

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 226 841

a nome: Aragon Pharmaceuticals, Inc.

a: Los Angeles, CA 90024 - USA

dal titolo: Composizioni anticancro.

DESCRIZIONE

La presente invenzione concerne formulazioni farmaceutiche di ARN-509, che possono essere somministrate a un mammifero, in particolare un essere umano, affetto da una malattia o condizione correlata al recettore degli androgeni (AR), in particolare cancro, più in particolare cancro della prostata, inclusi ma non limitati a cancro della prostata resistente a castrazione, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico naive a chemioterapia, cancro della prostata sensibile a ormoni con recidiva biochimica, o cancro della prostata resistente a castrazione non metastatico ad alto rischio. In un aspetto, queste formulazioni comprendono una dispersione solida di ARN-509 e HPMCAS. In un aspetto, la dispersione solida di ARN-509 e HPMCAS è ottenibile, in particolare è ottenuta, estrudendo da fuso una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS, e facoltativamente susseguentemente macinando detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, la dispersione solida di ARN-509 e HPMCAS è ottenibile, in particolare è ottenuta, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS in un solvente idoneo.

La dispersione solida di ARN-509 e HPMCAS può essere formulata inoltre con un veicolante farmaceuticamente accettabile in una formulazione farmaceutica, tale formulazione fornendo stabilità migliorata o durata a magazzino

migliorata. Con la formulazione della presente invenzione, il carico di pillole per il paziente, in particolare il paziente con cancro, può essere ridotto, e perciò l'aderenza alla terapia e l'efficienza della terapia possono essere migliorate.

WO 2013/152342 si riferisce a metodi e composizioni per trattare il cancro comprendenti somministrare a un paziente un regime di combinazione comprendente OSI-027 e un antagonista del recettore degli androgeni.

Figure

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

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

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

Descrizione dettagliata

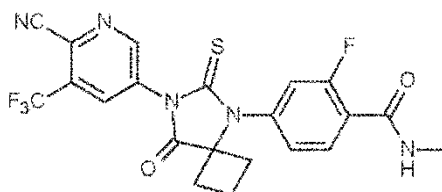
ARN-509 è un antagonista potente e specifico del recettore degli androgeni (AR). Il meccanismo d'azione di ARN-509 è un antagonismo della segnalazione del recettore degli androgeni attraverso inibizione della traslocazione nucleare di AR e dell'unione di DNA a elementi di risposta agli androgeni.

Le azioni degli androgeni con recettori degli androgeni sono state implicate in un numero di malattie o condizioni, come cancro dipendente dagli androgeni, virilizzazione nelle donne, e acne, tra gli altri. Composti che diminuiscono gli effetti degli androgeni con recettori degli androgeni e/o abbassano le concentrazioni di recettori degli androgeni trovano uso nel trattamento di malattie o condizioni in cui i recettori degli androgeni svolgono un ruolo.

Malattie o condizioni correlate ad AR includono, ma non sono limitate a: iperplasia benigna della prostata, irsutismo, acne, adenomi e neoplasie della prostata, cellule di tumori benigni o maligni contenenti il recettore degli androgeni, iperpilosità,

seborrea, endometriosi, sindrome dell'ovaio policistico, alopecia androgenetica, ipogonadismo, osteoporosi, soppressione della spermatogenesi, libido, cachessia, anoressia, integrazione di androgeni per livelli di testosterone diminuiti correlati all'età, cancro della prostata, cancro della mammella, cancro dell'endometrio, cancro dell'utero, vampate di calore, atrofia e debolezza muscolare nella malattia di Kennedy, atrofia della pelle, perdita ossea, anemia, arteriosclerosi, malattia cardiovascolare, perdita di energia, perdita di benessere, diabete di tipo 2, e accumulo di grasso addominale. Dato il ruolo centrale di AR nello sviluppo e nella progressione del cancro della prostata, ARN-509 è utile per il trattamento di cancro, in particolare cancro della prostata, incluso ma non limitato a cancro della prostata resistente a castrazione, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico naive a chemioterapia, cancro della prostata sensibile a ormoni con recidiva biochimica, o cancro della prostata resistente a castrazione non metastatico ad alto rischio.

La struttura chimica di ARN-509 è:



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

Un aspetto dell'invenzione riguarda formulazioni farmaceutiche, in particolare formulazioni farmaceutiche solide, più in particolare formulazioni

farmaceutiche solide per somministrazione orale di ARN-509, dove tali formulazioni hanno una stabilità migliorata, una durata a magazzino più lunga, o forniscono un carico di pillole ridotto per il paziente, in particolare il paziente con cancro. Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione forniscono un mezzo per aumentare l'aderenza alla terapia e l'efficienza della terapia.

L'invenzione concerne una dispersione solida comprendente ARN-509 e HPMCAS; in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS nella dispersione solida è nell'intervallo da 1:1 a 1:5.

HPMCAS o idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato o ipromellosa acetato succinato (numero CAS 71138-97-1) è una miscela di esteri di acido acetico e acido monosuccinico di idrossipropilmetilcellulosa (nome IUPAC: cellulosa, 2-idrossipropilmetiletere, acetato, idrogeno butandioato). Sono disponibili differenti gradi differenziati in base al grado/rapporto di sostituzione (contenuto di acetile, contenuto di succinoile) e alla granulometria (micronizzati e granulari). In un aspetto dell'invenzione, l'HPMCAS nelle dispersioni con ARN-509 è HPMCAS LG (grado granulare) o HPMCAS LF (grado micronizzato) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), in particolare HPMCAS LG.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente ARN-509 e HPMCAS LG.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida comprendente ARN-509 e HPMCAS LF.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS LG.

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS LF.

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

Secondo l'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS nella dispersione solida come descritto nel presente contesto è nell'intervallo da 1:1 a 1:5, più preferibilmente da 1:1 a 1:3 o da 1:2 a 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:3. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2. In un aspetto dell'invenzione, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella consistente in una dispersione solida come descritto nel presente contesto.

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

Un aspetto dell'invenzione è una particella consistente in una dispersione solida comprendente ARN-509 e HPMCAS LG, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella consistente in una dispersione solida comprendente ARN-509 e HPMCAS LF, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella consistente in una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella consistente in una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS LG, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella consistente in una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS LF, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida come descritto sopra nel presente contesto.

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

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

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

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

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS LG, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una particella comprendente una dispersione solida consistente in ARN-509 e HPMCAS LF, in particolare in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo da fuso una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS e susseguentemente macinando detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo da fuso una miscela consistente in ARN-509 e HPMCAS e susseguentemente macinando detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo da fuso una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS LG e susseguentemente macinando detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo da fuso una miscela consistente in ARN-509 e HPMCAS LG e susseguentemente macinando detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo da fuso una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS LF e susseguentemente macinando

detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, estrudendo da fuso una miscela consistente in ARN-509 e HPMCAS LF e susseguentemente macinando detta miscela estrusa da fuso. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS in un solvente idoneo. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela consistente in ARN-509 e HPMCAS in un solvente idoneo. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS LG in un solvente idoneo. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela consistente in ARN-509 e HPMCAS LG in un solvente idoneo. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3.

In un aspetto dell'invenzione, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela comprendente ARN-509 e HPMCAS LF in un solvente idoneo. In un aspetto, le particelle come descritto nel presente contesto sono ottenibili, in particolare sono ottenute, essiccando a spruzzo una miscela consistente in ARN-509 e HPMCAS LF in un solvente idoneo. In un aspetto, il rapporto peso/peso di

ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3.

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

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle come descritto nel presente contesto.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS LG. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS LG. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS LF. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un

veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS LF. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo come descritto nel presente contesto. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione da fuso come descritto nel presente contesto.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle consistenti in una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle consistenti in una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo come descritto nel presente contesto. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione da fuso come descritto nel presente contesto.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica

comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS LG. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS LG. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo come descritto nel presente contesto. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione da fuso come descritto nel presente contesto.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS LF. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle comprendenti una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS LF. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo come descritto nel presente contesto. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione da fuso come descritto nel presente contesto.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle consistenti in una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS LG. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica

comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle consistenti in una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS LG. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LG è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo come descritto nel presente contesto. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione da fuso come descritto nel presente contesto.

Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle consistenti in una dispersione solida, detta dispersione solida comprendendo ARN-509 e HPMCAS LF. Un aspetto dell'invenzione è una formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle consistenti in una dispersione solida, detta dispersione solida consistendo in ARN-509 e HPMCAS LF. In un aspetto, il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS LF è 1:2 o 1:3. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante essiccazione a spruzzo come descritto nel presente contesto. In un aspetto, le particelle sono ottenibili, in particolare sono ottenute, mediante estrusione da fuso come descritto nel presente contesto.

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

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

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

Un aspetto dell'invenzione è una dispersione solida come descritto nel

presente contesto in cui ARN-509 è l'unico ingrediente farmaceutico attivo.

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

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

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

I sali di addizione farmaceuticamente accettabili sono destinati a comprendere le forme di sale atossiche terapeuticamente attive. Le forme di sale di addizione di acido possono essere ottenute trattando la forma di base di ARN-509 con un acido appropriato come acidi inorganici, inclusi ma non limitati a, acidi alogenidrici, ad es. acido cloridrico, acido bromidrico e gli acidi simili; acido solforico; acido nitrico; acido fosforico; acido metafosforico e gli acidi simili; o acidi organici, inclusi ma non limitati a, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido trimetilacetico, acido propanoico, acido idrossiacetico, acido 2-idrossipropanoico, acido 2-ossopropanoico, acido glicolico, acido ossalico, acido malonico, acido succinico, acido maleico, acido fumarico, acido malico, acido mandelico, acido tartarico, acido 2-idrossi-1,2,3-propantricarbossilico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido 1,2-etandisolfonico, acido 2-idrossietansolfonico, acido benzoico, acido cinnamico, acido idrocinnamico, acido benzensolfonico, acido 4-metilbensensolfonico, acido 2-naftalensolfonico, acido cicloesansolfammico, acido 2-idrossibenzoico, acido 4-ammino-2-idrossibenzoico, acido esanoico, acido

ciclopentanpropionico, acido 3-(4-idrossibenzoil)benzoico, acido 4-metilbicyclo-[2.2.2]ott-2-en-1-carbossilico, acido glucoeptonico, acido terz-butilacetico, acido laurilsolforico, acido gluconico, acido glutammico, acido idrossinaftoico, acido stearico, acido muconico, acido butirrico, acido fenilacetico, acido fenilbutirrico, acido valproico, e acidi simili.

Al contrario dette forme di sale possono essere convertite mediante trattamento con una base appropriata nella forma di base libera.

