl, 0,2 mM di KCl, a pH 6,5 e 290 mOsm/kg, contenente in aggiunta 7,3 mM di acido taurocolico sodico e 1,4 mM di 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicerolo-3-fosfolina.

Tabella 4.1. Dati di test di dissoluzione in microcentrifuga per dispersioni essiccate a spruzzo di enzalutamide (SDD), enzalutamide amorfa e controlli. Controllo 1, Controllo 2, formulazioni D2, D10, e BREC-0035-09B(V) sono formulazioni di riferimento.

	Concentrazione di enzalutamide (µg/ml)						
	0 min	4 min	10 min	20 min	40 min	90 min	1200 min
Formulazione (dispersione n.)							
SDD di HPMCAS-M al 25%A (D4)	0,0	150	150	150	160	160	100
SDD di HPMCAS-M al 40%A (D5)	0,0	110	86	93	110	120	100
SDD di HPMCAS-M al 60%A (D6)	0,0	75	78	93	100	110	100
SDD di HPMCAS-M al 80%A (D7)	0,0	87	100	130	130	130	40
SDD di HPMCAS-H al 25%A (D8)	0,0	110	110	110	110	110	110
SDD di HPMCAS-H al 40%A	0,0	100	110	110	110	110	110

F. Lippa Sant

(D9)							
SDD di PVP VA64 al 25%A (D2)	0,19	110	110	110	110	110	Non realizzato
SDD di PVP VA64 al 40%A (D10)	0,0	100	100	110	110	110	40
Enzalutamide amorfa (essiccata a spruzzo) - BREC-0035-09B(V)	0,0	61	100	100	110	120	30
Enzalutamide cristallina (Controllo 1)	0,0	1	3	5	6	7	9
4,23 mgA/mL di enzalutamide in Labrasol (Controllo 2)	0,0	170	180	170	170	170	190

Tabella 4.2. Dati di dissoluzione in microcentrifuga (C_{max} e AUC_{90}) per dispersioni essiccate a spruzzo (SDD) di enzalutamide, enzalutamide amorfa, e controlli. Controllo 1, Controllo 2, formulazioni D2, D10, e BREC-0035-09B(V) sono formulazioni di riferimento.

Campione testato (dispersione n.)	C_{max} , 90^a ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90}^b (min* $\mu\text{g/mL}$)
SDD di HPMCAS-M al 25%A (D4)	160	13600
SDD di HPMCAS-M al 40%A (D5)	120	9200
SDD di HPMCAS-M al 60%A (D6)	110	8500
SDD di HPMCAS-M al 80%A (D7)	130	11200
SDD di HPMCAS-H al 25%A (D8)	110	9800
SDD di HPMCAS-H al 40%A (D9)	110	9700
SDD di PVP VA64 al 25%A (D2)	110	9700
SDD di PVP VA64 al 40%A (D10)	110	9800
Enzalutamide amorfa (essiccata a spruzzo)	120	9500

F. Lippo Sant

BREC-0035-09B(V)		
Enzalutamide cristallina (Controllo 1)	7	500
4,23 mgA/mL di enzalutamide in Labrasol (Controllo 2)	180	15200

^a $C_{\max, 90 \text{ min}}$ = concentrazione massima di farmaco per 90 minuti.

^b $AUC_{90 \text{ min}}$ = area sotto la curva a 90 minuti.

[177] I dati nelle Tabelle 4.1 e 4.2 dimostrano che enzalutamide amorfa, una soluzione di Labrasol di enzalutamide, e varie dispersioni essiccate a spruzzo (SDD) di enzalutamide con i polimeri HPMCAS e PVP-VA64 presentano tutte una grande supersaturazione di enzalutamide quando dissolti, rispetto a enzalutamide cristallina, oltre alla capacità di mantenere questa supersaturazione.

[178] I valori di AUC_{90} per gli SDD nella Tabella 4.2 sono tutti superiori a 5 volte l' AUC_{90} per enzalutamide cristallina (Controllo 1). I valori di $C_{\max 90}$ per gli SDD nella Tabella 4.2 sono tutti superiori a 5 volte la $C_{\max 90}$ per enzalutamide cristallina (Controllo 1).

ESEMPIO 5

Temperature di transizione vetrosa (T_g) in funzione dell'umidità relativa.

[179] Al di sotto di T_g , si dice che un materiale amorfo è in uno stato "vetroso" in cui la mobilità molecolare è fortemente limitata. Al di sopra di T_g , un materiale amorfo è in uno stato in cui la mobilità molecolare è aumentata significativamente rispetto allo stato "vetroso". Le temperature di transizione vetrosa T_g sono state determinate per enzalutamide amorfa, e per dispersioni essiccate a spruzzo (SDD) di enzalutamide con HPMCAS-M o PVP-VA64, a <5% e 75% di umidità relativa (RH). Le T_g sono state determinate mediante calorimetria a scansione differenziale modulata (mDSC), utilizzando il seguente protocollo. I campioni (circa 5 mg) sono stati equilibrati alla RH desiderata durante la notte in una camera ambientale a temperatura ambiente. I campioni sono stati poi caricati in bassine e sigillati

F. Lippa Sant

all'interno della camera ambientale. I campioni sono stati analizzati su un mDSC Q1000 (TA Instruments, New Castle, Delaware). I campioni sono stati tipicamente scansionati nell'intervallo di temperatura da -40 °C a 180 °C, a una velocità di scansione di 2,5 °C/min, e una velocità di modulazione di $\pm 1,5$ °C/min. L'intervallo di campionamento dei dati era 0,20 sec/punto. La T_g è stata calcolata in base alla mezza altezza.

[180] I dati T_g sono presentati in Tabella 5.1. Come si osserva in generale, T_g diminuisce con RH crescente poiché il materiale amorfo è plastificato mediante vapore acqueo incorporato quando la % di RH aumenta. Generalmente, T_g diminuisce approssimativamente linearmente all'aumentare della % di RH. Le formulazioni MDV-3100, D2 e D10 sono formulazioni di riferimento.

Tabella 5.1. T_g in funzione di umidità relativa (RH) per SDD di enzalutamide

Formulazione SDD (dispersione n.)	T_g (°C)	
	<5% RH	75% di UR
MDV-3100 amorfo (essiccato a spruzzo)	88,5	64,0
HPMCAS-M all'80%A (D7)	90,4	59,3
HPMCAS-M all'60%A (D6)	87,1	52,0
HPMCAS-M all'25%A (D4)	93,1	50,7
HPMCAS-M all'40%A (D5)	91,3	51,9
HPMCAS-H al 25%A (D8)	94,0	51,2
HPMCAS-H al 40%A (D9)	91,1	51,2
PVP VA64 al 40%A (D10)	103,3	34,9
PVP VA64 al 25%A (D2)	105,5	30,8

[181] Al fine di assicurare che una dispersione manterrà il suo carattere amorfo (e quindi la sua capacità di supersaturare una soluzione), è desiderabile scegliere una composizione di dispersione la cui T_g è superiore alle temperature a cui il prodotto può essere conservato. Se il



prodotto è conservato a una temperatura superiore alla sua Tg, il farmaco amorfo all'interno della dispersione sarà relativamente mobile e può diffondersi in cerotti ricchi di farmaci e può cristallizzarsi. Questo è indesiderabile. Le condizioni di esposizione alla conservazione tipiche dettate dalla Food and Drug Administration statunitense sono 40 °C/25% di RH, 50 °C/20% di RH, 30 °C/60% di RH, e 40 °C/75% di RH. Al 75% di RH, 100% di enzalutamide essiccata a spruzzo (enzalutamide amorfa pura) e gli SDD di enzalutamide/HPMCAS presentano Tg che sono al di sopra di ciascuna delle condizioni di esposizione della FDA (30 °C, 40 °C, 50 °C). Questo è altamente desiderabile, e questi materiali non avranno bisogno di un imballaggio protettivo per proteggerli in ambienti ad alta umidità.

[182] Dispersioni di enzalutamide al 25%A e 40%A con il polimero potenziante concentrazione PVP-VA64 presentano Tg rispettivamente a 30,8 °C e 34,9 °C. Se le dispersioni di enzalutamide/PVP-VA incontrano condizioni di conservazione al di sopra delle loro Tg (come 40 °C), possono eventualmente subire una variazione indesiderabile. Pertanto, le dispersioni di enzalutamide/PVP-VA devono essere conservate in una confezione protettiva (come blister di lamina metallica) che impedisca l'ingresso di vapore acqueo nella dispersione.

[183] Le dispersioni di enzalutamide amorfa e MCV3100/HPMCAS hanno Tg elevate.

ESEMPIO 6

Morfologia particellare di enzalutamide amorfa, e SDD di enzalutamide con HPMCAS e PVP-VA. Le formulazioni con PVP-VA sono formulazioni di riferimento.

[184] Micrografie elettroniche a scansione (SEM) sono state ottenute per campioni prima e dopo 1 giorno di esposizione a un ambiente a 50 °C/75% di RH. Queste SEM sono presentati in Figura 2. Dopo esposizione di questi campioni a questo ambiente di conservazione impegnativo, non sono stati osservati cristalli, indicativi della capacità di questi campioni di

mantenere il carattere amorfo di enzalutamide. Per tre dei quattro campioni, la sfida di conservazione di 1 giorno ha determinato la fusione di particelle per formare particelle più grandi (100%A essiccato a spruzzo, 80%A:HPMCAS-MG, 40%A:PVPVA), con questo effetto che è estremo per 40%A:PVPVA. Pertanto queste tre forme di realizzazione richiederebbero condizioni di conservazione controllate per mantenere la loro efficacia. L'SDD di 60%A:HPMCAS-MG non è stata sottoposta a fusione con particelle più grandi durante la sfida di esposizione di 1 giorno, e non richiederebbe condizioni di conservazione controllate per mantenere l'efficacia.

[185] In alcune forme di realizzazione, gli SDD di enzalutamide/HPMCAS hanno un contenuto di farmaco inferiore all'80%.

ESEMPIO 7.

Capacità di SDD di enzalutamide di mantenere la supersaturazione dopo sospensione in mezzi acquosi.

[186] Farmaci e formulazioni farmacologiche sono talvolta dosati come sospensioni acquose, in particolare per pazienti pediatrici. La capacità di vari SDD di enzalutamide di mantenere la loro capacità di mantenere la supersaturazione del farmaco *in vitro* è stata valutata usando il test di dissoluzione a microcentrifuga per misurare la dissoluzione del farmaco dopo sospensione in 0,5% di metilcellulosa in acqua per 2 ore. La metilcellulosa è un agente di sospensione viscosificante standard che è usato per mantenere particelle di farmaco in sospensione in forme farmaceutiche in sospensione orale. La tabella seguente presenta le prestazioni di dissoluzione *in vitro* prima e dopo la sospensione in 0,5% di metilcellulosa.

Tabella 7,1. Comportamento di dissoluzione *in vitro* di SDD prima e dopo sospensione per 2 ore in 0,5% di metilcellulosa acquosa. Il campione D2 e l'enzalutamide amorfa sono campioni di riferimento.

