

COMPOSICIONES ANTICANCERÍGENAS

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de ARN-509,
5 que pueden administrarse a un mamífero, particularmente, a un ser humano,
que sufre una enfermedad o afección relacionada con un receptor de
andrógenos (AR), particularmente, cáncer, más particularmente, cáncer de
próstata, que incluye, pero sin limitarse al cáncer de próstata resistente a
castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración, cáncer de
10 próstata metastásico resistente a castración sin previo tratamiento
quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a hormona bioquímicamente
reincidido o de alto riesgo, cáncer de próstata no metastásico resistente a
castración. En un aspecto, estas formulaciones comprenden una dispersión
sólida de ARN-509, un copolímero depoli(met)acrilato y HPMCAS. En un
15 aspecto, la dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y
HPMCAS puede obtenerse y particularmente, se obtiene por extrusión por
fusión de una mezcla que comprende ARN-509 un copolímero de
poli(met)acrilato y HPMCAS y opcionalmente posterior molido de dicha mezcla
extrudida por fusión. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509, un
20 copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS puede obtenerse y particularmente,
se obtiene por secado por aspersion de una mezcla que comprende ARN-509,
un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un solvente adecuado.

La dispersión sólida de ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS puede prepararse, además, con un portador farmacéuticamente aceptable en una formulación farmacéutica, tal formulación proporciona una estabilidad mejorada o un tiempo de almacenamiento mejorado. La formulación de la presente invención
5 proporciona una liberación rápida de fármacos. Con la formulación de la presente invención la carga de píldoras para el paciente, particularmente, el paciente que padece cáncer, puede reducirse y por lo tanto mejorar la adherencia a la terapia y la eficacia de la terapia.

10 **FIGURAS**

Figura 1: Patrón de XRD de la Forma B de ARN-509.

Figura 2: Espectro IR de la Forma B de ARN-509.

Figura 3: Curva de DSC de la Forma B de ARN-509.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El ARN-509 es un antagonista potente y específico del receptor de andrógenos (AR). El mecanismo de acción de ARN-509 es el antagonismo de la señalización del receptor de andrógeno a través de la inhibición de la translocación nuclear de
5 AR y de unión al ADN de elementos de respuesta a los andrógenos.

Las acciones de los andrógenos con el receptor de andrógenos se han implicado en un número de enfermedades o afecciones, tales como cánceres dependientes de andrógeno, virilización en mujeres, y acné, entre otras. Los
10 compuestos que disminuyen los efectos de andrógenos con receptores de andrógenos y/o disminuyen las concentraciones de receptores de andrógenos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos juegan un papel.

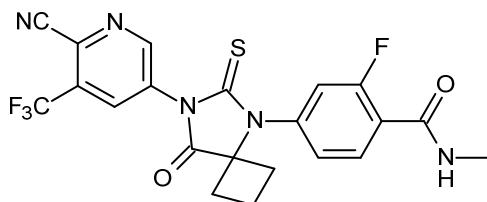
15 Las enfermedades o afecciones relacionadas con AR incluyen, pero sin limitarse a, hiperplasia benigna de próstata, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de la próstata, tumores benignos o malignos que contienen el receptor de andrógeno, hiperpilosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis,
20 supresión de la espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, administración de suplementos de andrógeno para la disminución de los niveles de testosterona relacionados con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer uterino, sofocos, enfermedad de Kennedy de atrofia y debilidad muscular, atrofia de la piel, pérdida de masa ósea, anemia,

arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 o acumulación de grasa abdominal. Dado el papel central de AR en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata, ARN-509 es útil para el tratamiento de cáncer, particularmente, cáncer de próstata, que incluye, pero sin limitarse a, cáncer de próstata resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin previo tratamiento quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a hormona bioquímicamente reincidido, cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, de alto riesgo.