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

In generale, le dosi impiegate per trattamento di esseri umani adulti sono tipicamente nell'intervallo da 0,01 mg a 5000 mg al giorno. In un aspetto, le dosi impiegate per trattamento di esseri umani adulti sono da circa 1 mg a circa 1000 mg al giorno. In un altro aspetto, le dosi impiegate per trattamento di esseri umani adulti sono da circa 100 mg a circa 500 mg al giorno. In un altro aspetto, la dose impiegata per trattamento di esseri umani adulti è 240 mg al giorno. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione esatti di ARN-509 possono dipendere dalla particolare condizione che è trattata, dalla gravità della condizione che è trattata, dall'età, peso e condizione fisica generale del particolare paziente nonché da altro medicamento che l'individuo può stare prendendo, come è noto agli esperti dell'arte. Per di più, è evidente che dette quantità giornaliere possono essere abbassate o aumentate a seconda della risposta del soggetto trattato e/o a seconda della valutazione del medico prescrivente ARN-509. Le dosi menzionate nel presente contesto sono pertanto soltanto una linea guida e non sono intese limitare l'ambito o uso dell'invenzione in alcun modo. In un aspetto dell'invenzione,

la dose giornaliera è opportunamente presentata in una dose singola o in dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo) o a intervalli appropriati, per esempio come due, tre, quattro o più sottodosi al giorno. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 4 dosi suddivise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 4 dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo). In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 3 dosi suddivise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 3 dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo). In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 2 dosi suddivise. In un aspetto dell'invenzione, la dose giornaliera è somministrata in 2 dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo).

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

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

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

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

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

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

La formulazione della presente invenzione può essere usata anche in combinazione con un altro agente anticancro, in particolare con un altro agente anti-cancro della prostata, più in particolare con un inibitore della biosintesi degli androgeni, che inibisce 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), in particolare abiraterone acetato. La formulazione della presente invenzione può essere combinata inoltre con prednisone.

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

Detta combinazione può comprendere inoltre prednisone.

L'espressione "una dispersione solida" significa un sistema in uno stato solido (in contrapposizione a uno stato liquido o gassoso) comprendente almeno due componenti, in cui un componente è disperso in modo più o meno regolare in tutto l'altro componente o componenti. Quando detta dispersione dei componenti è tale che il sistema è chimicamente e fisicamente uniforme od omogeneo per intero o consiste in una fase come definito in termodinamica, tale dispersione solida è chiamata "soluzione solida" nel presente contesto. Le soluzioni solide sono sistemi fisici preferiti poiché i componenti in esse sono solitamente prontamente biodisponibili per gli organismi a cui sono somministrati. Questo vantaggio può probabilmente essere spiegato dalla facilità con cui dette soluzioni solide possono

formare soluzioni liquide quando messe a contatto con un mezzo liquido come il succo gastrico. La facilità di dissoluzione può essere attribuita almeno in parte al fatto che l'energia richiesta per una dissoluzione dei componenti da una soluzione solida è minore di quella richiesta per la dissoluzione di componenti da una fase solida cristallina o microcristallina.

L'espressione "una dispersione solida" comprende anche dispersioni che sono meno omogenee per intero di soluzioni solide. Tali dispersioni non sono chimicamente e fisicamente uniformi per intero o comprendono più di una fase. Per esempio, l'espressione "una dispersione solida" riguarda anche un sistema in uno stato solido comprendente almeno due componenti (a) e (b) e avente domini o piccole regioni in cui amorfo, microcristallino o cristallino (a), o amorfo, microcristallino o cristallino (b), o entrambi, sono dispersi in modo più o meno regolare in un'altra fase comprendente (b), o (a), o una soluzione solida comprendente (a) e (b). Detti domini sono regioni contrassegnate in modo distintivo da qualche peculiarità fisica, di piccola grandezza in confronto alla grandezza del sistema nel complesso, e distribuite in modo regolare e casuale in tutto il sistema.

Sono preferite dispersioni solide o particelle come descritto nel presente contesto in cui ARN-509 è in una fase non cristallina in quanto queste hanno un tasso di dissoluzione intrinsecamente più celere di quelle in cui parte o tutto l'ARN-509 è in una forma microcristallina o cristallina.

Alternativamente, le dispersioni solide possono essere sotto forma di una dispersione in cui ARN-509 amorfo o microcristallino o HPMCAS amorfo o microcristallino è disperso in modo più o meno regolare in una soluzione solida comprendente ARN-509 e HPMCAS.

In un aspetto dell'invenzione ARN-509 è presente nelle dispersioni solide

come descritto nel presente contesto in forma amorfa.

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

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

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

Il processo di estrusione da fuso comprende le seguenti fasi:

- a) miscelare ARN-509 e HPMCAS,
- b) facoltativamente mescolare additivi con la miscela dunque ottenuta,
- c) riscaldare la mescola dunque ottenuta fino a quando si ottiene un fuso omogeneo,
- d) forzare il fuso dunque ottenuto attraverso uno o più ugelli; e
- e) raffreddare il fuso fino a quando solidifica.

I termini "fuso" e "fusione" significano non soltanto l'alterazione da uno stato solido a uno stato liquido, ma possono riferirsi anche a una transizione a uno stato vetroso o uno stato gommoso, e in cui è possibile che un componente della miscela venga racchiuso più o meno omogeneamente nell'altro. In casi particolari, un componente fonde e l'altro componente/gli altri componenti si dissolve/ono nel fuso formando dunque una soluzione, che al raffreddamento può formare una soluzione solida avente vantaggiose proprietà di dissoluzione.

Un parametro importante dell'estrusione da fuso è la temperatura alla quale l'estrusore da fuso sta funzionando. Per il processo di estrusione da fuso della presente invenzione, la temperatura di funzionamento varia preferibilmente tra circa 160 °C e circa 190 °C, più preferibilmente varia tra circa 160 °C e 175 °C. Il limite inferiore di temperatura è definito dal punto in cui ARN-509 sta ancora fondendo durante un'estrusione con un dato insieme di condizioni di estrusione. Quando ARN-509 non è completamente fuso, l'estruso può non fornire la biodisponibilità desiderata. Quando la viscosità della miscela è troppo alta, il processo di estrusione da fuso è difficile. A temperature più alte i componenti possono decomporsi fino a un livello inaccettabile. Un esperto dell'arte riconosce l'intervallo di temperatura più appropriato da usare.

Anche il tasso di produttività è di importanza poiché i componenti possono iniziare a decomporsi quando rimangono troppo a lungo a contatto con l'elemento riscaldante.

Si apprezza che l'esperto dell'arte è in grado di ottimizzare i parametri del processo di estrusione da fuso entro gli intervalli dati sopra. Le temperature di esercizio sono determinate anche dalla tipologia di estrusore o dalla tipologia di configurazione all'interno dell'estrusore che è usato. La maggior parte dell'energia necessaria per fondere, miscelare e dissolvere i componenti nell'estrusore può essere fornita dagli elementi riscaldanti. Tuttavia, anche l'attrito del materiale all'interno dell'estrusore può fornire una quantità sostanziale di energia alla miscela e adiuvarne nella formazione di un fuso omogeneo dei componenti.

Un esperto dell'arte riconosce l'estrusore più appropriato, come, per esempio, un estrusore monovite, un estrusore bivate o un estrusore multivite, per la preparazione della materia in oggetto della presente invenzione.

L'essiccazione a spruzzo di una miscela dei componenti in un solvente idoneo rende anche una dispersione solida di detti componenti o particelle comprendenti o consistenti in una dispersione solida di detti componenti e può essere un'alternativa utile al processo di estrusione da fuso, particolarmente in quei casi ove l'HPMCAS non è sufficientemente stabile da resistere alle condizioni di estrusione e ove solvente residuo può essere efficacemente rimosso dalla dispersione solida. Finanche un'altra possibile preparazione consiste nella preparazione di una miscela dei componenti in un solvente idoneo, nel versamento di detta miscela su una grande superficie in modo da formare una pellicola sottile, e nell'evaporazione del solvente da essa.

Solventi idonei per essiccazione a spruzzo possono essere qualsiasi solvente organico in cui ARN-509 e HPMCAS, in particolare HPMCAS LG o HPMCAS LF, sono miscibili. In un aspetto dell'invenzione, il punto di ebollizione del solvente è inferiore alla T_g (temperatura di transizione vetrosa) della dispersione solida. In aggiunta, il solvente deve avere una tossicità relativamente bassa ed essere rimosso dalla dispersione a un livello che sia accettabile secondo le linee guida del Comitato internazionale sull'armonizzazione (ICH, International Committee on Harmonization). Una rimozione di solvente a questo livello può richiedere una fase di post-essiccazione come per esempio essiccazione a vassoio, susseguente al processo di essiccazione a spruzzo. Solventi includono alcoli come metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo, e butanolo, in particolare metanolo; chetoni come acetone, metiletilchetone e metilisobutilchetone; esteri come etilacetato e propilacetato; e vari altri solventi come acetonitrile, diclorometano, toluene, e 1,1,1-tricloroetano. Possono essere usati anche solventi a bassa volatilità come dimetilacetammide o dimetilsolfossido.

In un aspetto dell'invenzione, il solvente idoneo per un'essiccazione a spruzzo è una miscela di solventi. In un aspetto dell'invenzione il solvente per un'essiccazione a spruzzo è una miscela di un alcol e diclorometano, in particolare una miscela di metanolo e diclorometano, più in particolare una miscela di metanolo e diclorometano 6:4 (p:p) o 5:5 (p/p), 6:4 (p:p) essendo preferito.

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

Come usato nel presente contesto, il termine d^{50} ha il suo significato convenzionale come noto all'esperto dell'arte e può essere misurata mediante tecniche di misurazione della granulometria note nell'arte come, per esempio, frazionamento in campo-flusso di sedimentazione, spettroscopia a correlazione fotonica, diffrazione laser o centrifugazione a disco. La d^{50} menzionata nel presente contesto può essere correlata a distribuzioni di volume delle particelle. In quella istanza, con "una d^{50} di 50 μm " è significato che almeno il 50% del volume delle particelle ha una granulometria minore di 50 μm . Lo stesso si applica alle altre granulometrie menzionate. In una maniera similare, la granulometria d^{50} può essere correlata alle distribuzioni dei pesi delle particelle. In quella istanza, con

“una d^{50} di 50 μm ” è significato che almeno il 50% del peso delle particelle ha una granulometria minore di 50 μm . Lo stesso si applica alle altre granulometrie menzionate. Solitamente il volume e la distribuzione del peso danno come risultato lo stesso o circa lo stesso valore della granulometria media.