Campione (Dispersione n.)	C _{max} 90 (mcg/ml)	AUC ₉₀ (min•mcg/ml)	AUC ₉₀ % di valore di 0 h
25%A:PVPVA64 (D2), 0 h	130	9600	-
25%A:PVPVA64 (D2), 2 h	130	7100	74
25%A:HPMCAS-MG (D17), 0 h	140	12200	-
25%A:HPMCAS-MG (D17), 2 h	140	12400	102
60%A:HPMCAS-MG (D3), 0 h	120	9500	-
60%A:HPMCAS-MG (D3), 2 h	120	9600	101
Enzalutamide amorfa, 0 h	110	8900	-
Enzalutamide amorfa, 2 h	100	8800	99

[187] Enzalutamide amorfa e gli SDD con HPMCAS-MG hanno mantenuto la loro capacità di effettuare supersaturazione prolungata dopo sospensione per 2 ore in metilcellulosa acquosa. L'incubazione di un'SDD di 25%A:PVPVA64 per 2 h in metilcellulosa acquosa ha determinato una perdita del 26% nella capacità di supersaturazione, come misurato mediante AUC₉₀.

ESEMPIO 8

Test di dissoluzione a permeazione di membrana (MP).

[188] Il test di dissoluzione di MP, i cui dettagli sono descritti sopra, misura una capacità di formulazioni di farmaci a bassa solubilità che non è misurata nel test di dissoluzione a microcentrifuga utilizzato negli Esempi 4 e 7. Questo test imita un aspetto della situazione *in vivo* nel tratto GI. Nella situazione *in vivo*, è generalmente accettato che il farmaco libero in soluzione (vale a dire singole molecole di farmaco dissolte nel terreno GI senza associazione con componenti di formulazione) sia la specie che viene assorbita attraverso la parete gastrointestinale nel flusso sanguigno. Quando il farmaco libero viene assorbito, la

F. Lippo Sant

formulazione deve essere in grado di fornire più farmaco libero per l'assorbimento. Il test di permeazione a membrana misura la quantità di farmaco che attraversa una membrana polimerica (come modello della parete GI) nel tempo, e riflette quindi la capacità della formulazione di rifornire il farmaco libero in soluzione per essere ulteriormente trasportato passivamente attraverso la membrana polimerica. In Tabella 8.1 di seguito, Flusso massimo è il tasso massimo di permeazione osservato attraverso la membrana polimerica, in base alla pendenza della curva di assorbimento per qualsiasi periodo entro la durata di 240 minuti dell'esperimento, normalizzato per l'area della membrana. Il recupero totale del farmaco è la % della dose iniziale di farmaco che ha attraversato la membrana quando il test è terminato a 240 minuti.

Tabella 8.1. Test di permeazione a membrana per varie SDD di enzalutamide e controlli. Il controllo 1, le formulazioni D2 e D10, e l'enzalutamide amorfa essiccata a spruzzo sono formulazioni di riferimento.

Campione (Dispersione n.)	Recupero totale del farmaco (%)	Flusso massimo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{min}$)
SDD di HPMCAS-M al 25%A (D4)	87	3,3
SDD di HPMCAS-M al 40%A (D5)	83	2,8
SDD di HPMCAS-M al 60%A (D6)	87	2,8
SDD di HPMCAS-M al 80%A (D7)	69	2,0
SDD di HPMCAS-H al 25%A (D8)	91	3,3

F. Lippo Sant

SDD di HPMCAS-H al 40%A (D9)	86	2,6
25%A:PVP-VA64 SDD (D2)	94	4,8
SDD di PVP VA64 al 40%A (D10)	85	2,8
Enzalutamide amorfa (essiccata a spruzzo)	56	1,3
Enzalutamide cristallina (Controllo 1)	28	0,4

[189] Questi dati (Tabella 8.1) dimostrano che enzalutamide amorfa e gli SDD con PVP-VA64 e HPMCAS sono in grado di rifornire il farmaco libero quando il farmaco libero è trasportato attraverso la membrana polimerica, a una velocità (flusso) e un'estensione superiore all'enzalutamide cristallina (Controllo 1). Gli SDD hanno prestazioni migliori rispetto all'enzalutamide amorfa sotto questo aspetto. La minore capacità di enzalutamide amorfa è probabilmente dovuta a una dissoluzione più lenta rispetto alle SDD, a causa di idrofobicità più elevata. I dati in Tabella 8.1 indicano altresì che HPMCAS-SDD al 25%A, 40%A e 60%A sono superiori a HPMCAS-SDD all'80%A. Di conseguenza, in alcune forme di realizzazione le SDD di enzalutamide/HPMCAS hanno un contenuto di enzalutamide inferiore all'80%A. I dati nella Tabella 8.1 indicano altresì che le SDD di enzalutamide con i gradi M e H di HPMCAS funzionano ugualmente bene.

ESEMPIO 9

Ad eccezione della dispersione D12 contenente HPMCAS, tutte le dispersioni in questo esempio sono esempi di riferimento.

SDD di enzalutamide con i polimeri HPMC, HPMCP e EUDRAGIT-L100®.

[190] Una SDD di enzalutamide al 60%A è stata preparata con ciascuno dei tre polimeri:

F. Lippo Sant

idrossipropilmetilcellulosa (grado E3 Prem) (HPMC E3 Prem);

idrossimetilcellulosa ftalato (grado con contenuto nominale di ftalato del 31%) (HPMCP-55);

copolimero anionico 1:1 di acido metacrilico e metilmetacrilato (EUDRAGIT L100®). SDD

al 60%A sono state preparate con questi tre polimeri, usando il mini essiccatore a spruzzo, e le condizioni mostrate in Tabella 2. Ciascuna delle tre SDD al 60% non presentava caratteristiche nette nei loro diffrattogrammi di PXR, ed erano quindi amorfe.

[191] Le tre SDD al 60% sono stati testati nel test di dissoluzione a microcentrifuga *in vitro*, oltre a una dispersione di HPMCAS-M al 60% e controllo 1 (enzalutamide cristallina). La tabella 9.1 presenta i dati di dissoluzione, e la tabella 9.2 presenta valori di C_{max} e AUC_{90} derivati da questi dati di dissoluzione. Tutte e quattro le SDD presentavano supersaturazione di enzalutamide (C_{max}) e supersaturazione prolungata (AUC_{90}), rispetto al farmaco cristallino (Tabelle 9.1 e 9.2).

[192] La Tabella 9.1 mostra che le SDD di enzalutamide con HPMCP-55 e con EUDRAGIT L100® presentano una concentrazione di enzalutamide diminuita in soluzione dopo il punto temporale di 40 minuti, mentre le SDD con HPMCAS e HPMC E3 Prem non lo fanno. Ciò si riflette nei dati *in vitro* di AUC_{90} mostrati in Tabella 9.2.

Tabella 9.1 . Dissoluzione *in vitro* (test di dissoluzione a microcentrifuga) di varie SDD di enzalutamide ed enzalutamide cristallina.

Tempo (min)	µg/mL medi				
	60% A:HPMC AS-M (Disp D12)	60% A:HP MC (Disp D14)	60% A:HPMCP (Disp D15)	60% A:Eudra git (Disp D16)	Enzalutamide cristallina
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32
4	77,69	108,33	90,21	57,80	5,23
10	84,96	108,65	88,19	68,93	8,04

F. Lippo Sant

20	93,53	109,16	100,48	81,42	7,69
40	102,73	109,70	109,37	91,94	8,65
90	108,32	104,10	36,07	34,19	9,14
1200	58,82	36,29	21,75	23,66	12,12

Tabella 9.2. Valori di C_{max} e AUC_{90} per varie SDD di enzalutamide ed enzalutamide cristallina (test di dissoluzione a microcentrifuga).

Campione (Dispersione n.)	$C_{max, 90 \text{ min}}^a$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{90 \text{ min}}^b$ ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)
SDD di HPMCAS-M al 60%A (D12)	110	8800
SDD di HPMC E3 Prem al 60%A (D14)	110	9500
SDD di HPMCP-55 al 60%A (D15)	110	7400
SDD di Eudragit-L100 al 60%A (D16)	90	6100
Enzalutamide cristallina (Controllo 1)	10	740
^a $C_{max, 90 \text{ min}}$ = concentrazione massima di farmaco per 90 minuti.		
^b $AUC_{90 \text{ min}}$ = area sotto la curva a 90 minuti.		

[193] Il test di permeazione a membrana è stato eseguito per SDD di enzalutamide al 60%A con HPMCAS-M, HPMC E3 Prem, HPMCP-55, ed Eudragit-L100, come descritto nell'Esempio 8. Solo il campione D12 è secondo l'invenzione rivendicata. I dati in Tabella 9.3 dimostrano che ciascuna delle quattro SDD presenta un flusso transmembrana più elevato rispetto all'enzalutamide cristallina e hanno la capacità di sostituire il farmaco libero assorbito. I dati in Tabella 9.3 dimostrano anche che le SDD con HPMCAS-M e HPMC E3 Prem hanno un flusso transmembrana maggiore e quindi una maggiore capacità di sostituire farmaco libero assorbito rispetto alle SDD con HPMCP-55 ed Eudragit-L100.

Tabella 9.3. Risultati del test di permeazione a membrana per SDD ed enzalutamide

F. Lippa Sant

cristallina

Formulazione (dispersione n.)	Flusso massimo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$)	Recupero totale del farmaco (%)
60%A:HPMCAS-MG SDD (D12)	3,7	81
60%A:HPMC E3 Prem SDD (D14)	2,1	75
60%A:HPMCP HP55 SDD (D15)	1,6	62
60%A:Eudragit L100 SDD (D16)	1,7	55
Enzalutamide cristallina (Controllo 1)	0,4	35

ESEMPIO 10

[194] Un lotto in scala da un chilo di SSD di 60%A:HPMCAS-M (Dispersione D18). Un grande lotto di SDD di 60%A:HPMCAS-M è stato preparato usando un essiccatore a spruzzo PSD-1. Le condizioni di essiccazione a spruzzo sono presentate in Tabella 10.1 (e in Tabella 2.1). Le proprietà di polvere per il materiale essiccato a spruzzo dopo essiccazione in bassina sono altresì presentate in Tabella 10.1.

Tabella 10.1. Condizioni di essiccazione a spruzzo e proprietà di polvere per lotto su scala da 1 chilo di SDD di enzalutamide 60%A:HPMCAS-M (Dispersione D18).

CONDIZIONI DI ESSICCAZIONE A SPRUZZO	
Solidi in soluzione spray	18,0%
Dimensione ciclo	900 g di enzalutamide
Tempo di esecuzione	36 min
Gas di essiccazione T_{in}	100 ± 10 °C
Gas di essiccazione T_{out}	30 ± 5 °C
Portata del gas di essiccazione	1750 ± 300 g/min
Velocità di alimentazione della soluzione di spruzzatura	230 ± 30 g/min



Pressione dell'ugello di Spray Systems SK79-16	370±100 psi
PROPRIETÀ PARTICELLARI DI SDD	
Densità apparente della polvere	0,33 g/cc
Densità di compattazione della polvere	0,42 g/cc
Diametro medio del volume	30 µm
DV10	9 µm
DV50	25 µm
DV90	59 µm
Estensione [(DV90-DV10)/DV50]	2,0 (senza unità)

ESEMPIO 11

Preparazione di dispersioni di farmaco/polimero di enzalutamide mediante estrusione con fusione a caldo (HME).