10

La estructura química de ARN-509 es:

15



20

ARN-509 o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*- metilbenzamida se encuentra actualmente en desarrollo clínico como una solución a base de lípidos no acuosa que se carga en cápsulas softgel, cada uno de los cuales contiene 30 mg de ARN-509. La dosis diaria que se analiza es de 240 mg/día mediante administración oral (o 8 cápsulas softgel). Se ha descubierto que durante el uso, las cápsulas softgel que contienen ARN-509 tienen una vida en estante de sólo 6 meses y necesitan almacenamiento con cadena de frío.

Un aspecto de la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, particularmente, formulaciones farmacéuticas sólidas, más particularmente, formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral de ARN-509, donde tales formulaciones tienen una mayor estabilidad, un tiempo de
5 almacenamiento más prolongado, proporcionan una liberación rápida del fármaco o proporcionan una carga de píldoras reducida para el paciente, particularmente, el paciente que padece cáncer. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un medio para aumentar la adherencia a la terapia y la eficacia de la terapia.

10

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509, un copolímero depoli(met)acrilato y HPMCAS.

Los copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (poli(met)
15 acrilatos) se conocen en la industria como Eudragit®. Eudragit® es el nombre comercial para un rango diverso de copolímeros basado en poli(met)acrilato. Diferentes grados están disponibles. En un aspecto de la invención, el Eudragit® en las dispersiones con ARN-509 es Eudragit® L 100-55 que contiene un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo (número CAS
20 25212-88-8; Nombre químico/IUPAC: Poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1) (Evonik Industries). En un aspecto de la invención, el Eudragit® en las dispersiones con ARN-509 es Eudragit® 100, que es un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo (número CAS 24938-16-7; Nombre químico/IUPAC: Poli(metacrilato

de butilo-co-(2-dimetilaminoetilo) metacrilato-co-metacrilato de metilo) 1:2:1 (Evonik Industries).

El HPMCAS o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o succinato de acetato de hipromelosa (CAS número 71138-97-1) es una mezcla de ácido acético y ésteres de ácido monosuccínico hidroxipropilmetilcelulosa (nombre IUPAC: celulosa, 2-hidroxipropil metil éter, acetato, hidrógeno butanodioato). Se encuentran disponibles diferentes grados diferenciados con base en el grado/relación de sustitución (contenido de acetilo, contenido de succinoilo) y tamaño de partícula (micronizado y granulares). En un aspecto de la invención, el HPMCAS en las dispersiones con ARN-509 es HPMCAS LG (grado granular) o HPMCAS LF (grado micronizado) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), particularmente, de HPMCAS LG.

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

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

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende

a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG;

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

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

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

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

15

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

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

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

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

En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) en la dispersión sólida, como se describe en la presente descripción, está en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferentemente, de 1:1 a 1:5, con mayor preferencia de 1:1 a 1:3 o de 1:2 a 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli (met) acrilato y HPMCAS) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: ((Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: ((Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es de 1:3.

En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato a HPMCAS en la dispersión sólida, como se describe en la presente descripción, se encuentra en el intervalo de 5:95 a 95:5, particularmente, de 10:90 a 90:10, más particularmente, de 25:75 a 75:25. Preferentemente, la relación peso por peso de copolímero de poli(met)acrilato a HPMCAS en la dispersión sólida, como se describe en la presente descripción, es 50:50.

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

10

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

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

20

a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de

Eudragit® E 100: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es 1:2

5 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS

10 LG) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50; o

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS

15 LF) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

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

20 sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, particularmente, en donde la relación de peso por peso de ARN-509:

((copolímero de poli (met)acrilato y HPMCAS) es 1:2 o 1:3, más particularmente, en donde la relación en peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato a

HPMCAS se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

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

- a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25,
10 o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;
- b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75,
15 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;
- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a
20 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50; o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de

Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión
5 sólida como se describió anteriormente.

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

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

a) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG; particularmente, en donde
la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es
1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de
20 Eudragit® E 100: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25,
o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF; particularmente, en donde la
relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es 1:2
o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit®

E 100: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50;

- c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50; o
- d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF; particularmente, en donde la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3; más particularmente, en donde la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere 50:50.