La granulometria può essere un importante fattore che determina la rapidità di pastigliatura, in particolare la scorrevolezza e pertanto la fabbricabilità su larga scala di una particolare forma di dosaggio o formulazione, e la qualità del prodotto finale. Ad esempio, per capsule, la granulometria può variare preferibilmente da circa 100 a circa 1500 μm (d^{50}); per pastiglie la granulometria è preferibilmente meno di 250 μm , più preferibilmente meno di 100 μm (d^{50}). Particelle troppo piccole (< 10-20 μm) provocano spesso appiccicosità sui punzoni per pastiglia e problematiche di fabbricabilità.

Le particelle o dispersioni solide come descritto nel presente contesto possono inoltre comprendere uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili come, per esempio, plastificanti, aromi, coloranti, conservanti e simili. Specialmente in caso di preparazione mediante estrusione da fuso a caldo, detti eccipienti non devono essere sensibili al calore, in altre parole, non devono mostrare alcuna degradazione o decomposizione apprezzabile alla temperatura di esercizio dell'estrusore da fuso.

Plastificanti idonei sono farmaceuticamente accettabili e includono polialcoli a basso peso molecolare come etilenglicole, propilenglicole, 1,2-butilenglicole, 2,3-butilenglicole, stirenglicole; polietilenglicoli come dietilenglicole, trietilenglicole, tetraetilenglicole; altri polietilenglicoli aventi un peso molecolare inferiore a 1.000 g/mol; polipropilenglicoli aventi un peso molecolare inferiore a 200 g/mol; glicoleteri come monoisopropiletero di monopropilenglicole;

monoetere di propilenglicole; monoetere di dietilenglicole; plastificanti di tipo estere come trietilcitrate, sorbitollattato, etillattato, butillattato, etilglicolato, allilglicolato; e ammine come monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilentetrammina, 2-ammino-2-metil-1,3-propandiol e simili. Di questi, i polietilenglicoli a basso peso molecolare, etilenglicole, polipropilenglicoli a basso peso molecolare e specialmente propilenglicole sono preferiti.

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

Le dispersioni solide o le particelle della presente invenzione possono essere formulate in formulazioni farmaceutiche comprendenti una quantità terapeuticamente efficace di ARN-509. Sebbene, in prima istanza, siano previste formulazioni farmaceutiche per somministrazione orale come pastiglie e capsule, le dispersioni solide o le particelle della presente invenzione possono essere usate anche per preparare formulazioni farmaceutiche ad es. per somministrazione rettale. Formulazioni preferite sono quelle adatte a una somministrazione orale sagomate come pastiglia. Possono essere prodotte mediante tecniche di pastigliatura convenzionali con ingredienti o eccipienti convenzionali (veicolante farmaceuticamente accettabile) e con macchine di pastigliatura convenzionali. Al fine di facilitare la deglutizione di tale formulazione da parte di un mammifero, è vantaggioso dare alle formulazioni, in particolare alle pastiglie, una sagoma appropriata. Una rivestitura di pellicola sulla pastiglia può contribuire ulteriormente alla facilità con cui può essere deglutita.

Le formulazioni dell'invenzione, in particolare le pastiglie, possono includere uno o più eccipienti convenzionali (veicolante farmaceuticamente

accettabile) come disgreganti, diluenti, riempitivi, leganti, agenti tamponanti, lubrificanti, antiagglomeranti, agenti addensanti, agenti dolcificanti, aromi, e colori. Alcuni eccipienti possono servire a molteplici scopi. Preferibilmente, le formulazioni della presente invenzione includono un disgregante, un diluente o riempitivo, un lubrificante e un antiagglomerante.

Disgreganti idonei sono quelli che hanno un grande coefficiente di espansione. Esempi di essi sono polimeri reticolati idrofili, insolubili o scarsamente idrosolubili come crosprovidone (polivinilpirrolidone reticolato) e croscarmellosa sodica (carbossimetilcellulosa sodica reticolata). La quantità di disgregante nelle pastiglie secondo la presente invenzione può opportunamente variare da circa il 3 a circa il 15% (p/p) e preferibilmente variare da circa il 3 al 7%, in particolare è circa il 5% (p/p). Poiché i disgreganti per loro natura rendono formulazioni a rilascio prolungato quando impiegati in massa, è vantaggioso diluirli con una sostanza inerte chiamata diluente o riempitivo.

Come diluenti o riempitivi può essere usata una varietà di materiali. Esempi sono lattosio monoidrato, lattosio anidro, saccarosio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, amido, cellulosa (ad es. cellulosa microcristallina (Avicel™), cellulosa microcristallina silicificata), fosfato di calcio dibasico diidrato o anidro, e altri noti nell'arte, e miscele di essi (ad es. miscela essiccata a spruzzo di lattosio monoidrato (il 75%) con cellulosa microcristallina (il 25%) che è disponibile in commercio come Microcelac™). Cellulosa microcristallina e cellulosa microcristallina silicificata sono preferite. La quantità di diluente o riempitivo nelle pastiglie può opportunamente variare da circa il 20% a circa il 70% (p/p) e preferibilmente varia da circa il 55% a circa il 60% (p/p).

Lubrificanti e antiagglomeranti possono essere impiegati nella

fabbricazione di certe forme di dosaggio, e solitamente essere impiegati quando si producono pastiglie. Esempi di lubrificanti e antiagglomeranti sono oli vegetali idrogenati, ad es. olio di semi di cotone idrogenato, stearato di magnesio, acido stearico, laurilsolfato di sodio, laurilsolfato di magnesio, silice colloidale, silice anidra colloidale talco, miscele di essi, e altri noti nell'arte. Lubrificanti interessanti sono stearato di magnesio, e miscele di stearato di magnesio con silice colloidale. Un lubrificante preferito è stearato di magnesio. Un antiagglomerante preferito è silice anidra colloidale.

Gli antiagglomeranti comprendono generalmente dallo 0,2 al 7,0% del peso di pastiglia totale, in particolare dallo 0,5 all'1,5%, più in particolare dall'1 all'1,5% (p/p).

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

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

Gli aromi sono facoltativi nella formulazione e possono essere scelti tra oli aromatizzanti sintetici e aromatici aromatizzanti od oli naturali, estratti da foglie di piante, fiori, frutti e così via e combinazioni di essi. Questi possono includere olio di cannella, olio di Gaultheria, olio di menta piperita, olio di alloro, olio di anice, eucalipto, olio di timo. Utili come aromi sono anche vaniglia, olio di agrumi, inclusi limone, arancia, uva, limetta e pompelmo, ed essenze di frutti, inclusi mela, banana, pera, pesca, fragola, lampone, ciliegia, prugna, ananas, albicocca e così

via. La quantità di aroma può dipendere da un numero di fattori incluso l'effetto organolettico desiderato. Generalmente l'aroma è presente in una quantità da circa lo 0% a circa il 3% (p/p).

Come noto nell'arte, mescole di pastiglie possono essere granulate a secco o granulate a umido prima di una pastigliatura. Il processo di pastigliatura stesso è altrimenti standard e prontamente messo in pratica formando una pastiglia da una mescola o miscela di ingredienti desiderata nella sagoma appropriata usando una pressa per pastiglie convenzionale.

Pastiglie della presente invenzione possono inoltre essere rivestite con pellicola ad es. per migliorare il gusto, per fornire facilità di deglutizione e un aspetto elegante. Molti materiali di rivestimento con pellicola polimerici idonei sono noti nell'arte. Un materiale di rivestimento con pellicola preferito è Opadry II 85F210036 verde. Anche altri polimeri filmogeni idonei possono essere usati nel presente contesto, inclusi idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), specialmente HPMC 2910 5 mPa.s, e copolimeri di acrilato-metacrilato. Oltre a un polimero filmogeno, la rivestitura di pellicola può inoltre comprendere un plastificante (ad es. propilenglicole) e facoltativamente un pigmento (ad es. biossido di titanio). La sospensione di rivestimento con pellicola può anche contenere talco come antiadesivo. In pastiglie secondo l'invenzione, la rivestitura di pellicola in termini di peso dà conto preferibilmente di circa il 3% (p/p) o meno del peso di pastiglia totale.

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

La presente invenzione concerne inoltre, ma non rivendica, un processo di

preparazione di dispersioni solide come descritto nel presente contesto, comprendente mescolare ARN-509 e HPMCAS ed estrarre detta miscela a una temperatura nell'intervallo da circa 160 °C a circa 190 °C.

La presente invenzione concerne inoltre, ma non rivendica, un processo di preparazione di particelle come descritto nel presente contesto, comprendente mescolare ARN-509 e HPMCAS, estrarre detta miscela a una temperatura nell'intervallo da circa 160 °C a circa 190 °C, tritare l'estruso, e facoltativamente setacciare le particelle.

Estrusori idonei che possono essere usati sono il miniestrusore Haake, estrusore Leistritz da 18 mm, ed estrusore Leistritz da 27 mm.

La presente invenzione concerne inoltre un processo di preparazione di particelle o dispersioni solide come descritto nel presente contesto, comprendente miscelare ARN-509 e HPMCAS in un solvente idoneo ed essiccare a spruzzo detta miscela. In un aspetto, il solvente idoneo è una miscela di diclorometano e metanolo. In un aspetto, il solvente idoneo è una miscela di diclorometano e metanolo in cui il rapporto peso:peso tra diclorometano e metanolo nella miscela è 4:6 o 5:5, 4:6 essendo preferito.

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

È un altro oggetto dell'invenzione fornire un processo di preparazione di una formulazione farmaceutica come descritto nel presente contesto, in particolare sotto forma di una pastiglia o una capsula, caratterizzato dal mescolamento di una quantità terapeuticamente efficace di una dispersione solida o particelle come

descritto nel presente contesto, con un veicolante farmaceuticamente accettabile e dalla compressione di detta miscela in pastiglie o dall'immissione di detta miscela in capsule.

Inoltre, questa invenzione concerne una dispersione solida o particelle come descritto nel presente contesto, per l'uso nel trattamento di cancro della prostata, inclusi ma non limitati a cancro della prostata resistente a castrazione, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico naive a chemioterapia, cancro della prostata sensibile ad ormoni con recidiva biochimica, o cancro della prostata resistente a castrazione non metastatico ad alto rischio.

La presente invenzione concerne anche una formulazione farmaceutica comprendente una dispersione solida o particelle come descritto nel presente contesto, per l'uso nel trattamento di cancro della prostata, inclusi ma non limitati a cancro della prostata resistente a castrazione, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico naive a chemioterapia, cancro della prostata sensibile a ormoni con recidiva biochimica, o cancro della prostata resistente a castrazione non metastatico ad alto rischio.