[195] Le dispersioni di HME sono state prodotte usando miscele in polvere secca di enzalutamide e HPMCAS-M o PVP VA a tre carichi farmacologici differenti: 25%A, 40%A, e 60%A. Usando un alimentatore volumetrico di polvere, le miscele sono state alimentate a una velocità controllata a un estrusore a doppia vite MP&R™ modello ME7.5 da 7,5 mm (MP&R, Hackensack, NJ). L'estrusore è in grado di raggiungere 210 °C ed è dotato di una matrice cilindrica di 1/8 pollici. Gli estrusi sono stati macinati a mano usando un mortaio e un pestello per test successivi. Per una varietà di corse di estrusione, la Tabella 11.1 presenta la temperatura di estrusione, la cristallinità della dispersione (è desiderata una dispersione amorfa) e la temperatura di transizione vetrosa (T_g) misurata mediante DSC.

Tabella 11.1. Temperatura di estrusione e proprietà di estrusione dopo macinazione con mortaio e pestello. Le formulazioni D19-D23 sono formulazioni di riferimento.

F. Lippo Sant

Formulazione (dispersione n.)	Temp. ^a di controllo (°C)	Cristallinità mediante PXRД e calorimetria a scansione differenziale	T _g (°C)
25%A:PVP-VA64 (D19)	150	Amorfa	104
25%A:PVP-VA64 (D20)	195	Amorfa	104
40%A:PVP-VA64 (D21)	195	Amorfa	103
60%A:PVP-VA64 (D22)	170	Cristallina	103
60%A:PVP-VA64 (D23)	190	Amorfa	99
25%A:HPMCAS-M (D24)	170	Parzialmente cristallino*	93
25%A:HPMCAS-M (D25)	190	Parzialmente cristallino	95
25%A:HPMCAS-M (D26)	195	Parzialmente cristallino	95
40%A:HPMCAS-M (D28)	195	Parzialmente cristallino	90
40%A:HPMCAS-M (piastra calda) ^b (D29)	220	Amorfa	88
60%A:HPMCAS-M (D30)	170	Cristallina	--
* Parzialmente cristallino significa che mentre è stata osservata una T _g , è stato altresì osservato un picco di fusione di farmaco cristallino. La PXRД ha mostrato la presenza di alcuni cristalli. Non sono stati eseguiti controlli per identificare la quantità di farmaco che era amorfo o cristallino.			

a: Questa è la temperatura di controllo per i cilindri di estrusore terminali e la filiera. La temperatura effettiva del prodotto è superiore nell'estrusore a causa del calore di attrito aggiuntivo. È difficile misurare la temperatura effettiva del prodotto, ma è stato eseguito usando una sonda di temperatura durante la preparazione della Dispersione D26. In tal caso, la temperatura di controllo dell'estrusore era 195 °C e la temperatura del prodotto è stata

F. Lippo Sant

misurata a circa 215 °C.

b: Questo campione è stato preparato su una piastra calda a una temperatura superiore a quella possibile usando l'estrusore MP&R.

[196] I risultati in Tabella 11.1 dimostrano che dispersioni di enzalutamide amorfa:PVP-VA64 possono essere preparate mediante HME al 25%A e al 40%A. Dispersioni amorphe di 60%A:PVP-VA64 possono altresì essere preparate se la temperatura è mantenuta a 190 °C. Le dispersioni di enzalutamide con HPMCAS-M erano cristalline o parzialmente cristalline, quando preparate alle temperature possibili sull'estrusore usato. La preparazione a 220 °C su una piastra calda ha dato come risultato una dispersione amorfa di 40%A:HPMCAS-M. La preparazione di dispersioni di HME di MDC3100 con HPMCAS a temperature superiori a 200 °C non è ottimale poiché HPMCAS si degrada in questo intervallo di temperatura.

[197] La dissoluzione di dispersioni di enzalutamide/polimero preparate mediante HME è stata valutata usando il test di dissoluzione a microcentrifuga, dopo che le dispersioni sono state setacciate a dare vari intervalli di granulometria. I risultati della dissoluzione sono presentati in Tabella 11.2.

Tabella 11.2. Risultati del test di dissoluzione a microcentrifuga per dispersioni di enzalutamide preparate mediante estrusione con fusione a caldo. I campioni D2, D10, D20 e D21 sono campioni di riferimento. La quantità totale di campione dosato era 200 mcg per ml di terreno di dissoluzione. Il terreno di dissoluzione era soluzione duodenale a digiuno modello (MFDS) (0,5% in peso di NaTC/POPC in PBS, pH 6,5, 290 mOsm). I risultati per le SDD di composizione simile sono presentati per il confronto.

Campione (Dispersione n.)	C_{max90}^a (µg/mL)	AUC₉₀^b (min*µg/mL)
SDD di HPMCAS-M al 25%A (D11)	130	11000
Dispersione di HPMCAS-M HME al 25%A (da	110	6000

F. Lippo Sant

150 a 355 μm) (D26)		
Dispersione di HPMCAS-M HME al 25%A (da 50 a 150 μm) (D26)	140	10700
Dispersione di HPMCAS-M HME al 25%A (<50 μm) (D26)	140	11600
SDD di HPMCAS-MG al 40%A (D31)	110	9100
Dispersione di HPMCAS-MG HME al 40%A (da 150 a 355 μm) (D28)	40	2300
Dispersione di HPMCAS-MG HME al 40%A (da 50 a 150 μm) (D28)	80	6200
Dispersione di HPMCAS-MG HME al 40%A (< 50 μm) (D28)	110	8800
PVP VA SDD al 25%A (D2)	130	9700
Dispersione di PVP VA HME al 25%A (da 150 a 355 μm) (D20)	90	6400
Dispersione di PVP VA HME al 25%A (da 50 a 150 μm) (D20)	110	7900
Dispersione di PVP VA HME al 25%A (< 50 μm) (D20)	130	9000
PVP VA SDD al 40%A (D10)	110	7500
Dispersione di PVP VA HME al 40%A (da 150 a 355 μm)	60	4700

F. Lippo Sant

(D21)		
Dispersione di PVP VA HME al 40%A (da 50 a 150 μm) (D21)	100	8200
Dispersione di PVP VA HME al 40%A (< 50 μm) (D21)	130	8500
^a $C_{\text{max}90}$ = concentrazione massima di farmaco per 90 minuti ^b AUC_{90} = area sotto la curva tempo/concentrazione a 90 minuti		

[198] I dati in Tabella 11.2 dimostrano che vi è un effetto granulometrico per la supersaturazione usando dispersioni preparate con HME di enzalutamide. Dispersioni di HME con HPMCAS o PVP-VA, con una dimensione particellare <50 μm , sono efficaci come SDD di composizione identica. In alcuni casi, dispersioni di HME con granulometria di 50-150 μm sono altresì simili in efficacia a SDD di composizione identica. Dispersioni di HME con granulometria di 150-355 μm sono generalmente meno efficaci di SDD per ottenere e mantenere supersaturazione di enzalutamide.

ESEMPIO 12

Biodisponibilità relativa di formulazioni di farmaco di enzalutamide amorfa e di dispersione essiccata a spruzzo in ratti.

A cinque gruppi di ratti CD® incannulati in vena giugulare (n = 6 per gruppo) sono state somministrate cinque formulazioni di enzalutamide mediante sonda gastrica orale, a una dose di 20 mg/kg, in un volume di 2 ml/kg. Sono stati ottenuti campioni di sangue 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, e 72 h post-dose.

[199] Gli analiti, enzalutamide, MDPC0002, e MDPC0001 e gli standard interni (IS), N-¹³CD₃-enzalutamide, MDPC0002-¹³CD₃, e MDPC0001-¹³CD₃ sono stati estratti da 0,050 μL di plasma di ratto mediante una procedura di estrazione liquido-liquido. Soluzione di lavoro standard interna (25,0 μL) è stata aggiunta a tutti i pozzetti eccetto il semilavorato di matrice.

F. Lippo Sant

Un volume di 25,0- μ L di acetonitrile è stato aggiunto a tutti i campioni di semilavorato di matrice. Dopo l'aggiunta di 200 μ L di bicarbonato di sodio al 5% in soluzione tampone acquosa, la piastra è stata vorticata per approssimativamente 10 secondi. Un pipettatore da 96 pozzetti Tomtec Quadra è stato usato per aggiungere 1,050 mL di metil terz-butil etere (MTBE) a tutti i pozzetti, miscelato, e circa 1,00 mL dello strato organico è stato trasferito in una piastra da 96 pozzetti pulita. I campioni sono stati fatti evaporare sotto azoto riscaldato e ricostituiti con 250 μ L di acido formico allo 0,1% in metanolo/acqua (40:60, v/v). La piastra è stata coperta e delicatamente fatta vorticare per circa 10 secondi. Gli estratti sono stati sottoposti a cromatografia in condizioni di fase inversa su una colonna ACE 5 C18 HPLC da 5 μ m, 2,1 x 30 mm. I composti sono stati rilevati e quantificati mediante spettrometria di massa in tandem in modalità ionica positiva su un MDS Sciex API 3000 dotato di una sonda Turbo IONSPRAY®. Le curve di calibrazione sono state ottenute eseguendo una regressione lineare (ponderata $1/x^2$) dei dati dagli standard di calibrazione.

[200] Sono state preparate le curve di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide, e i valori per i seguenti parametri sono stati determinati. C_{\max} max è la concentrazione di enzalutamide più elevata osservata per ciascun ratto. T_{\max} è il tempo in cui C_{\max} viene raggiunta per la prima volta. AUC_{0-72} è l'area sotto il grafico di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide plasmatica per 72 h post-dosaggio. I dati farmacocinetici per le formulazioni studiate sono presentati in Tabella 12.1.

Tabella 12.1. Parametri farmacocinetici medi (\pm deviazione standard) in ratti per formulazioni di enzalutamide. Farmaco cristallino, farmaco amorfo e SDD sono stati dosati in sospensione in un veicolo di metilcellulosa allo 0,5%. Controllo 1, Controllo 2 e farmaco amorfo essiccato a spruzzo sono formulazioni di riferimento.

Formulazione di enzalutamide	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (ore)	AUC ₀₋₇₂ (µg•h/ml)
Farmaco cristallino (Controllo 1)	3,53±0,66	6,05±0,92	72,7±18,4
Soluzione in Labrasol (4,23 mg/ml) (Controllo 2)	10,1±1,38	5,86±0,99	201±42,9
Farmaco amorfo essiccato a spruzzo	7,14±0,97	2,55±0,57	121±16,4
25%A:HPMCAS-M	10,8±1,63	2,96±0,65	171±40,2
60%A:HPMCAS-M	10,3±1,66	3,30±0,77	196±39,6

[201] Questi dati dimostrano che il dosaggio di una sospensione di enzalutamide amorfa determina una C_{max} e AUC superiori rispetto a dopo il dosaggio di una sospensione di farmaco cristallino (Controllo 1). Si osserva un miglioramento ancora maggiore dopo la somministrazione di una soluzione di Labrasol, una SDD di 25%A:HPMCAS-M o una SDD di 60%A:HPMCAS-M.