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

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

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

En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente, se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509, un copolímero de

poli(met)acrilato y HPMCAS y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente, se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato: HPMCAS se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

10

En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente, se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, como se describe en la presente descripción, y particularmente, se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente, se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un
5 aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente, se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LG) es 1:2
10 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente
15 descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, como se describe en la presente descripción, y particularmente se obtienen por medio de extrusión por fusión
20 de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55:

HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® E 100 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

15

En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un solvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS en un solvente adecuado. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la

20

relación peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato: HPMCAS se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

- 5 En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG en un solvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG en un solvente adecuado. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LG se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

- En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG en un solvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LG en un solvente adecuado. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit®

E 100 y HPMCAS LG) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25 LG, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

- 5 En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF en un solvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF en un solvente adecuado. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit® L 100-55 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® L 100-55: HPMCAS LF se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

- En un aspecto de la invención, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un solvente adecuado. En un aspecto, las partículas, como se describe en la presente descripción, pueden obtenerse y particularmente se obtienen por medio de secado por aspersión de una mezcla que consiste en ARN-509, Eudragit® E 100 y HPMCAS LF en un solvente adecuado. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (Eudragit®

E 100 y HPMCAS LF) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de Eudragit® E 100: HPMCAS se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25 LF, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

- 5 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un
10 portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente, partículas, como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión
15 sólida comprende ARN-509 un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un
20 aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato: HPMCAS se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50.

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

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

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión

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

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

20

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente, partículas que comprenden una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención

es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente, partículas que comprenden una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es 1:2 o 1:3. En un aspecto, la relación peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato:se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50. En un aspecto, la partícula puede obtenerse, particularmente, se obtiene por medio de secado por aspersión, como se describe en la presente descripción. En un aspecto, la partícula puede obtenerse, particularmente, se obtiene por medio de extrusión por fusión, como se describe en la presente descripción. En un aspecto, el copolímero de poli (met)acrilato se selecciona de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100. En un aspecto, el HPMCAS se selecciona HPMCAS LG y HPMCAS LF.

15

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente, partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula, particularmente, partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida que consiste en ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS) es 1:2 o 1:3. En

20

un aspecto, la relación peso por peso de copolímero de poli (met)acrilato:se encuentra en el intervalo de 25:75 a 75:25, o es 25:75, 50:50, o 75:25; se prefiere de 50:50. En un aspecto, la partícula puede obtenerse, particularmente, se obtiene por medio de secado por aspersión, como se describe en la presente descripción. En un aspecto, la partícula puede obtenerse, particularmente, se obtiene por medio de extrusión por fusión, como se describe en la presente descripción. En un aspecto, el copolímero de poli (met)acrilato se selecciona de Eudragit® L 100-55 y Eudragit® E 100. En un aspecto, el HPMCAS se selecciona HPMCAS LG y HPMCAS LF.

10

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida, como se describe en la presente descripción, en donde no hay surfactante presente.

Un aspecto de la invención es una partícula descrita en la presente descripción, en donde no hay surfactante presente.

15

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde no hay surfactante presente.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida descrita en la presente descripción, en donde ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

20

Un aspecto de la invención es una partícula descrita en la presente descripción, en donde ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica descrita en la presente descripción en donde ARN-509 es el único ingrediente farmacéutico activo.

En las dispersiones sólidas o partículas o formulaciones farmacéuticas
5 descritas en la presente descripción, el ARN-509 está presente en forma de base o como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, particularmente como una sal de ácido de adición farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, ARN-509 está presente en forma de base.

- 10 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables están concebidas para comprender las formas terapéuticamente activas de sales no tóxicas. Las formas de sal de adición de ácido se pueden obtener tratando la forma base de ARN-509 con un ácido apropiado, tales como ácidos inorgánicos, que incluyen pero no se limitan a, ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido
15 clorhídrico, ácido bromhídrico y ácidos similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; ácido metafosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido trimetilacético, ácido propanoico, ácido hidroxí-acético, ácido 2-hidroxí-propanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido
20 malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido 2-hidroxí-1,2,3-propanotri-carboxílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido hidrocinámico, ácido benceno-sulfónico, ácido 4-metil-benceno-sulfónico, ácido 2-

naftalensulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido butilacético terciario, ácido lauril
5 sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y ácidos similares.