L'invenzione riguarda anche una formulazione farmaceutica come definito dalle rivendicazioni allegate, per l'uso in un metodo di trattamento di cancro della prostata, inclusi ma non limitati a cancro della prostata resistente a castrazione, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico naive a chemioterapia, cancro della prostata sensibile a ormoni con recidiva biochimica, o cancro della prostata resistente a castrazione non metastatico ad alto rischio, in un mammifero, in particolare un

essere umano, in cui il metodo comprende somministrare, in particolare oralmente, a detto mammifero, in particolare un essere umano, una quantità anticancro efficace della formulazione farmaceutica.

Alternativamente, l'invenzione concerne una formulazione farmaceutica come definito dalle rivendicazioni allegate per l'uso nel trattamento di cancro della prostata, inclusi ma non limitati a cancro della prostata resistente a castrazione, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico, cancro della prostata resistente a castrazione metastatico naive a chemioterapia, cancro della prostata sensibile a ormoni con recidiva biochimica, o cancro della prostata resistente a castrazione non metastatico ad alto rischio.

L'invenzione riguarda anche, ma non rivendica, una confezione farmaceutica idonea a una vendita commerciale comprendente un contenitore, una formulazione farmaceutica come descritto nel presente contesto, e materiale scritto associato a detta confezione.

Il termine "circa" come usato nel presente contesto in correlazione a un valore numerico è significato avere il suo significato usuale nel contesto del valore numerico. Dove necessario la parola "circa" può essere rimpiazzata dal valore numerico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

I seguenti esempi sono intesi illustrare la presente invenzione.

Esempio 1: forme di ARN-509

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

Una forma preferita di ARN-509 per l'uso nella preparazione delle

dispersioni solide, particelle o formulazioni secondo la presente invenzione è la Forma B di ARN-509, che è un cristallo anidro. È stata preparata sospendendo la Forma A di ARN-509 (è fatto riferimento a WO2013/184681, incluso per i dati di diffrazione) in acqua USP e riscaldando l'impasto liquido a 55 ± 5 °C, tenendo a detta temperatura per almeno 24 ore, seguito da raffreddamento dell'impasto liquido a 25 ± 5 °C. L'impasto liquido risultante è stato filtrato e il pannello umido è stato lavato una volta con acqua USP. Il pannello umido è stato scaricato dal filtro ed essiccato sotto vuoto per offrire la Forma B di ARN-509. È fatto riferimento anche all'Esempio 2 nel seguito.

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

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

Esempio 2

Caratterizzazione di Forma B di ARN-509

XRD su polveri

Analisi di diffrazione di raggi X su polveri (XRPD, X-Ray Powder Diffraction) sono state compiute su un diffrattometro PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Lo strumento è equipaggiato con un tubo a raggi X Cu LFF.

Il composto è stato distribuito su un portacampioni a sfondo zero.

Parametri dello strumento

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

Condizioni di misurazione

modalità di scansione:	continua
intervallo di scansione:	da 3 a 50° 20
grandezza del passo:	0,02°/passo
tempo di conteggio:	30 s/passaggio
tempo di giro dello spinner:	1 s
tipo di radiazione:	CuK α

Percorso del fascio incidente Percorso del fascio diffratto

programma, fenditura di divergenza:	15 mm	lungo scudo anti-diffusione:	+
Fenditura di Soller:	0,04 rad	Fenditura di Soller:	0,04 rad
maschera di fascio:	15 mm	Filtro di Ni:	+
fenditura antidiffusione:	1°	rilevatore:	X'Celerator
lama di fascio:	+		

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

Spettrometria infrarossa (Micro A TR-IR)

I campioni sono stati analizzati usando un accessorio microATR idoneo.

apparecchio:	spettrometro FTIR Thermo Nexus 670
numero di scansioni:	32

risoluzione:	1 cm ⁻¹
intervallo di lunghezza d'onda:	da 4000 a 400 cm ⁻¹
rilevatore:	DTGS con finestre KBr
divisore di fascio:	Ge su KBr
accessorio micro ATR:	SplitPea di Harrick con cristallo di Si

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

Calorimetria differenziale a scansione (DSC)

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

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

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

Esempio 3.1: preparazione di una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS

LG 1:3

ARN-509	2.500 g
HPMC-AS LG	7.500 g
<hr/>	
Diclorometano, ^a	76.000 g
Metanolo ^a	114.000 g

^a Rimosso durante la lavorazione

Il diclorometano e metanolo sono stati trasferiti in un contenitore idoneo e si è iniziata l'agitazione. Sotto continua agitazione la Forma B di ARN-509 è stata addizionata alla miscela di solventi e agitata fino a quando dissolta. HPMCAS è stato addizionato alla soluzione e agitato per tutta la notte. È stata ottenuta una miscela torbida viscosa giallastra. La miscela è stata filtrata in linea attraverso un filtro GRID. La miscela è stata essiccata a spruzzo usando un essiccatore a spruzzo idoneo, ad es. Niro A/S PSD3 con un ugello ad alta pressione con i seguenti parametri: flusso di alimentazione di 75 kg/ora, temperatura di uscita di 46 °C e una temperatura del condensatore di -9 °C.

Il prodotto essiccato a spruzzo (SDP, Spray Dried Product) è stato essiccato in un essiccatore idoneo, ad es. un essiccatore a vassoio usando vuoto, flusso di azoto e una temperatura di essiccazione di 40 °C.

Esempio 3.2: preparazione di pastiglie comprendenti una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS 1:3

Polvere essiccata a spruzzo (SDP, Spray Dried Powder) dell'Esempio 3.1	7.200 g
Silice anidra colloidale	273 g
Croscarmellosa sodica	1.050 g
Cellulosa microcristallina	8.865 g
Cellulosa microcristallina silicificata	3.507 g
Stearato di magnesio ^a	105 g

^a Grado vegetale per 30.000 pastiglie

La SDP è stata setacciata e miscelata con una parte (10/13) della silice anidra colloidale fino a una mescola omogenea usando un mescolatore idoneo.

Parte (1/2) della croscarmellosa sodica e la cellulosa microcristallina (tutta) sono state setacciate e addizionate alla mescola e miscelate usando un mescolatore idoneo. Un granulato secco è stato realizzato usando una tecnica di compattazione idonea, ad es. compattazione a rulli. La cellulosa microcristallina silicificata, la rimanenza della croscarmellosa sodica (1/2) e silice colloidale anidra (3/13) sono state setacciate e addizionate al granulato secco e miscelate usando un mescolatore idoneo. Lo stearato di magnesio è stato setacciato, addizionato alla mescola e miscelato usando un mescolatore idoneo.

La mescola è stata compressa in pastiglie (contenenti 60 mg di ARN 509) usando una pressa per pastiglie idonea.

Esempio 3.3: preparazione di pastiglie rivestite

Pastiglie di ARN-509 (60 mg) (si veda l'Esempio 3.2)	599,9 g
Opadry II 85F210036 verde	17,997 g
Acqua purificata ^a	71,988 g

^a Rimosso durante la lavorazione per lotto di 857 pastiglie

L'acqua purificata è stata trasferita in un contenitore idoneo. La polvere di rivestimento è stata addizionata e miscelata con un miscelatore idoneo. Le pastiglie di nucleo sono state rivestite con pellicola con la sospensione di rivestimento usando una spalmatrice idonea.

Esempio 4.1: preparazione di una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS

LF 1:2

ARN-509	333,33 mg
HPMCAS LF	666,67 mg

Acetone ^a	19000 mg
----------------------	----------

^a Rimosso durante la lavorazione (le quantità riportate sono per 1 g di SDP (prodotto essiccato a spruzzo))

L'acetone è stato trasferito in un contenitore idoneo, e sono stati addizionati HPMCAS e Forma B di ARN-509. Dopo avere miscelato gli ingredienti usando un miscelatore idoneo, la miscela è stata essiccata a spruzzo usando un essiccatore a spruzzo idoneo, ad es. mini essiccatore a spruzzo Buchi con i seguenti parametri: tasso di spruzzo nell'intervallo da 6,2-6,7 grammi/minuto, temperatura di uscita nell'intervallo da 46 °C-49 °C e una temperatura del condensatore nell'intervallo da -18 °C a -21 °C.

Il prodotto essiccato a spruzzo (SDP) è stato essiccato in un essiccatore idoneo, ad es. un essiccatore a vassoio usando vuoto, flusso di azoto e una temperatura di essiccazione di 40 °C.

Esempio 4.2: preparazione di pastiglie comprendenti una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS 1:2

Polvere essiccata a spruzzo di 4.1 (SDP)	360,0 mg
Silice anidra colloidale	18,2 mg
Croscarmellosa sodica	70,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	944,8 mg
Stearato di magnesio	7,0 mg

(quantità per 1 pastiglia)

L'SDP, parte (7110/9448) della cellulosa microcristallina silicificata, parte (10/13) della silice anidra colloidale e parte (1/2) della croscarmellosa sodica sono state setacciate e miscelate a una mescola omogenea usando un mescolatore

idoneo. Un granulato secco è stato realizzato usando una tecnica di compattazione idonea. La rimanenza della cellulosa microcristallina silicificata (2338/9448), silice anidra colloidale (3/13) e croscarmellosa sodica (1/2) sono state setacciate e addizionate al granulato secco e ulteriormente miscelate usando un mescolatore idoneo. Stearato di magnesio è stato setacciato e addizionato alla mescola e ulteriormente miscelato usando un mescolatore idoneo. La mescola è stata compressa in pastiglie usando una pressa per pastiglie idonea.

Esempio 5.1: preparazione di una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS LF 1:3 mediante estrusione da fuso a caldo (HME)

ARN-509	250 mg
---------	--------

HPMCAS LF	750 mg
-----------	--------

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

L'HPMCAS e Forma B di ARN-509 sono stati mescolati in un recipiente idoneo usando un mescolatore idoneo. L'estrusione da fuso a caldo è stata svolta in un estrusore Haake, modalità flush, temperatura massima 180 °C, rapidità della vite 50 giri/min. L'estruso da fuso a caldo è stato raccolto e macinato in un mulino idoneo. L'estruso da fuso a caldo macinato è stato setacciato usando un setaccio idoneo (250 µm).

Esempio 5.2: preparazione di pastiglie comprendenti una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS LF 1:3 (HME)

Polvere di HME di 5.1	240,0 mg
-----------------------	----------

Silice anidra colloidale	9,1 mg
--------------------------	--------

Croscarmellosa sodica	35,0 mg
-----------------------	---------

Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
---	----------

Stearato di magnesio (quantità per 1 pastiglia)	3,5 mg
Polvere di HME di 5.1	480,0 mg
Silice anidra colloidale	18,2 mg
Croscarmellosa sodica	70,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	824,8 mg
Stearato di magnesio (quantità per 1 pastiglia)	7,0 mg

La cellulosa microcristallina silicificata, croscarmellosa sodica e silice anidra colloidale sono state setacciate e miscelate con l'estruso da fuso a caldo a una mescola omogenea usando un mescolatore idoneo. Stearato di magnesio è stato setacciato e addizionato alla mescola e ulteriormente miscelato usando un mescolatore idoneo. La mescola è stata compressa in pastiglie usando una pressa per pastiglie eccentrica.