[202] I dati AUC₀₋₇₂ dimostrano che le dispersioni di 25%A:HPMCAS-M e 60%A:HPMCAS-M forniscono biodisponibilità superiore rispetto al farmaco amorfo essiccato a spruzzo. La dispersione di 60%A:HPMCAS-M è equivalente in C_{max} e AUC₀₋₇₂ alla soluzione di Labrasol.

ESEMPIO 13

Biodisponibilità relativa di formulazioni di dispersione di estrusione con fusione a caldo (HME) e farmaco di enzalutamide amorfa in ratti.

[203] A sei gruppi di ratti CD® incannulati nella vena giugulare (n = 6 per gruppo) sono state somministrate sei formulazioni di enzalutamide mediante sonda gastrica orale, a una dose di 20 mg/kg, in un volume di 2 ml/kg, ad eccezione di un gruppo che è stato somministrato per via endovenosa attraverso la vena caudale. Sono stati ottenuti campioni di sangue 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, e 72 h post-dose.

F. Lippo Sant

[204] Gli analiti, enzalutamide, MDPC0002, e MDPC0001 e gli standard interni (IS), N-¹³CD₃-enzalutamide, MDPC0002-¹³CD₃, e MDPC0001-¹³CD₃ sono stati estratti da 0,050 µL di plasma di ratto mediante una procedura di estrazione liquido-liquido. Soluzione di lavoro standard interna (25,0 µL) è stata aggiunta a tutti i pozzetti eccetto il semilavorato di matrice. Un volume di 25,0-µL di acetonitrile è stato aggiunto a tutti i campioni di semilavorato di matrice. Dopo l'aggiunta di 200 µL di bicarbonato di sodio al 5% in soluzione tampone acquosa, la piastra è stata vorticata per approssimativamente 10 secondi. Un pipettatore da 96 pozzetti Tomtec Quadra è stato usato per aggiungere 1,050 mL di metil terz-butil etere (MTBE) a tutti i pozzetti, miscelato, e circa 1,00 mL dello strato organico è stato trasferito in una piastra da 96 pozzetti pulita. I campioni sono stati fatti evaporare sotto azoto riscaldato e ricostituiti con 250 µL di acido formico allo 0,1% in metanolo/acqua (40:60, v/v). La piastra è stata coperta e delicatamente fatta vorticare per circa 10 secondi. Gli estratti sono stati sottoposti a cromatografia in condizioni di fase inversa su una colonna ACE 5 C18 HPLC da 5 µm, 2,1 x 30 mm. I composti sono stati rilevati e quantificati mediante spettrometria di massa in tandem in modalità ionica positiva su un MDS Sciex API 3000 dotato di una sonda Turbo IONSPRAY®. Le curve di calibrazione sono state ottenute eseguendo una regressione lineare (ponderata 1/x²) dei dati dagli standard di calibrazione.

[205] Sono state preparate le curve di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide, e i valori per i seguenti parametri sono stati determinati. La C_{max} è la concentrazione di enzalutamide più elevata osservata per ciascun ratto. T_{max} è il tempo in cui C_{max} viene raggiunta per la prima volta. AUC₀₋₇₂ è l'area sotto il grafico di tempo rispetto a concentrazione di enzalutamide plasmatica per 72 h post-dosaggio. I dati farmacocinetici per le formulazioni studiate sono presentati in Tabella 13.1.

Tabella 13.1. AUC_{0-inf} media e % di biodisponibilità in ratti per formulazioni di enzalutamide. Formulazioni di farmaco cristallino, farmaco amorfo e dispersione di HME

sono state dosate in sospensione in un veicolo di metilcellulosa allo 0,5%. Per il dosaggio endovenoso, enzalutamide è stata dissolta in 50% di glicole polietilenico-400/20% di etanolo (200 proof)/30% di acqua sterile per iniezione (USP), ed è stata dosata mediante la vena caudale. Solo la dispersione con HPMCAS è secondo l'invenzione rivendicata.

Formulazione di enzalutamide	AUC _{0-inf} media ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Biodisponibilità (%)*
Endovenoso (IV)	231	-
Farmaco cristallino (Controllo 1)	62,6	27,1
Soluzione in Labrasol (4,23 mg/ml) (Controllo 2)	225	97,4
Farmaco amorfo essiccato a spruzzo	132	57,1
Dispersione di 25%A:PVP-VA64 HME	167	72,3
Dispersione di 60%A: PVP-VA64 HME	142	61,5
Dispersione di 25%A:HPMCAS HME	187	81,0

* Biodisponibilità = $\text{AUC}_{0\text{-inf}} \text{ media} / \text{AUC}_{0\text{-inf}} \text{ media IV}$. Ad esempio, $62,6/231 = 27,1\%$

[206] Questi dati dimostrano che il dosaggio di una sospensione di enzalutamide amorfa determina un'AUC superiore rispetto a dopo il dosaggio di una sospensione di farmaco cristallino (Controllo 1). Si osserva un miglioramento ancora maggiore dopo il dosaggio di dispersioni di HME di enzalutamide con i polimeri PVP-VA64 e HPMCAS. La dispersione di HME con HPMCAS ha dato una biodisponibilità superiore rispetto alle dispersioni con PVP-VA64.

ESEMPIO 14

Compresse contenenti dispersioni essiccate a spruzzo di enzalutamide/polimero.

[207] Le compresse di enzalutamide sono state preparate mediante compressione diretta, dalla formulazione in Tabella 14.1.

F. Lippo Sant

Tabella 14.1. Composizione di compressa.

Componente	Quantità (mg/compressa)
SDD di enzalutamide/HPMCAS-M al 60%A	266,7
Biossido di silicio colloidale (Cab-O-Sil M5P)	2,5
Cellulosa microcristallina (Avicel PH102)	94,8
Lattosio monoidrato, essiccato a spruzzo (Fast Flo 316)	94,7
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	40,0
Stearato di magnesio	1,3
TOTALE	500,0

[208] La seguente procedura è stata usata per formare le compresse. In primo luogo, la dispersione amorfa solida è stata aggiunta a un contenitore appropriato. Una porzione della dispersione amorfa solida (da circa 3 a 10 volte il peso di biossido di silicio colloidale) è stata aggiunta a una sacca LDPE contenente il biossido di silicio colloidale. La SDD è stata miscelata manualmente con il biossido di silicio per approssimativamente 2 minuti. La miscela è stata fatta passare attraverso un vaglio a maglie n. 30, e aggiunta al contenitore. La miscela è stata miscelata per 15 minuti a 12 rpm usando un miscelatore Turbula. Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato e croscarmellosa sodica sono stati aggiunti al contenitore, e la miscela è stata miscelata per 15 minuti.

[209] Successivamente, la miscela è stata sottoposta a miscelazione ad alto sforzo di taglio facendola passare attraverso una Comil 197 dotata di uno schermo da 0,032 pollici e una girante 1601 (velocità della girante 1000 rpm). Poiché la Comil ha un diametro di camera di 2,2 pollici, il numero di Froude per questa miscelazione ad alto sforzo di taglio è circa 125. Il materiale macinato è stato aggiunto a un contenitore. Una porzione (approssimativamente da 3 a 10 volte il peso di stearato di magnesio) è stata aggiunta a una sacca LDPE contenente lo stearato di magnesio. Il materiale è stato miscelato manualmente con lo stearato di magnesio

F. Lippo Sant

per approssimativamente da 30 secondi a 2 minuti, fatto passare attraverso un vaglio a maglie N. 20, e aggiunto al contenitore. La miscela è stata miscelata per 5 minuti a 12 rpm usando un miscelatore Turbula.

[210] Le compresse sono state compresse usando una pressa rotante a singolo strato, con utensili convessi rotondi standard da 13/32". Compresse pesavano 500 mg ciascuna, con una durezza da 12 a 16 kP.

[211] Test dell'indice di Carr

[212] La scorrevolezza per la miscela di compresse dell'Esempio 14, e per la sola dispersione, è stata valutata usando l'indice di Carr calcolato dalla densità apparente e di compattazione. In primo luogo, la densità apparente viene misurata usando un cilindro graduato. Il cilindro vuoto viene pesato, il materiale viene aggiunto, il peso e il volume finali vengono misurati e la densità apparente viene calcolata come mostrato di seguito.

[213] *Densità apparente = Peso del Campione (g) ÷ Volume del Campione (cc)*

[214] Per misurare la densità di compattazione, il campione nel cilindro di cui sopra è posto in uno strumento di densità di compattazione VanKel, impostato per 2000 cicli. Il volume finale viene registrato, e la densità di compattazione viene calcolata come mostrato di seguito.

[215] *Densità di compattazione = Peso del Campione (g) ÷ Volume del Campione dopo 2000 Cicli di compattazione (cc)*

[216] L'indice di Carr è stato determinato usando la seguente equazione

$$[217] \quad C = 100 \times \left(1 - \frac{\rho_B}{\rho_T} \right)$$

[218] in cui ρ_B è uguale alla densità apparente e ρ_T è uguale alla densità di compattazione. I risultati sono mostrati in Tabella A.

[219] Tabella A: Indice di Carr



Formulazione	Indice di Carr
SDD di enzalutamide/HPMCAS-M al 60%	33,3%
Esempio 14 miscela di compresse (realizzata con biossido di silicio colloidale e miscelazione ad alto sforzo di taglio)	24,2%

[220] L'indice di Carr inferiore della formulazione dell'Esempio 14 dimostra proprietà di flusso migliorate della dispersione, che consentono la formazione di compresse usando un processo di compressione diretta.

ESEMPIO 15

Studio di farmacocinetica umana

[221] Uno studio randomizzato di effetto alimentare e bioequivalenza pilota di crossover a due periodi è stato condotto negli esseri umani. Questo studio ha confrontato due formulazioni. La formulazione di riferimento era una capsula di gelatina morbida riempita di liquido contenente 40 mg di enzalutamide dissolta in Labrasol; quattro di tali capsule sono necessarie per erogare una dose di 160 mg. La formulazione di test era una compressa contenente 160 mg di enzalutamide sotto forma di una dispersione essiccata a spruzzo di 60%A:HPMCAS-M. La formulazione di capsula riempita di liquido era stata precedentemente usata in studi clinici di cancro della prostata resistente alla castrazione. Il regime a quattro capsule è scomodo a causa del numero di capsule che devono essere assunte, in particolare alla luce del fatto che i pazienti oncologici devono assumere più farmaci. Gli obiettivi dello studio di farmacocinetica umana erano i seguenti:

1. Valutare la bioequivalenza di due formulazioni orali di enzalutamide dopo una singola dose da 160 mg in soggetti maschi sani in condizioni di digiuno;
2. Valutare la bioequivalenza di due formulazioni orali di enzalutamide dopo una singola dose

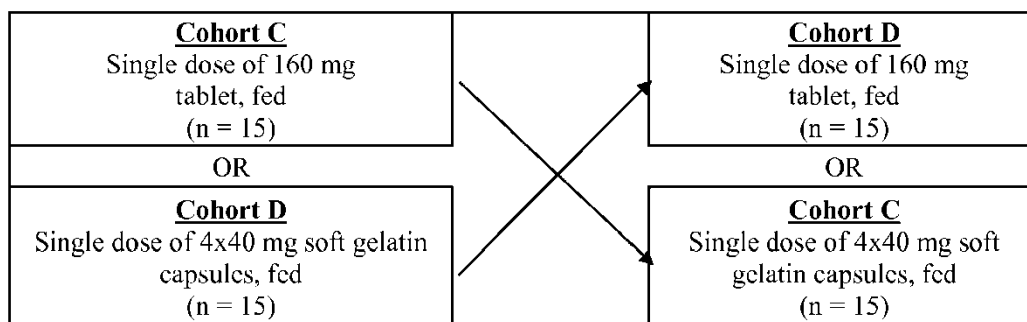
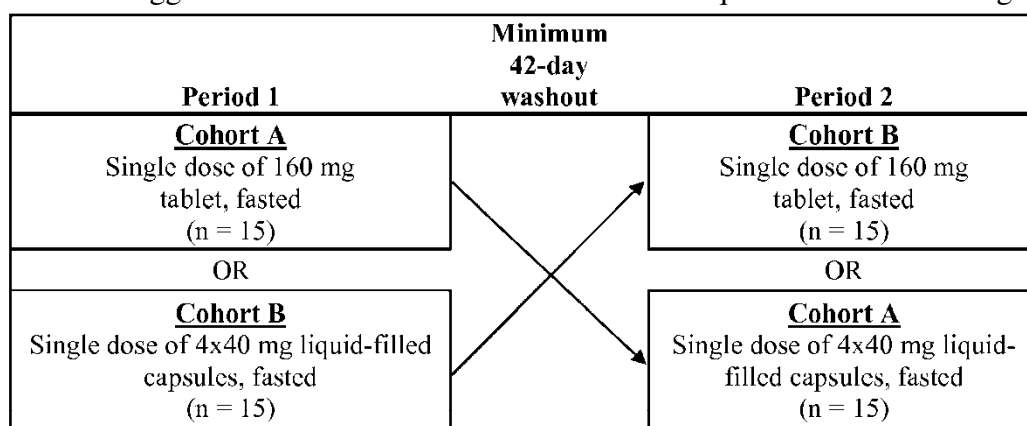
F. Lippo Sant

da 160 mg in soggetti maschi sani in condizioni di alimentazione;

3. Valutare gli effetti dell'alimento sulla velocità e l'entità dell'assorbimento di due formulazioni orali dopo una singola dose di 160 mg in soggetti maschi sani;

4. Valutare la sicurezza e la tollerabilità di due formulazioni orali di enzalutamide dopo una singola dose da 160 mg in soggetti maschi sani in condizioni di digiuno o di alimentazione.

Sessanta soggetti maschi adulti sani sono stati divisi in quattro coorti come segue.



“Minimum 42-day washout” = Washout di minimo 42 giorni

“Period *” = Periodo *

“Cohort *” = Coorte *

“Single dose of 160 mg tablet, fasted” = Unica dose di compressa da 160 mg, a digiuno

“Single dose of 4x40 mg liquid-filled capsules, fasted” = Unica dose di 4 x 40 mg di capsule riempite di liquido, a digiuno

“Single dose of 160 mg tablet, fed” = Unica dose di compressa da 160 mg, con alimentazione

F. Lippo Sant

“Single dose of 4x40 mg soft gelatin capsules, fed” = Unica dose di capsule di gelatina molle da 4 x 40 mg, con alimentazione

[222] Le condizioni di digiuno hanno comportato un digiuno notturno dal cibo (minimo 10 ore) prima del dosaggio, e le condizioni di alimentazione hanno coinvolto un pasto standard ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico che è stato ingerito entro 30 minuti prima del dosaggio. Il pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico è stato descritto in "US FDA Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (Dicembre 2002)." Sia nelle condizioni di digiuno che di alimentazione, il personale della ricerca clinica ha somministrato il medicinale dello studio a circa 0800 ore con acqua a temperatura ambiente fino a un volume totale di circa 240 mL. I soggetti sono stati tenuti a ingoiare il medicinale dello studio intero e a non masticare il medicinale prima della deglutizione. Ai soggetti è stato richiesto di astenersi dal bere bevande diverse dall'acqua durante le prime 4 ore dopo il dosaggio. È stata lasciata acqua eccetto 1 ora prima e dopo la dose. Il pranzo è stato servito ~ 4 ore dopo la dose, e la cena è stata servita ~ da 9 a 10 ore dopo la dose.

[223] Campioni di sangue per determinazioni farmacocinetiche sono stati raccolti in ciascun periodo come segue:

Giorno 1: pre-dose (0 h) e post-dose 15, 30 e 45 minuti; e a 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 12 ore;

Giorno 2: 0 e 12 ore;

Giorni 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, e 42: 0 ore.

[224] Il plasma isolato dai campioni di sangue intero è stato analizzato per concentrazioni di enzalutamide e dei suoi metaboliti MDPC0001 e MDPC002 usando un saggio sensibile, specifico e convalidato basato su cromatografia liquida e spettroscopia di massa in tandem (LC/MS/MS). Gli analiti, enzalutamide, MDPC0002, e MDPC0001 e gli standard interni (IS), N 13CD3 enzalutamide, MDPC002 13CD3, e MDPC0001-13CD3 sono stati estratti da 0,050

μL di plasma mediante una procedura di estrazione di liquido. Soluzione di lavoro standard interna (25,0 μL) è stata aggiunta a tutti i pozzetti eccetto il semilavorato di matrice. Un volume di 25,0- μL di acetonitrile è stato aggiunto a tutti i campioni di semilavorato di matrice. Dopo l'aggiunta di 200 μL di bicarbonato di sodio al 5% in soluzione tampone acquosa, la piastra è stata vorticata per approssimativamente 10 secondi. Un pipettatore da 96 pozzetti Tomtec Quadra è stato usato per aggiungere 1,050 mL di metil terz-butil etere (MTBE) a tutti i pozzetti, miscelato, e circa 1,00 mL dello strato organico è stato trasferito in una piastra da 96 pozzetti pulita. I campioni sono stati fatti evaporare sotto azoto riscaldato e ricostituiti con 250 μL di acido formico allo 0,1% in metanolo/acqua (40:60, v/v). La piastra è stata coperta e delicatamente fatta vorticare per circa 10 secondi. Gli estratti sono stati sottoposti a cromatografia in condizioni di fase inversa su una colonna ACE 5 C18 HPLC da 5 μm , 2,1 x 30 mm. I composti sono stati rilevati e quantificati mediante spettrometria di massa in tandem in modalità ionica positiva su un MDS Sciex API 3000 dotato di una sonda Turbo IONSPRAY®. Le curve di calibrazione sono state ottenute eseguendo una regressione lineare (ponderata 1/x²) dei dati dagli standard di calibrazione.

[225] Un sommario dei parametri farmacocinetici è presentato in Tabella 15.1.

Tabella 15.1. Analisi di bioequivalenza della formulazione: Media geometrica (CV%) Valori dei parametri farmacocinetici di enzalutamide plasmatica mediante trattamento e condizione alimentare

A. Confronto di formulazioni di compresse e capsule in condizioni di digiuno

Parametri farmacocinetici (Unità) ^a	Formulazione della compressa, condizioni di digiuno (Test)	Formulazione di capsula di gelatina molle riempita di liquido,	Rapporto ^b (%)	Intervallo di confidenza del 90% (%)	
				Inferiore	Superiore

F. Lippo Sant

		condizioni di digiuno (Riferimento)			
n	28	29	--	--	--
AUC _{Giorni} ¹⁻⁷ (µg•h/mL)	177 (24)	185 (25)	95	92	97
AUC _{0-t} (µg•h/mL)	255 (29)	269 (30)	95	92	97
AUC _{0-inf} (µg•h/mL)	263 (28)	278 (29)	94	92	97
C _{max} (µg/mL)	2,98 (24)	5,16 (20)	57	54	62
t _{max} ^c (h)	4,00 (2,00 - 6,00)	1,00 (0,75 - 3,00)	--	--	--
t _{1/2} (giorni)	3,45 (36)	3,67 (32)	--	--	--

B. Confronto di formulazioni di compresse e capsule in condizioni di alimentazione

Parametri farmacocinetici (unità)	Formulazione della compressa, condizioni di alimentazione (test)	Formulazione di capsula di gelatina molle riempita di liquido, condizioni di alimentazione (Riferimento)	Rapporto ^d (%)	Intervallo di confidenza del 90% (%)	
				Inferiore	Superiore
n	15	15	--	--	--
AUC _{Giorno} ¹⁻⁷ (µg•h/mL)	191 (20)	187 (19)	102	91	114
C _{max} (µg/mL)	2,96 (25)	3,86 (35)	77	65	91

F. Lippo Sant

t_{\max}^c (h)	1,00 (4,00 - 24,00)	2,00 (0,50 - 6,00)	--	--	--
------------------	------------------------	-----------------------	----	----	----

n = numero totale di soggetti che contribuiscono alle statistiche di sintesi per i parametri PK

^a Area sotto il profilo tempo-concentrazione dal momento zero al Giorno 7 ($AUC_{\text{Giorno}1-7}$), AUC dal momento zero all'ultima concentrazione misurabile (AUC_{0-t}), AUC dal momento zero a infinito ($AUC_{0-\text{inf}}$), concentrazione plasmatica massima (C_{\max}), e tempo fino alla concentrazione plasmatica massima (t_{\max}).

^b Rapporto tra medie dei minimi quadrati (Test/Riferimento) basato su test statistici di bioequivalenza del trattamento incrociato.

^c Mediana (intervallo).

^d Rapporto tra medie dei minimi quadrati (Test/Riferimento) basato su test statistici di bioequivalenza del trattamento parallelo.

[226] L'analisi ha mostrato che l'entità della biodisponibilità orale per le formulazioni di test e di riferimento era equivalente, le AUC per le due formulazioni essendo essenzialmente le stesse indipendentemente dalle condizioni alimentari (a digiuno o con alimentazione).

ESEMPIO 16

[227] Dopo che 1 parte in peso di enzalutamide (MDV3100) e 3 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; lo stesso è stato usato di seguito) sono state dissolte in acetone, un essiccatore a spruzzo (QSD-0,8-CC, GEA) è stato usato per ottenere una dispersione solida (enzalutamide amorfa).

[228] Dopo che la dispersione solida è stata miscelata con idrogenofosfato di calcio idrato, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio mediante mortaio e pestello, la miscela è stata formata in compresse usando una macchina per pastigliatura a olio per pressatura per ottenere una compressa contenente la dispersione solida a 12 kN di pressione di pastigliatura. La formulazione è mostrata in Tabella 16.