Esempio 6.1: preparazione di una dispersione solida di ARN-509:HPMCAS

LF 1:3 SDP

ARN-509	250,0 mg
HPMCAS LF	750,0 mg
Acetone ^a	19000,0 mg

^a Rimosso durante la lavorazione
(le quantità riportate sono per 1 g di SDP (prodotto essiccato a spruzzo))

L'acetone è stato trasferito in un contenitore idoneo e sono stati addizionati HPMCAS LF e Forma B di ARN-509. Dopo avere miscelato gli ingredienti usando un mescolatore idoneo, la miscela è stata essiccata a spruzzo usando un essiccatore a spruzzo idoneo, ad es. mini essiccatore a spruzzo Buchi

con i seguenti parametri: tasso di spruzzo nell'intervallo da 5,9-6,6 grammi/minuto, temperatura di uscita nell'intervallo da 46 °C-49 °C e una temperatura del condensatore nell'intervallo da -15 °C a -21 °C.

Il prodotto essiccato a spruzzo (SDP) è stato essiccato in un essiccatore idoneo, ad es. un essiccatore a vassoio usando vuoto, flusso di azoto e una temperatura di essiccazione di 40 °C.

Esempio 6.2: preparazione di pastiglie comprendenti una dispersione solida di ARN-509: HPMCAS 1:3

Polvere essiccata a spruzzo di 6.1 (SDP)	240,0 mg
Silice anidra colloidale	9,1 mg
Croscarmellosa sodica	35,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	412,4 mg
Stearato di magnesio (quantità per 1 pastiglia)	3,5 mg
Polvere essiccata a spruzzo di 6.1 (SDP)	480,0 mg
Silice anidra colloidale	18,2 mg
Croscarmellosa sodica	70,0 mg
Cellulosa microcristallina silicificata	824,8 mg
Stearato di magnesio (quantità per 1 pastiglia)	7,0 mg

L'SDP, parte (2955/4124) della cellulosa microcristallina silicificata, parte (10/13) della silice anidra colloidale e parte (1/2) della croscarmellosa sodica sono state setacciate e miscelate a una mescola omogenea usando un mescolatore idoneo. Un granulato secco è stato realizzato usando una tecnica di compattazione idonea. La rimanenza della cellulosa microcristallina silicificata (1169/4124), silice anidra colloidale (3/13) e croscarmellosa sodica (1/2) sono state setacciate e addizionate al granulato secco e ulteriormente miscelate usando

un mescolatore idoneo. Stearato di magnesio è stato setacciato e addizionato alla mescola e ulteriormente miscelato usando un mescolatore idoneo. La mescola è stata compressa in pastiglie usando una pressa di pastigliatura eccentrica.

Studio di biodisponibilità

Sistema di prova

Specie: cani beagle Marshall

Fornitore: Marshall Farms, Italia/Stati Uniti

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

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

Dieta e fornitura di acqua:

accesso continuo all'acqua

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

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

Composto di prova e formulazioni

Formulazione 1: pastiglia da 60 mg contenente ARN-509-HPMC rapporto AS-LF 1/3 SDP

Formulazione 2: pastiglia da 60 mg contenente ARN-509-HPMC rapporto AS-LF 1/3 HME

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

Campionamento di sangue e preparazione di plasma

Campioni di sangue (2 ml in EDTA) sono stati presi dalla vena giugulare. Entro 1 ora dal campionamento, i campioni di sangue sono stati centrifugati ed entro 2 ore dall'avvio della centrifugazione il plasma è stato stoccato in congelatore.

Somministrazione di dose

Giorno di dosaggio	Formulazione	Via	Dose (mg/cane)	Pastiglia (pz)	Nn. dei cani
Giorno 0	Formulazione 1	PO (sondino)	60	1	n=4
	Formulazione 2	PO (sondino)	60	1	n=4
	Formulazione 3	PO (sondino)	60	2	n=4

Bioanalisi

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

Una separazione HPLC è stata fatta usando cromatografia liquida a fase inversa non chirale. Una susseguente analisi MS/MS è stata svolta usando spettrometria di massa a triplo quadrupolo nella modalità di monitoraggio a reazione multipla (MRM, Multiple Reaction Monitoring), ottimizzata per il composto. Campioni sono stati quantificati contro curve di calibrazione preparate per coprire l'intervallo di concentrazione dei campioni di studio. Le curve sono state preparate nella stessa matrice dei campioni di studio. Per ciascun lotto analitico, campioni di controllo di qualità indipendenti, preparati nella stessa matrice dei campioni, sono stati analizzati insieme ai campioni di studio e alla curva di calibrazione. Tutti i lotti

analitici sono stati accettati in base alla curva di calibrazione e ai criteri di accettazione del QC in linea con le attuali linee guida della FDA.

Analisi di dati

Profili individuali di concentrazione nel plasma contro il tempo sono stati sottoposti a un'analisi farmacocinetica usando un software Phoenix convalidato. Un'analisi non compartimentale usando la regola trapezoidale lineare per su/logaritmica per giù è stata usata per tutti i dati.

Risultati

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

Formulazione	1	2	3
C_{max} (ng/ml)	3900	2630	4110
T_{max} (h)	0,5-1	1-2	1-2
AUC _{ultima} (ng.h/ml) i)	183000	159000	157000
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	183000	151000 ²⁾	167000
F_{rel} (rapporti AUC _{ultima})	117%	101%	
1) T _{ultimo} nella maggioranza degli animali era 168 h; 2) n--3			

Formulazione 1: rapporto di HPMC AS-LF 1/3 (SDP)

Formulazione 2: rapporto di HPMC AS-LF 1/3 (HME)

Formulazione 3: capsula di riferimento softgel

Prove di stabilità svolte su polveri dell'Esempio 3.1 e 5.1

Le prove sono state svolte sulle polveri confezionate in sacche di LDPE/Alu.

1.Esecuzione di prove di aspetto

Un esame visivo è stato svolto sulla polvere dell'Esempio 3.1 e dell'Esempio 5.1 stoccata in differenti condizioni di stoccaggio come indicato nella tabella a1 e a2 nel seguito.

I risultati sono riportati nella tabella a1 e a2 nel seguito.

2.Contenuto d'acqua

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

Polvere dell'Esempio 3.1 o Esempio 5.1 è stata stoccata come indicato nella tabella a1 o a2 nel seguito.

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

I risultati sono riportati nella tabella a1 e a2 nel seguito.

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

Strumentazione

Coulometro: coulometro 831 KF Metrohm

Forno: processore per forno campioni 774 Metrohm

Elettrodo di generatore: elettrodo con diaframma Metrohm 6.0344.100

Elettrodo di indicatore: elettrodo a doppio filo di Pt Metrohm 6.0341.100

Reagenti e soluzioni

Soluzione di anodo: forno Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

Soluzione di catodo: Coulomat CG Hydranal (Fluka 34840)

Standard di acqua: standard di acqua Hydranal 1.00 (Fluka 34828)

Parametri del forno

Gas veicolante: N₂

Portata: punto di regolazione 60 ml/min

Valore di lettura minimo 20 ml/min

Temperatura del forno: 120 °C

Parametri del coulometro

Parametri di titolazione

Tempo di estr.: 60 s

Correzione della deriva: automatica

Condizioni di partenza

Pausa: 60 s

Deriva di partenza: massimo 12 µg/min

Cond. di tempo OK: 10 s

Parametri di arresto

Deriva relat.: 5 µg/min

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

3. Esecuzione di prove di pXRD per il rilevamento di ARN-509 cristallino

La stabilità fisica di polvere dell'Esempio 3.1 e dell'Esempio 5.1 stoccata in differenti condizioni di stoccaggio è stata seguita mediante diffrazione di raggi X su polveri. Il motivo di XRD della polvere è stato confrontato con il motivo di XRD della polvere corrispondente misurato al tempo zero (prodotto amorfo).

La polvere è stata portata sul portacampioni a sfondo zero. È stata svolta una misurazione a raggi X del campione.

I risultati sono riportati nella tabella a1 e a2 nel seguito.

Sono stati usati la strumentazione e i parametri seguenti.

Strumentazione

Diffrattometro Pananalytical X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo a raggi X Cu LFF PW3373/10

Rilevatore: X'Celerator

Supporto di campione: spinner

Portacampioni: portacampioni a sfondo zero

Impostazioni di strumento

Tempo di giro dello spinner: 1 giro/s

Tensione del generatore: 45 kV

Corrente del generatore: 40 mA

Componenti ottici nel percorso del fascio di raggi XPercorso del raggio incidente

Fenditura di divergenza programmabile: lunghezza irradiata 15 mm

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Maschera di fascio: 15 mm

Fenditura anti-diffusione: 1°

Lama di fascio +

Percorso del fascio diffratto

Fenditura anti-diffusione programmabile: 1°

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Filtro: Ni

Parametri dello strumento

Geometria: Bragg-Brentano

Radiazione: CuK α

Grandezza del passo: 0,02°

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

Tempo di conteggio per passo: 60 s

Tabella a1: condizioni di prova e risultati per polveri dell'Esempio 3.1
stoccate in sacche di LDPE/Alu: aspetto e contenuto d'acqua e risultati di cristallinità

Parametro		Aspetto ^a	Contenuto d'acqua (%)	Cristallinità
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	Esame visivo		
	Iniziale	Superato	0,6	Prodotto amorfo
30 °C/75% di UR	6	Superato	1,0	Prodotto amorfo
	9	Superato	1,0	Prodotto amorfo
	12	Superato	1,7	Prodotto amorfo
^a Superato: Polvere da fine a granulare, da bianca a giallo chiaro				

Tabella a2: condizioni di prova e risultati per polveri dell'Esempio 5.1 stoccate in sacche di LDPE/Alu: aspetto e contenuto d'acqua e risultati di cristallinità

Parametro		Aspetto ^a	Contenuto d'acqua (%)	Cristallinità
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	Esame visivo		
	Iniziale	Superato	2,3	Prodotto amorfo
30 °C/75% di UR	6	Superato	2,0	Prodotto amorfo
^a Superato: polvere da fine a granulare, da bianca a giallo-brunastra chiara				

Per l'aspetto, non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio della polvere intermedia di prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

Per il contenuto d'acqua, non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio della polvere intermedia di prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

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

4. Saggio di purezza cromatografica di ARN-509

La concentrazione di ARN-509 e dei suoi prodotti di degradazione in polveri dell'Esempio 3.1 e dell'Esempio 5.1 stoccate in differenti condizioni di stoccaggio è stata determinata mediante UHPLC a fase inversa a gradiente con rilevamento UV.