F. Lippo Sant

ESEMPIO 17

[229] Dopo che 1 parte in peso di enzalutamide e 3 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato sono state dissolte in acetone, è stato usato un essiccatore a spruzzo (QSD-0,8-CC, GEA) per ottenere una dispersione solida.

[230] Dopo che la dispersione solida è stata miscelata con idrogenofosfato di calcio idrato, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio, la miscela è stata formata in granuli usando macchina di granulazione a secco (compattatore a rulli, TF-MINI, FREUND). Dopo che i granuli risultanti sono stati miscelati con croscarmellosa sodica e stearato di magnesio, la miscela è stata formata in compresse usando una macchina per pastigliatura rotante per ottenere una compressa contenente la dispersione solida. Dopo la pastigliatura, la compressa è stata rivestita mediante macchina di rivestimento filmogeno (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). La formulazione è mostrata in Tabella 16.

Tabella 16

componente	Esempio 16	Esempio 17	Esempio 18	Esempio 21	Esempio 22	Esempio 23
enzalutamide	80,0	80,0	80,0	160	80,0	80,0
idrossipropil metilcellulosa acetato succinato	240,0	240,0	160,0	106,7	400,0	80,0
ipromellosa	-	-	-	-	-	160,0
idrogenofosfato di calcio idrato	160,6	160,6	240,6	-	54,0	256,0
diossido di silicio colloidale	-	-	-	2,5	-	-
acido silicico	-	-	-	-	-	16,0



anidro leggero						
cellulosa microcristallina	-	-	-	94,8	-	-
lattosio monoidrato	-	-	-	94,7	-	-
crospovidone	-	-	-	-	-	40,0
croscarmellosa sodica	54,0	54,0	54,0	40,0	60,0	160,0
stearato di magnesio	5,4	5,4	5,4	1,30	6,0	8,0
agente di rivestimento filmogeno	-	16,2	-	17,5	18,0	24,0
totale (mg)	540,0	556,2	540,0	517,5	618,0	824,0
dimensione della compressa	14,8 mm × 7,8 mm			Rotonda, circa 10,5 mm	14,8 mm × 7,8 mm	18,3mm × 7,8 mm

ESEMPIO 18

[231] Dopo che 1 parte in peso di enzalutamide e 2 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato sono state dissolte in acetone, è stato usato un essiccatore a spruzzo (QSD-0,8-CC, GEA) per ottenere una dispersione solida. Inoltre, una compressa è stata preparata con lo stesso metodo dell'Esempio 16. La formulazione è mostrata in Tabella 16.

ESEMPIO 19

[232] Una dispersione solida, che comprende 1 parte in peso di enzalutamide e 1,5 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, è stata preparata con lo stesso metodo



dell'Esempio 18.

ESEMPIO 20

[233] Una dispersione solida, che comprende 1 parte in peso di enzalutamide e 1 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, è stata preparata con lo stesso metodo dell'Esempio 18.

ESEMPIO 21

[234] Una dispersione solida, che comprende 1 parte in peso di enzalutamide e 0,67 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, è stata preparata con lo stesso metodo dell'Esempio 18.

[235] La dispersione solida è stata miscelata con biossido di silicio colloidale. Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato e croscarmellosa sodica sono aggiunti alla miscela e la miscelazione è continuata. La miscela viene poi macinata. Dopo che stearato di magnesio è miscelato con la miscela macinata, le compresse con nucleo sono compresse su una pressa per compresse. La compressa è stata rivestita usando una macchina di rivestimento filmogeno.

ESEMPIO 22

[236] Dopo che 1 parte in peso di enzalutamide e 5 parti in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) sono state dissolte in acetone, è stato usato un essiccatore a spruzzo (QSD-0,8-CC, GEA) per ottenere una dispersione solida.

[237] Dopo che la dispersione solida è stata miscelata con idrogenofosfato di calcio idrato e croscarmellosa sodica, la miscela è stata formata in granuli usando macchina di granulazione a secco (compattatore a rulli, TF-MINI, FREUND). Dopo che i granuli risultanti sono stati miscelati con croscarmellosa sodica e stearato di magnesio, la miscela è stata formata in compresse usando una macchina per pastigliatura rotante per ottenere una compressa contenente la dispersione solida. Dopo la pastigliatura, la compressa è stata rivestita con film

usando una macchina di rivestimento con film (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). La formulazione è mostrata in Tabella 16.

ESEMPIO 23

[238] Dopo che 1 parte in peso di enzalutamide, 2 parti in peso di ipromellosa, e 1 parte in peso di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) sono state dissolte in una miscela di acqua e acetone, è stato usato un essiccatore a spruzzo (QSD-0,8-CC, GEA) per ottenere una dispersione solida.

[239] Dopo che la dispersione solida è stata miscelata con acido silicico anidro leggero, idrogenofosfato di calcio idrato e croscarmellosa sodica, la miscela è stata formata in granuli usando una macchina di granulazione a secco (compattatore a rulli, TF-MINI, FREUND). Dopo che i granuli risultanti sono stati miscelati con croscarmellosa sodica, crospovidone e stearato di magnesio, la miscela è stata formata in compresse usando una macchina per pastigliatura rotante per ottenere una compressa contenente la dispersione solida. Dopo la pastigliatura, la compressa è stata rivestita con film usando una macchina di rivestimento con film (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). La formulazione è mostrata in Tabella 16.

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 24: Test di solubilità

[240] Enzalutamide e il polimero sono stati dissolti in 2 mL di acetone al 50% e tampone USP 6,8 al 50%. Come polimero è stato usato ciascuno tra idrossipropilmetilcellulosa 2910 (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), idrossipropilmetilcellulosa 2910 (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinilpirrolidone (Kollidon, BASF), copolividone (Kollidon VA-64, BASF), idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) ed è stato dissolto in 500 mL di un secondo fluido per il test di disintegrazione usato in un test di dissoluzione descritto nella Farmacopea giapponese quindicesima edizione. Per confronto, sono stati preparati 2 mL di enzalutamide dispersa in tampone USP 6,8 al 50% di acetone e 50% senza tali polimeri.

[241] A ciascun recipiente, sono stati aggiunti 2 mL di una soluzione di enzalutamide, e la solubilità di enzalutamide è stata misurata dopo 5 minuti. Il test è stato eseguito usando 900 mL di un tampone fosfato USP (pH 6,8) come una soluzione di test.

[242] Ciascuna solubilità è mostrata in Tabella 17.

Tabella 17

polimero	solubilità (µg/ml)
idrossipropilmetilcellulosa 2910 (TC-5E)	42,7
idrossipropilmetilcellulosa 2910 (TC-5R)	39,2
polivinilpirrolidone	40,1
copolividone	47,4
idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato	31,1
senza polimero	29,0

ESEMPIO 25: Test di dissoluzione

[243] Una proprietà di rilascio di farmaco da ciascuna della dispersione solida preparata negli Esempi da 17 a 22 o ciascuna delle compresse preparate negli Esempi 16, 18 e 21 è stata valutata mediante un test di dissoluzione di sostituzione di liquidi, in cui è stato avviato un metodo a pale (50 rpm) usando 300 mL di acido cloridrico 0,03 N (pH 1,2), e le condizioni liquide per il test di dissoluzione sono state cambiate a pH 6,8 e 900 mL 30 minuti dopo l'inizio di USP 34-NF 29. La proprietà di rilascio del farmaco è stata valutata. I profili di dissoluzione dell'enzalutamide dalla dispersione solida e dalla compressa sono mostrati rispettivamente in Figura 3, Figura 4.

ESEMPIO 26: Valutazione della stabilità di dissoluzione

[244] La compressa ottenuta nell'Esempio 17 è stata sottoposta a un test di dissoluzione per studiarne la dissoluzione immediatamente dopo la formulazione (all'inizio della conservazione) e dopo conservazione a 40 °C e 75% di umidità relativa per 1 mese. Il test di

F. Lippo Sant

dissoluzione è stato eseguito mediante il metodo a pale descritto nella Farmacopea degli Stati Uniti. Un test di dissoluzione di sostituzione di liquidi, in cui è stato avviato un metodo a pale (50 rpm) usando 300 mL di acido cloridrico 0,03N (pH 1,2), e le condizioni liquide per il test di dissoluzione sono state cambiate in pH 6,8 e 900 mL 30 minuti dopo l'inizio di USP 34-NF 29. La proprietà di rilascio del farmaco è stata valutata. Il profilo di dissoluzione è mostrato in Figura 5.

ESEMPIO 27: Test di assorbimento in cani

[245] Le compresse preparate negli Esempi 16, 18, 21, 22 e 23 e una capsula molle per il controllo sono state somministrate per via orale ai cani. La formulazione della capsula molle è mostrata in Tabella 18. È stata valutata la percentuale di esposizione ematica di enzalutamide rispetto alla capsula molle, %AUC e %C_{max}.

[246] Le formulazioni di test sono state somministrate con 50 mL di acqua ai cani che erano stati tenuti a digiuno per tutta la notte. Le formulazioni di test sono state usate in una compressa nel caso in cui la compressa comprendesse 160 mg di enzalutamide (Esempio 21), due compresse nel caso della compressa comprendevano 80 mg di enzalutamide (Esempio 16, 18, 22 e 23), o quattro capsule comprendenti 40 mg di enzalutamide per il controllo.

[247] Dopo la somministrazione orale delle formulazioni di test, i campioni di sangue sono stati raccolti nel tempo. Una concentrazione di farmaco nel plasma (ng/mL) è stata misurata e calcolata la concentrazione massima di farmaco (C_{max}) e AUC per 168 h (AUC 0-168h:ng*h/mL). I cani che hanno regolato condizione di acido nello stomaco sono stati usati in questo test sull'assunzione di individui sani.

[248] %AUC e %C_{max} di ciascuna formulazione sono mostrate in Tabella 19.

Tabella 18

	capsula molle
enzalutamide	40,000

F. Lippo Sant

caprilocaproil poliossilgliceridi	904,96
BHA	0,946
BHT	0,095
totale (mg)	946,0

Tabella 19

	Risultati PK di cane	
	% di Cmax	% di AUC
Esempio 16	102	99
Esempio 18	92	84
Esempio 21	72	70
Esempio 22	102	104
Esempio 23	112	110
Capsula molle	100	100

ESEMPIO 28: Analisi a raggi X

[249] Le dispersioni solide preparate negli Esempi 16, 18, 22 e 23 ed enzalutamide cristallina sono state valutate per la cristallinità usando raggi X. In aggiunta, la compressa iniziale preparata nell'Esempio 17 e la compressa in seguito a conservazione a 40 °C e 75% di umidità relativa per 1 mese nell'Esempio 17

[250] Come mostrato in Figura 6, le dispersioni solide preparate negli Esempi 16, 18, 22 e 23 erano amorfe. Come mostrato in Figura 7, la compressa ottenuta conservando la dispersione solida preparata nell'Esempio 17 a 40 °C e umidità relativa al 75% per 1 mese nell'Esempio 17 era anch'essa amorfa.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica solida comprendente una dispersione solida contenente enzalutamide amorfa e un polimero potenziante concentrazione, in cui il polimero è



idrossipropil metilcellulosa acetato succinato.

2. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità del polimero è da 0,5 a 7 parti in peso, rispetto a 1 parte in peso dell'enzalutamide.
3. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità del polimero è da 0,5 a 3 parti in peso, rispetto a 1 parte in peso dell'enzalutamide.
4. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità del polimero è da 3 a 5 parti in peso, rispetto a 1 parte in peso dell'enzalutamide.
5. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità del polimero è 3 parti in peso, rispetto a 1 parte in peso dell'enzalutamide.
6. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità del polimero è 5 parti in peso, rispetto a 1 parte in peso dell'enzalutamide.
7. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica è in forma farmaceutica unitaria, contenente da 40 a 160 mg dell'enzalutamide per forma farmaceutica unitaria.
8. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione comprende più di un polimero potenziante concentrazione.
9. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui almeno l'80% della quantità totale di enzalutamide presente è in una forma amorfa.
10. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la dispersione solida comprende tra 50% e 70% di enzalutamide.
11. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la dispersione solida è sostanzialmente omogenea in modo tale che la frazione di enzalutamide che è presente in domini amorfi relativamente puri all'interno della dispersione solida sia inferiore al 20% in peso della quantità totale di enzalutamide.
12. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la dispersione



solida è preparata mediante essiccazione a spruzzo.

13. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, in cui la dispersione solida è preparata mediante estrusione con fusione a caldo.

14. Composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, comprendente inoltre una carica, un legante, un disintegrante, un acidificante, un agente effervescente, un dolcificante artificiale, un aromatizzante, un lubrificante, un agente colorante, un agente stabilizzante, un tampone, un antiossidante, un glidante o una loro miscela.

15. Processo di produzione di una composizione farmaceutica solida secondo la rivendicazione 1, comprendente:

(1) preparare la dispersione solida di enzalutamide amorfa e il polimero

(2) miscelare e/o granulare la dispersione solida, e

(3) pastigliare la dispersione solida.

16. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui il passaggio (2) comprende miscelare la dispersione solida con un additivo o due o più additivi e granulare la miscela, e comprendente inoltre un passaggio di pastigliare granuli della miscela.

17. Composizione farmaceutica solida di rivendicazione 1, che è una compressa.

18. Composizione farmaceutica solida di rivendicazione 17, in cui la compressa comprende 45-70% in peso della dispersione solida, la dispersione comprendendo 55-65% in peso dell'enzalutamide e dell'idrossipropil metilcellulosa acetato succinato; preferibilmente in cui la compressa comprende 45-55% in peso della dispersione solida; o in cui la compressa comprende 55,3% in peso della dispersione solida, la dispersione comprendendo 60% in peso dell'enzalutamide e dell'idrossipropil metilcellulosa acetato succinato.

19. Composizione farmaceutica solida di rivendicazione 1 per l'uso nel trattamento di un disturbo iperproliferativo.

20. Composizione farmaceutica solida per l'uso secondo la rivendicazione 19, in cui:

- i) il disturbo iperproliferativo è selezionato dal gruppo costituito da iperplasia prostatica benigna, cancro della prostata, cancro della mammella e cancro ovarico; o
- ii) il disturbo iperproliferativo è cancro della prostata e il cancro della prostata è selezionato dal gruppo costituito da cancro della prostata ormone-refrattario e cancro della prostata ormone-sensibile.

Il sottoscritto Dott. Roberto Pistolesi dichiara che quanto precede è traduzione conforme al testo originale del brevetto europeo concesso.

Il Mandatario

Dr. Roberto Pistolesi

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscr. Albo No. 853)

F. Lippo Sant

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 2/7

Figure 2A-2B

“INITIAL” = INIZIALE

“1 DAY 50°C/75% RH” = 1 GIORNO 50 °C/75% DI RH

“*%A:HPMCAS-MG DISPERSION D*” = *%A:HPMCAS-MG DISPERSIONE D*

TAVOLE 3-4/7

Figure 3-4

“Time (min)” = Tempo (min)

TAVOLA 5/7

Figura 5

“Dissolved (%)” = Dissolta (%)

“Time (min)” = Tempo (min)

TAVOLA 6/7

Figura 6

“Crystalline drug substance” = Sostanza di farmaco cristallino

TAVOLA 7/7

Figura 7

“Initial” = Iniziale

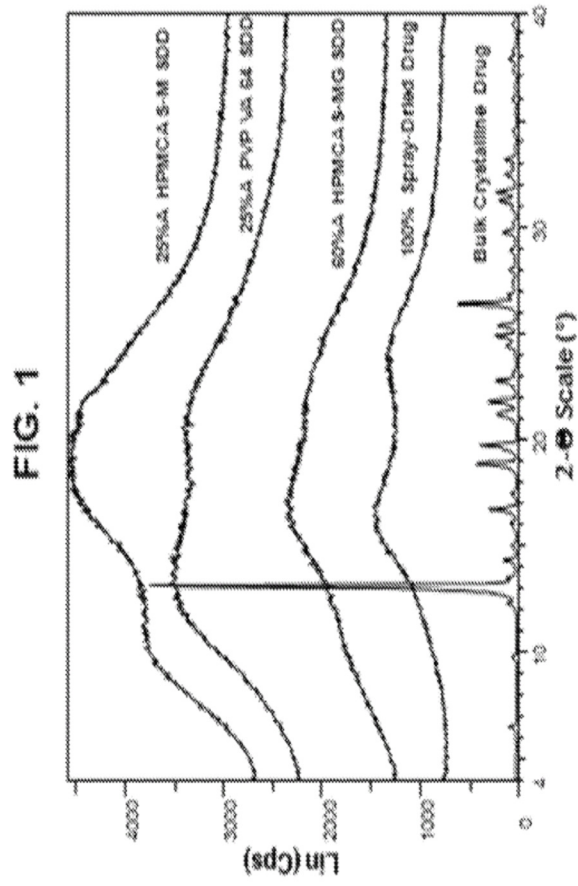
Il Mandatario

Dr. Roberto Pistolesi

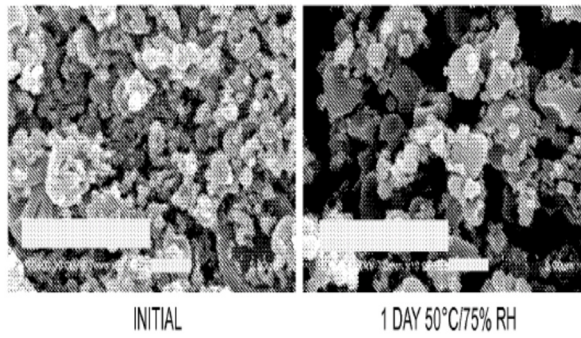
della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscr. Albo No. 853)