Polveri sono state stoccate come indicato nella tabella b1 e b2 nel seguito.

Approssimativamente 240,00 mg di polvere sono stati pesati accuratamente in un matraccio tarato da 250 ml. Approssimativamente 125 ml di acetonitrile sono stati addizionati mediante cilindro graduato e il tutto è stato scosso meccanicamente per 30 minuti e diluito a volume con acqua fino ad approssimativamente 1 cm sotto il marcatore. Il tutto è stato scosso manualmente energicamente. La soluzione di campione è stata lasciata equilibrare a temperatura ambientale ed è stata diluita a volume con acqua. Appena prima della filtrazione, il matraccio tarato è stato scosso manualmente energicamente. La soluzione di campione è stata filtrata attraverso un filtro da 0,2 µm resistente a sostanze chimiche. I primi 3 ml di filtrato sono stati gettati in un contenitore per rifiuti, non di nuovo nel matraccio tarato.

La soluzione di campione è stabile per 4 giorni, se stoccata in frigorifero, protetta dalla luce (armadio chiuso).

I risultati sono riportati nella tabella b1 e b2 nel seguito.

Sono state usate le seguenti soluzioni e strumentazione e parametri.

Fasi mobili

Fase mobile A

NH₄Ac 10 mM + lo 0,1% di TFA / Acetonitrile (90/10, v/v).

Fase mobile B

Acetonitrile

Condizioni UHPLC per identificazione, saggio e purezza cromatografica

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

Temperatura della colonna: 45 °C

Temperatura dell'autocampionatore: 5 °C

Portata: 0,40 ml/min

Rilevamento: UV

Lunghezza d'onda: 268 nm

Volume di iniezione: 3 µl

Tempo di raccolta dei dati: 35 minuti

Tempo di funzionamento dell'analisi: 40 minuti

È stato programmato un gradiente lineare come dimostrato nella tabella nel seguito.

Programma di gradiente lineareTabella b1: condizioni di prova e risultati per polveri dell'Esempio 3.1 stoccate in sacche di LDPE/Alu: risultati del saggio e dei prodotti di degradazione

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

Tabella b2: condizioni di prova e risultati per polveri dell'Esempio 5.1 stoccate in sacche di LDPE/Alu: risultati del saggio e dei prodotti di degradazione

Parametro		Saggio (%)	Prodotti di degradazione (%)
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	ARN-509	Prodotti di degradazione totali (somma di tutti i prodotti di degradazione >0,05% (i totali sono calcolati su risultati non arrotondati))
	Iniziale	99,3	0,066
30 °C/75% di UR	6	98,9	0,11
	9	98,0	0,07
	12	98,2	0,06

Parametro		Saggio (%)	Prodotti di degradazione (%)
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	ARN-509	Prodotti di degradazione totali (somma di tutti i prodotti di degradazione $\geq 0,05\%$ (i totali sono calcolati su risultati non arrotondati))
	Iniziale	96,4	0,11
30 °C/75% di UR	6	96,3	0,08

Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio delle polveri intermedie di prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

5. Attività dell'acqua

L'attività dell'acqua è stata determinata con un a_w -metro Novasina.

La prova è stata svolta su polveri dell'Esempio 3.1 e dell'Esempio 5.1.

I risultati sono riportati nella tabella c1 e c2 nel seguito.

Tabella c1: condizioni di prova e risultati per polveri dell'Esempio 3.1 stoccate in sacche di LDPE/Alu: risultati dell'attività dell'acqua

Parametro		Attività dell'acqua
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	
	Iniziale	0,21
30 °C/75% di UR	12	0,38

Tabella c2: condizioni di prova e risultati per polveri dell'Esempio 5.1 stoccate in sacche di LDPE/Alu: risultati dell'attività dell'acqua

Parametro		Attività dell'acqua
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	
	Iniziale	0,44

Prove di stabilità svolte su pastiglie dell'Esempio 3.3

Prove sono state svolte su pastiglie stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice).

1.Esecuzione di prove di aspetto

Un esame visivo è stato svolto sulle pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in differenti condizioni di stoccaggio come indicato nella tabella 1 nel seguito.

I risultati sono riportati nella tabella 1 nel seguito.

2.Contenuto d'acqua

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

Pastiglie dell'Esempio 3.3 sono state stoccate come indicato nella tabella 1 nel seguito.

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

I risultati sono riportati nella tabella 1 nel seguito.

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

Strumentazione

Coulometro: Coulometro 831 KF Metrohm

Forno: processore per forno campioni 774 Metrohm

Elettrodo di generatore: elettrodo con diaframma Metrohm 6.0344.100

Elettrodo di indicatore: elettrodo a doppio filo di Pt Metrohm 6.0341.100

Reagenti e soluzioni

Soluzione di anodo: forno Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

Soluzione di catodo: Coulomat CG Hydranal (Fluka 34840)

Standard di acqua: standard di acqua Hydranal 1.00 (Fluka 34828)

Parametri del forno

Gas veicolante: N₂

Portata: punto di regolazione 60 ml/min

Valore di lettura minimo 20 ml/min

Temperatura del forno: 120 °C

Parametri del coulometro

Parametri di titolazione

Tempo di estr.: 60 s

Correzione della deriva: automatica

Condizioni di partenza

Pausa: 60 s

Deriva di partenza: massimo 12 µg/min

Cond. di tempo OK: 10 s

Parametri di arresto

Deriva relat.: 5 µg/min

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

Tabella 1: condizioni di prova e risultati per pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice): risultati di aspetto e contenuto d'acqua

Parametro		Aspetto ^a	Contenuto d'acqua (%)
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	Esame visivo	
	Iniziale	Superato	3,8
-20 °C	1	Superato	2,4
5 °C	3	Superato	2,9
	6	Superato	2,2
	12	Superato	3,2
25 °C/60% di UR	6	Superato	2,4
	12	Superato	3,7
30 °C/75% di UR	1	Superato	2,4
	3	Superato	3,0
	6	Superato	2,5
	9	Superato	3,2
	12	Superato	3,7

Parametro		Aspetto ^a	Contenuto d'acqua (%)
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	Esame visivo	
40 °C/75% di UR	1	Superato	2,5
	3	Superato	3,3
	6	Superato	3,2
50 °C	1	Superato	2,2
	3	Superato	2,9
Luce ICH		Superato	2,3
^a Superato: pastiglia oblunga di colore verdastro Luce ICH: energia integrata nel vicino UV non minore di 200 W.h/m ² , illuminazione complessiva non minore di 1200 klux.h			

Per l'aspetto, non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio del prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

È stato osservato un leggero aumento del contenuto d'acqua.

3. Esecuzione di prove di nXRD per il rilevamento di ARN-509 cristallino

La stabilità fisica di differenti pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in differenti condizioni di stoccaggio è stata seguita usando diffrazione di raggi X su polveri. Il motivo di XRD delle pastiglie è stato confrontato con il motivo di XRD delle pastiglie corrispondenti al tempo zero (prodotto amorfo).

Una pastiglia è stata delicatamente triturrata fino a una polvere fine usando mortaio e pestello. La polvere è stata caricata nel portacampioni da 16 mm usando la tecnica del caricamento posteriore. È stata svolta una misurazione a raggi X del campione.

I risultati sono riportati nella tabella 2 nel seguito.

Sono stati usati la strumentazione e i parametri seguenti.

Strumentazione

Diffrattometro Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo a raggi X Cu LFF PW3373/10

Rilevatore: X'Celerator

Supporto di campione: spinner

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

Impostazioni di strumento

Tempo di giro dello spinner: 1 giro/s

Tensione del generatore: 45 kV

Corrente del generatore: 40 mA

Componenti ottici nel percorso del fascio di raggi X

Percorso del raggio incidente:

Fenditura di divergenza programmabile: lunghezza irradiata 10 mm

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Maschera di fascio: 10 mm

Fenditura anti-diffusione: 1°

Lama di fascio +

Percorso del fascio diffratto

Fenditura anti-diffusione programmabile: 1°

Fenditura di Soller: 0,04 rad

Filtro: Ni

Parametri dello strumento

Geometria: Bragg-Brentano

Radiazione: CuK α

Grandezza del passo: 0,02°

Intervallo di scansione: da 3° 20 a 50° 20

Tempo di conteggio per passo: 100 s

Tabella 2: condizioni di prova e risultati per pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice): risultati di cristallinità

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

Parametro		Cristallinit�
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	
	12	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
25 �C/60% di UR	6	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	12	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
30 �C/75% di UR	1	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	3	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	6	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	9	Non testata
	12	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
40 �C/75% di UR	1	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	3	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	6	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
50 �C	1	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
	3	Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
Luce ICH		Sostanza di farmaco amorfa nel prodotto di farmaco
Luce ICH: energia integrata nel vicino UV non minore di 200 W·h/m ² , illuminazione complessiva non minore di 1200 klux·h		

Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio del prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

4. Saggio di purezza cromatografica di ARN-509

La concentrazione di ARN-509 e dei suoi prodotti di degradazione in pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in differenti condizioni di stoccaggio è stata determinata mediante UHPLC a fase inversa a gradiente con rilevamento UV.

Pastiglie sono state stoccate come indicato nella tabella 3 nel seguito.

Cinque pastiglie sono state pesate accuratamente. È stato determinato il peso medio aritmetico della pastiglia. Pastiglie sono state triturate a una polvere fine. Una quantità di polvere omogeneizzata equivalente al peso medio aritmetico della pastiglia è stata pesata accuratamente in un matraccio tarato da 250 ml. Approssimativamente 125 ml di acetonitrile sono stati addizionati mediante cilindro graduato e il tutto è stato scosso meccanicamente per 30 minuti e diluito a volume con acqua fino ad approssimativamente 1 cm sotto il marcatore. Il tutto è stato scosso manualmente energicamente. La soluzione di campione è stata lasciata equilibrare a temperatura ambientale ed è stata diluita a volume con acqua. Appena prima della filtrazione, il matraccio tarato è stato scosso manualmente energicamente. La soluzione di campione è stata filtrata attraverso un filtro da 0,45 µm resistente a sostanze chimiche. I primi 3 ml di filtrato sono stati gettati in un contenitore per rifiuti, non di nuovo nel matraccio tarato.

La soluzione di campione è stabile per 4 giorni, se stoccata in frigorifero, protetta dalla luce (armadio chiuso).

I risultati sono riportati nella tabella 3 nel seguito.

Sono state usate le seguenti soluzioni e strumentazione e parametri.

Fasi mobili

Fase mobile A

NH₄Ac 10 mM (acetato di ammonio acquoso) + lo 0,1% di TFA (acido trifluoroacetico) / acetonitrile (90/10, v/v).

Fase mobile B

Acetonitrile

Condizioni UHPLC per identificazione, saggio e purezza cromatografica

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

Temperatura della colonna: 45 °C

Temperatura dell'autocampionatore: 5 °C

Portata: 0,40 ml/min

Rilevamento: UV

Lunghezza d'onda: 268 nm

Volume di iniezione: 3 µl

Tempo di raccolta dei dati: 35 minuti

Tempo di funzionamento dell'analisi: 40 minuti

È stato programmato un gradiente lineare come dimostrato nella tabella nel seguito.

Programma di gradiente lineare

Tabella 3: condizioni di prova e risultati per pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice): risultati del saggio e dei prodotti di degradazione

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

Parametro		Saggio (%)	Prodotti di degradazione (%)
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	ARN-509	Prodotti di degradazione totali (somma di tutti i prodotti di degradazione >0,05% (i totali sono calcolati su risultati non arrotondati))
	Iniziale	102,3	0,11
-20 °C	1	97,7	0,06
5 °C	3	100,5	0,12
	6	99,7	0,07
	12	98,6	0,07
25 °C/60% di UR	6	100,5	0,07
	12	101,3	0,11
30 °C/75% di UR	1	98,8	0,11
	3	98,7	0,12
	6	100,4	0,07

Parametro		Saggio (%)	Prodotti di degradazione (%)
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	ARN-509	Prodotti di degradazione totali (somma di tutti i prodotti di degradazione >0,05% (i totali sono calcolati su risultati non arrotondati))
	9	100,1	0,11
	12	99,5	0,07
40 °C/75% di UR	1	96,2	0,06
	3	98,5	0,12
	6	101,4	0,12
50 °C	1	100,1	0,11
	3	100,6	0,07
Luce ICH		97,5	0,07
Luce ICH: energia integrata nel vicino UV non minore di 200 W·h/m ² , illuminazione complessiva non minore di 1200 klux·h			

Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio del prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

5.Dissoluzione

La prova di dissoluzione è stata svolta usando un apparecchio a palette (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a 75 giri/min in 900 ml di bromuro di cetiltrimetilammonio (CTAB) allo 0,5% (p/v) in tampone di fosfato di sodio 0,05 M pH 4,5.

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

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

La prova è stata svolta su pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in differenti condizioni di stoccaggio come indicato nella tabella 4 nel seguito.

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

Strumentazione

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

Strumento UHPLC: Waters Acquity classe H con rilevatore UV.

Sistema di acquisizione di dati: Waters Empower.

Bilancia analitica: sensibile a 0,01 g.

Bilancia analitica: sensibile a 0,01 mg.

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

Termometro: sensibile a 0,1 °C.

Reagenti e soluzioni

Reagenti

Bromuro di cetrimonio, bromuro di cetiltrimetilammonio, bromuro di esadeciltrimetilammonio (CTAB): analisi Pro, purezza del 99,0%. Fosfato di sodio monobasico monoidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$): grado ACS. Acido trifluoroacetico: grado HPLC, purezza del 99,0%.

Acetonitrile: grado HPLC.

Fase mobile

Fase mobile A: lo 0,1% (v/v) di TFA in acqua

Fase mobile B: acetonitrile

ProceduraParametri di dissoluzione

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

Recipienti: bicchiere da 1 l.

Rapidità di rotazione: 75 giri/min.

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

Volume del mezzo: 900 ml.

Degasaggio del mezzo: non richiesto.

Rimpiazzo del mezzo: non richiesto.

Temperatura: $37,0 \pm 0,5$ °C.

Cestello di affondamento: Non usare cestelli di affondamento.

Introduzione di campione: trasferire 1 pastiglia in ciascun recipiente di dissoluzione.

Finissaggio analitico: parametri di UHPLC

Condizioni

Colonna: Acquity UHPLC[®] CSH C18 granulometria 1,7 μm , 2,1 x 50 mm
di d.i.

Temperatura della colonna: 60 ± 5 °C.

Temperatura del campione: ambientale.

Portata: 0,6 ml/min.

Rilevamento: UV a 242 nm.

Volume di iniezione: 3 μl .

Modalità di eluizione: isocratica.

Fase mobile: 50/50 (v:v), lo 0,1% di TFA in acqua: acetonitrile. Degassare usando mezzi idonei.

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

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

Solvente di lavaggio: acetonitrile.

Lavaggio dell'ago: acetonitrile.

Solvente di lavaggio di chiusura a tenuta: 90/10 (v:v), acqua:acetonitrile.

Solvente di spurgo: 90/10 (v:v), acqua:acetonitrile.

Tasso di campionamento: 20 punti/s con filtro costante normale.

Tabella 4: condizioni di prova e risultati per pastiglie dell'esempio 3.3 stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice): risultati di dissoluzione

Parametro		Media aritmetica di dissoluzione (%) (min-max)						
Condi- zione di stoccag- gio	Tempo di stoccag- gio (mesi)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
	Iniziale	65 (64-65)	87 (86-88)	94 (93-96)	97 (96-100)	99 (97-102)	100 (97-102)	100 (98-103)
-20 °C	1	64 (63-66)	85 (84-87)	92 (91-93)	95 (94-97)	97 (95-99)	97 (95-99)	97 (95-100)
5 °C	3	65 (63-66)	87 (85-88)	94 (92-96)	97 (95-99)	99 (97-101)	99 (97-101)	99 (97-101)
	6	63 (61-64)	84 (83-86)	92 (91-94)	95 (93-97)	96 (94-100)	97 (95-100)	97 (95-100)
	12	60 (57-62)	83 (82-84)	90 (89-93)	93 (92-96)	95 (93-98)	95 (93-99)	95 (93-99)
25 °C/6 0% di UR	6	68 (67-70)	84 (83-86)	92 (90-93)	95 (93-96)	97 (94-99)	97 (95-99)	97 (95-99)
	12	63 (62-65)	85 (84-86)	93 (92-94)	96 (95-98)	98 (97-99)	99 (97-100)	99 (97-100)
30 °C/7 5% di UR	1	63 (60-64)	85 (84-86)	93 (91-94)	96 (94-97)	98 (95-99)	98 (95-100)	98 (96-100)
	3	65 (64-66)	86 (85-86)	94 (93-95)	97 (96-98)	99 (97-100)	99 (98-100)	99 (98-100)
	6	64 (63-67)	86 (85-87)	94 (93-94)	97 (95-98)	99 (97-100)	99 (97-101)	99 (97-101)
	9	62 (61-64)	85 (84-86)	92 (91-93)	95 (94-97)	98 (95-99)	98 (96-99)	98 (96-99)
	12	65 (62-66)	86 (85-87)	93 (92-94)	96 (93-98)	97 (95-100)	98 (95-100)	98 (95-100)

Parametro		Media aritmetica di dissoluzione (%) (min-max)						
Condi- zione di stoccag- gio	Tempo di stoccag- gio (mesi)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
40 °C/7 5% di UR	1	63 (62-65)	86 (84-87)	93 (91-94)	96 (93-98)	99 (94-101)	99 (94-102)	99 (95-101)
	3	65 (64-67)	86 (85-87)	93 (92-96)	96 (95-99)	98 (96-101)	99 (97-102)	99 (97-101)
	6	66 (65-67)	86 (85-88)	93 (92-95)	96 (94-98)	97 (95-100)	97 (96-100)	97 (96-101)
50 °C	1	64 (63-64)	86 (84-87)	94 (92-96)	97 (95-99)	99 (97-101)	100 (97-102)	100 (98-103)
	3	65 (64-65)	86 (85-87)	94 (93-96)	97 (95-100)	99 (97-102)	100 (97-103)	100 (97-103)
Luce ICH		64 (63-65)	85 (85-86)	93 (92-94)	96 (95-97)	98 (97-99)	98 (96-99)	98 (97-99)
Luce ICH: energia integrata nel vicino UV non minore di 200 W·h/m ² , illuminazione complessiva non minore di 1200 klux·h								

Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio del prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

6. Attività dell'acqua

L'attività dell'acqua è stata determinata con un amperometro Novasina.

La prova è stata svolta su pastiglie dell'Esempio 3.3.

I risultati sono riportati nella tabella 5 nel seguito.

Tabella 5: condizioni di prova e risultati per pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice): risultati di attività dell'acqua

Parametro		Attività dell'acqua
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	
	Iniziale	0,50
5 °C	12	0,14
25 °C/60% di UR	12	0,22
30 °C/75% di UR	12	0,27

Una leggera diminuzione di attività dell'acqua è stata osservata dopo 12 mesi di stoccaggio alle condizioni sottoposte a prova.

7. Purezza microbiologica

La purezza microbiologica delle pastiglie dell'Esempio 3.3 è stata sottoposta a prova secondo USP <61> e <62>, e Ph.Eur. 2.6.12 e 2.6.13.

I risultati sono riportati nella tabella 6 nel seguito.

Tabella 6: condizioni di prova e risultati per pastiglie dell'Esempio 3.3 stoccate in flaconi di HDPE con essiccante (gel di silice): risultati di purezza microbiologica

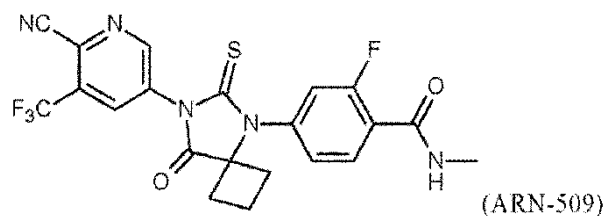
Parametro		Conteggio microbico aerobico totale (cfu/g)	Conteggio di muffe e lieviti combinato totale (cfu/g)	Patogeni: E. Coli
Condizione di stoccaggio	Tempo di stoccaggio (mesi)	USP <61>/Ph.Eur. 2.6.12	USP <61>/Ph.Eur. 2.6.12	USP <62>/Ph.Eur. 2.6.13
	Iniziale	<50	<50	Assente in 1 g
5 °C	12	<50	<50	Assente in 1 g
25 °C/60% di UR	12	<50	<50	Assente in 1 g
30 °C/75% di UR	12	<50	<50	Assente in 1g

Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali correlati alla stabilità durante uno stoccaggio del prodotto di farmaco alle differenti condizioni di stoccaggio.