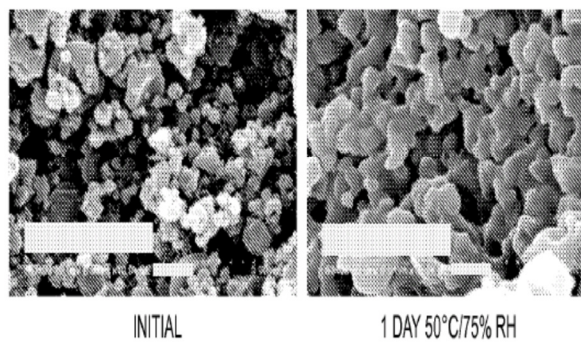


J. L. Santos



60%A:HPMCAS-MG
DISPERSION D6

FIG. 2A



80%A:HPMCAS-MG
DISPERSION D7

FIG. 2B

J. L. Santos

3/7

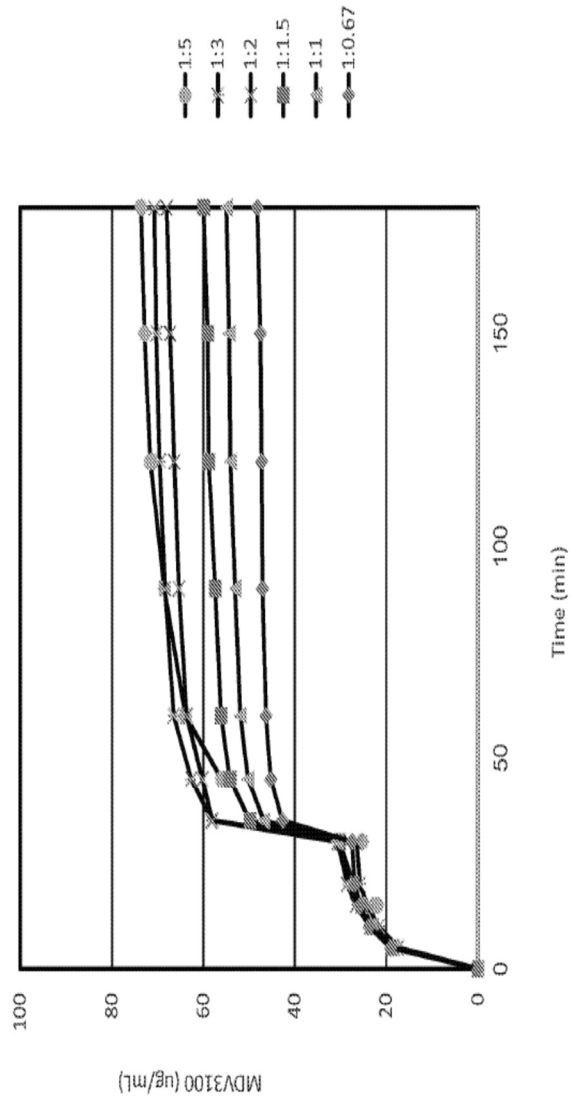


FIG. 3

F. Lippo Sant

4/7

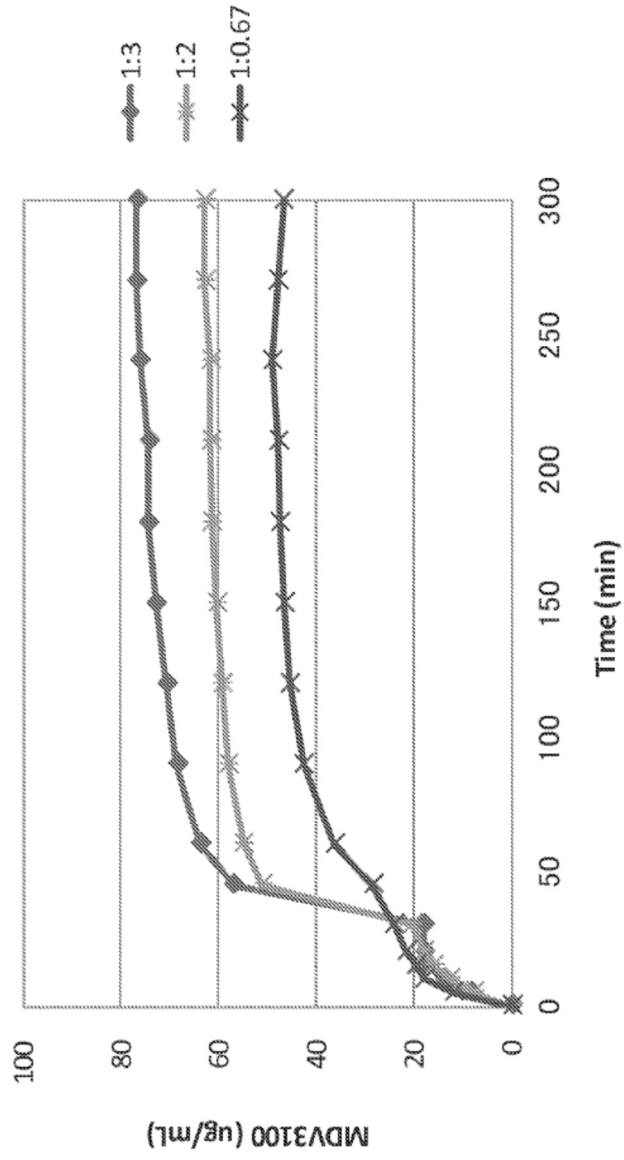


FIG. 4

J. Lippo Sant

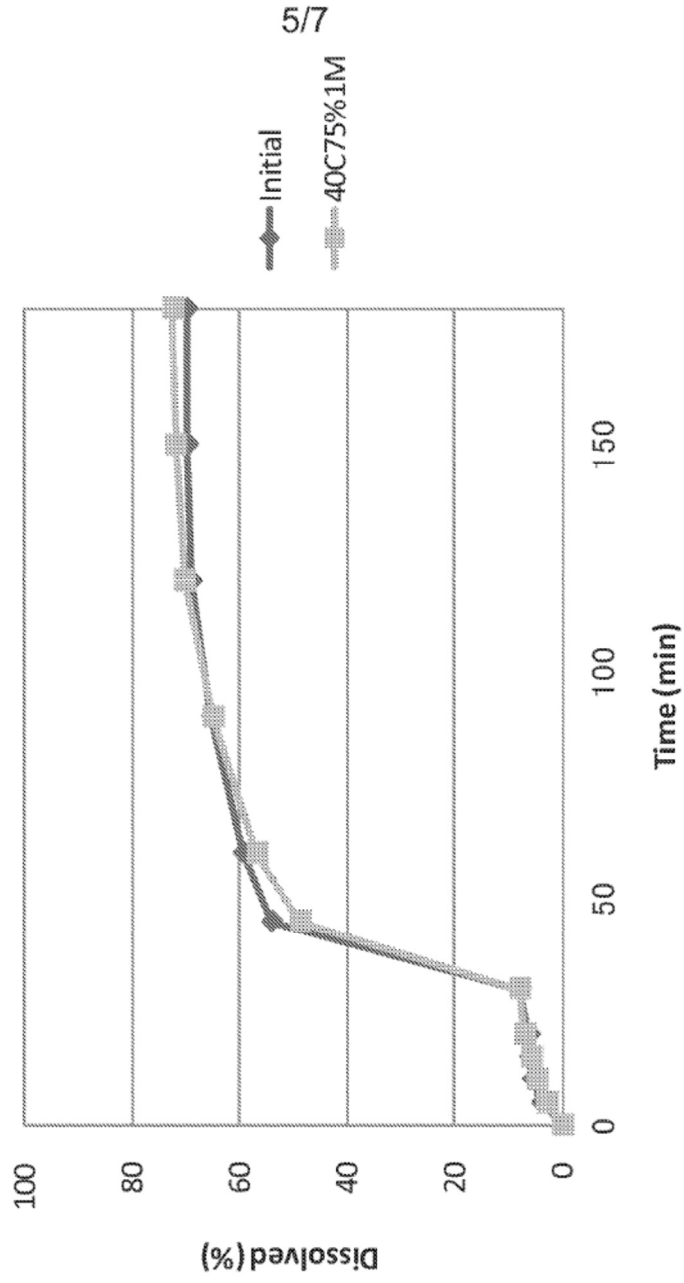
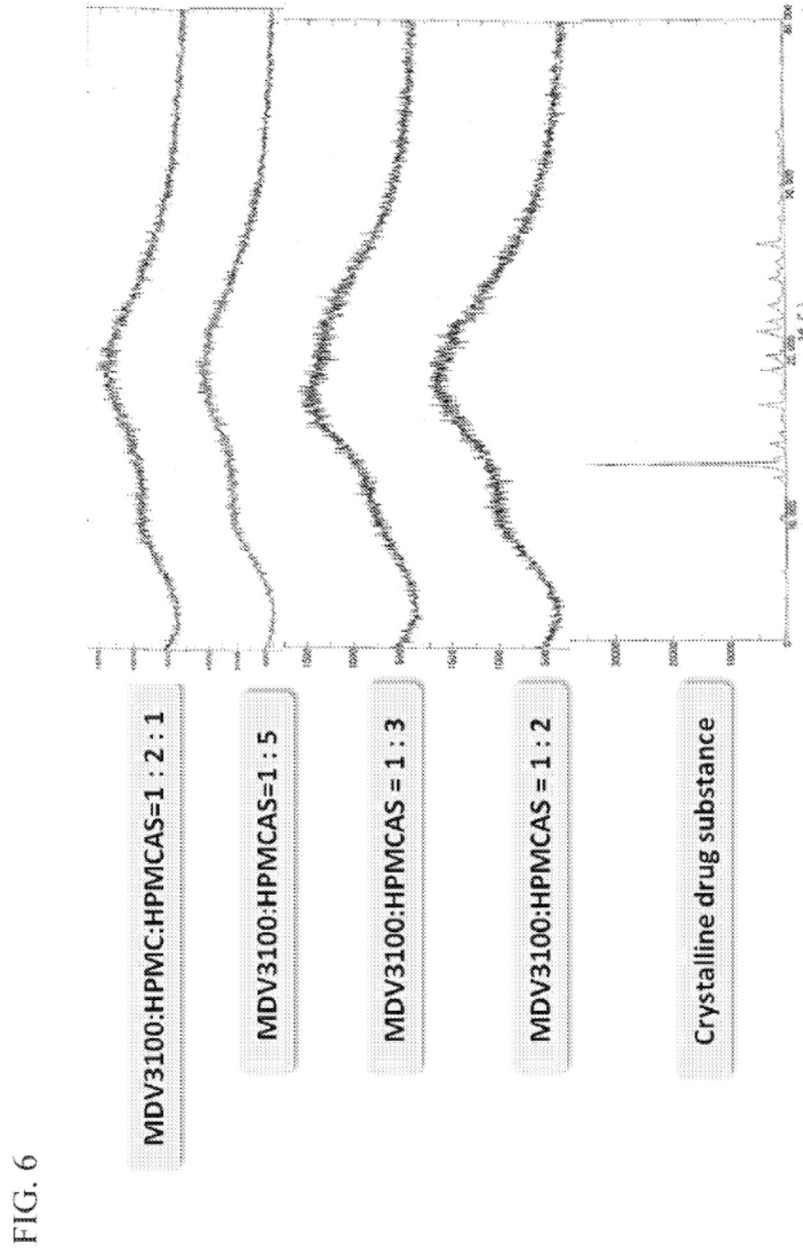


FIG. 5

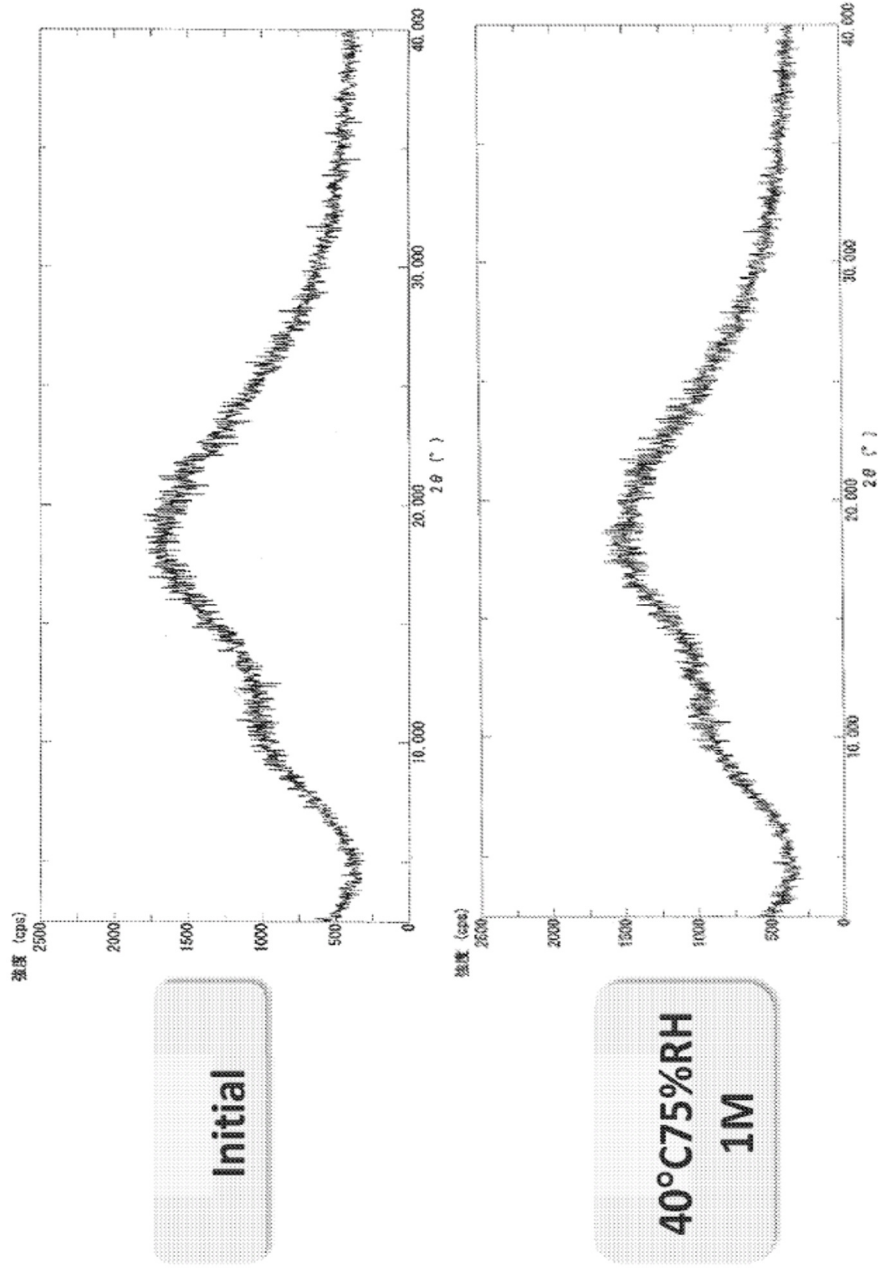
J. L. Santos



F. Lippo Sant

7/7

FIG.7



F. Lippo Sant