È nella competenza dell'esperto riconoscere condizioni, soluzioni, reagenti, parametri e strumentazione equivalenti a quelli sopra descritti. È nella competenza dell'esperto riconoscere soluzioni di riferimento, metodi di calcolo, prove di idoneità appropriati.

RIVENDICAZIONI

1. Dispersione solida comprendente



e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMCAS);

in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS nella dispersione solida è nell'intervallo da 1:1 a 1:5.

2. La dispersione solida secondo la rivendicazione 1 in cui la dispersione consiste in ARN-509 e HPMCAS.
3. La dispersione solida secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS nella dispersione solida è 1:3.
4. La dispersione solida secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il rapporto peso/peso di ARN-509: HPMCAS nella dispersione solida è 1:2.
5. La dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui ARN-509 è presente in forma amorfa.
6. La dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la dispersione è una soluzione solida.
7. La dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui l'HPMCAS è HPMCAS LG (grado granulare).
8. La dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti ottenibile mediante essiccazione a spruzzo.
9. La dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 ottenibile mediante estrusione da fuso a caldo.
10. Particella consistente in una dispersione solida come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti.
11. Particella comprendente una dispersione solida come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9.

12. Formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e una dispersione solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9.
13. Formulazione farmaceutica comprendente un veicolante farmaceuticamente accettabile e particelle secondo la rivendicazione 10 o 11.
14. La formulazione secondo la rivendicazione 12 o 13 in cui la formulazione comprende 60 mg di ARN-509.
15. La formulazione secondo la rivendicazione 12 o 13 in cui la formulazione comprende 120 mg di ARN-509.
16. La formulazione secondo la rivendicazione 12 o 13 in cui la formulazione comprende 240 mg di ARN-509.
17. La formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 16 in cui il peso della dispersione solida varia dal 20 al 40% del peso totale della formulazione.
18. La formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 17 in cui la formulazione è una pastiglia.
19. La formulazione secondo la rivendicazione 18 che è idonea per somministrazione orale.
20. Processo per preparare la dispersione solida secondo la rivendicazione 8 comprendente le fasi di miscelare ARN-509 e HPMCAS in un solvente idoneo ed essiccare a spruzzo detta miscela.
21. Il processo secondo la rivendicazione 20 in cui il solvente idoneo è una miscela di diclorometano e metanolo.
22. Il processo secondo la rivendicazione 21 in cui il rapporto peso-peso tra diclorometano e metanolo nella miscela è 4:6.

23. La formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 19 per uso nel trattamento di cancro della prostata.
24. La formulazione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 23 in cui la formulazione è per somministrazione orale.
25. Combinazione di una formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 19 e un altro agente anticancro.
26. La combinazione secondo la rivendicazione 25 in cui l'altro agente anticancro è un inibitore della biosintesi degli androgeni.
27. La combinazione secondo la rivendicazione 25 in cui l'altro agente anticancro è abiraterone acetato.
28. La combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 25 a 27 comprendente inoltre prednisone.
-

Figura 1: XRD su polveri. Motivi di diffrazione di Forma B di ARN-509.

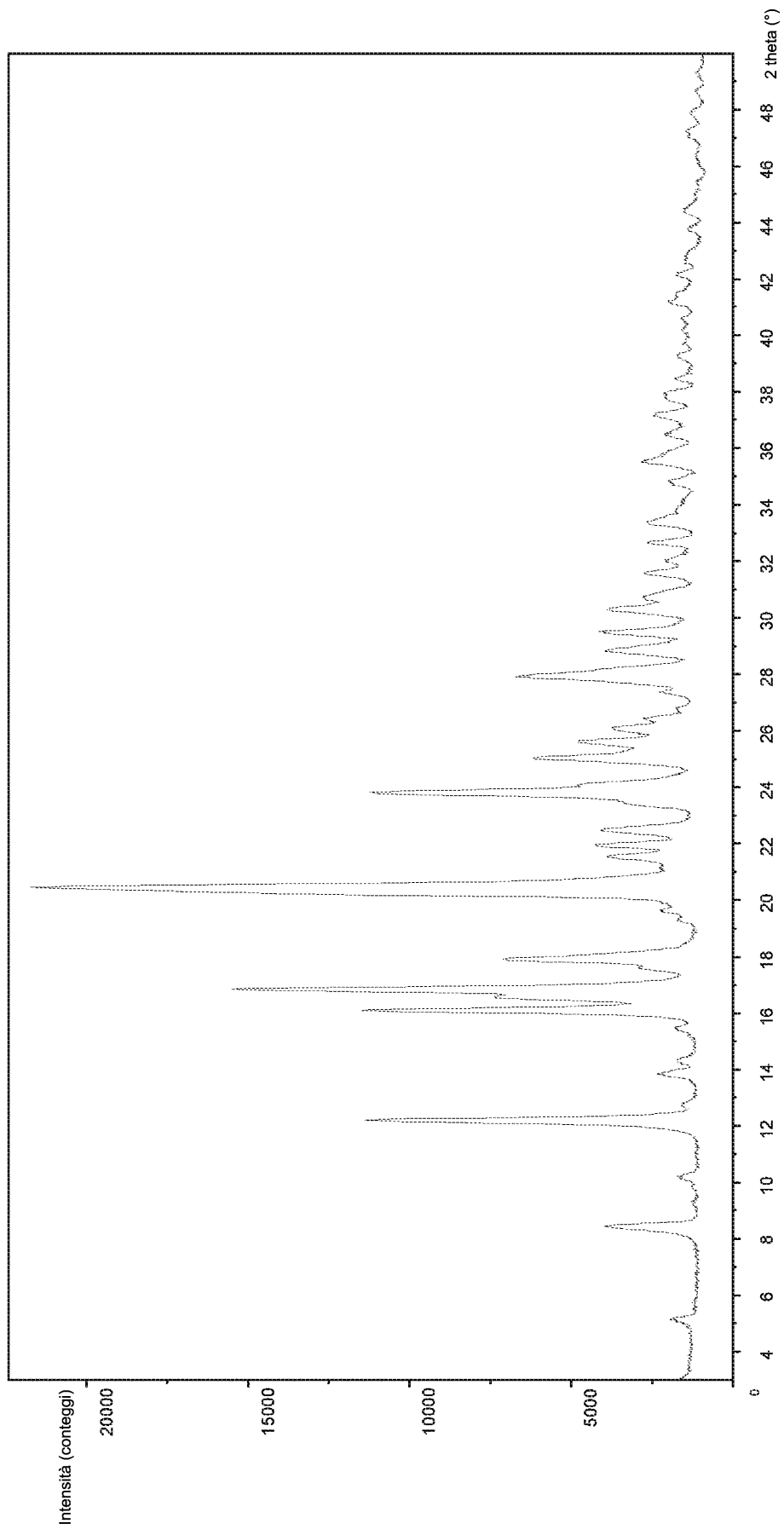


Figura 2: spettrometria infrarossa (microATR) di Forma B di ARN-509.

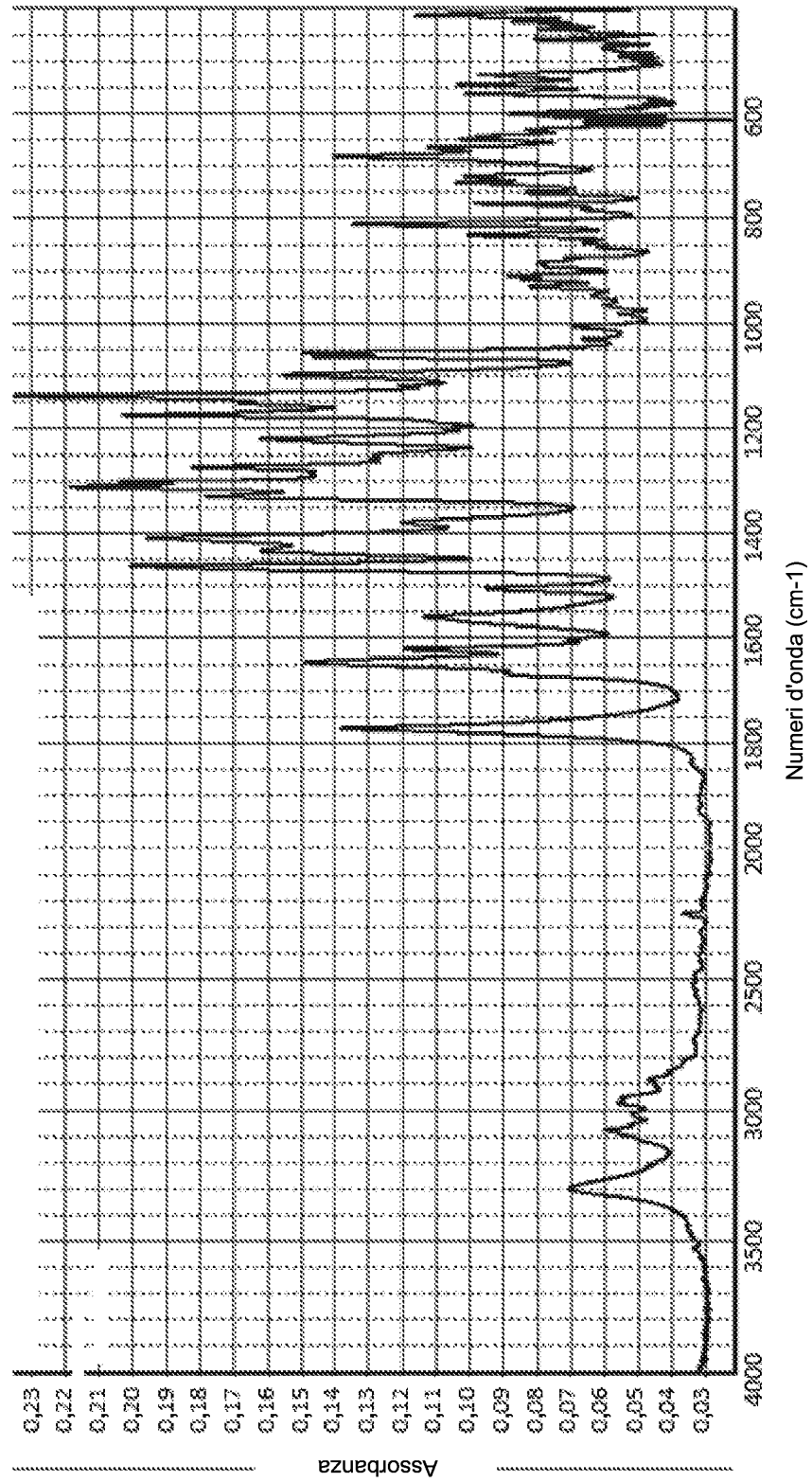


Figura 3: calorimetria differenziale a scansione (DSC) di Forma B di ARN-509.