A la inversa dicha forma de sal se puede convertir en la forma de base libre
10 por tratamiento con un álcali.

También se incluyen los hidratos, la adición de formas de algún solvente y las mezclas de estos, en el que el ARN-509 y sus sales son capaces de formarse. Los ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y
15 similares, por ejemplo, un etanolato.

En general, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos están, típicamente, en el intervalo de 0,01 mg a 5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de
20 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En otro aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg por día. En otro aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos es de 240 mg por día. La dosis exacta y la frecuencia de administración de ARN-509 pueden

depender de la afección particular tratada, la severidad de la afección tratada, la edad, peso y condición física general del paciente en particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es muy conocido para aquellos con experiencia en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad

5 diaria efectiva puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe el ARN-509. Las dosis mencionadas en la presente invención son; por lo tanto, solamente una directriz y no pretenden limitar el alcance o uso de la invención en ningún grado. En una modalidad, la dosis deseada se presenta, convenientemente,

10 en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 4 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto

15 período de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo). En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis divididas. En un aspecto de la invención, la dosis diaria se administra en 2 dosis

20 divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo).

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 240 mg de ARN-509.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 120 mg de ARN-509.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509.

5

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 240 mg de ARN-509. La formulación farmacéutica se administra una vez al día.

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 120 mg
10 de ARN-509. Dos de las formulaciones se administran diariamente, preferentemente de forma simultánea (o durante un corto período de tiempo).

En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509. Cuatro de las formulaciones se administran diariamente,
15 preferentemente de forma simultánea (o durante un corto período de tiempo).

La formulación de la presente invención puede usarse, además, en combinación con otro agente anticancerígeno, particularmente, con otro agente contra el cáncer de próstata, más particularmente, con un inhibidor de
20 la biosíntesis de andrógeno, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), particularmente, acetato de abiraterona. La formulación de la presente invención puede combinarse, además, con prednisona.

Por lo tanto, la presente invención se relaciona, además, con una combinación de una formulación farmacéutica de conformidad con la invención y otro agente

anticancerígeno, particularmente, otro agente contra el cáncer de próstata, más particularmente, un inhibidor de la biosíntesis de andrógeno, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), particularmente, acetato de abiraterona.

Además, dicha combinación puede comprender prednisona.

5

El término “una dispersión sólida” se refiere a un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa más o menos uniformemente en todo el otro componente o componentes. Cuando dicha

10 dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo completamente o consta de una fase como se define en termodinámica, tal dispersión sólida se denominará “una solución sólida” en la presente descripción. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes en estas están usualmente biodisponibles fácilmente

15 para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la que las soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de

20 una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de componentes desde una fase sólida cristalina o microcristalina.

El término “una dispersión sólida” comprende, además, dispersiones que son menos homogéneas que las soluciones sólidas. Tales dispersiones no son

química y físicamente uniformes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término “una dispersión sólida” también se refiere a un sistema en un estado sólido que comprende por lo menos dos componentes (a) (ingrediente activo) y (b) (polímero (copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS)) y que tiene 5 dominios o pequeñas regiones en donde (a) amorfo, microcristalino o cristalino, o (b) amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, se dispersan más o menos uniformemente en otra fase que comprende (b), o (a), o una solución sólida que comprende (a) y (b). Dichos dominios son regiones distintivamente marcadas por alguna característica física, de tamaño pequeño en comparación 10 con el tamaño del sistema en su totalidad y uniforme y aleatoriamente distribuidos en todo el sistema.

Se prefieren dispersiones sólidas o partículas tal como se describen en la presente descripción, en donde ARN-509 está en una fase no cristalina dado 15 que presentan intrínsecamente una velocidad de disolución más rápida que aquellos en los que una parte o todo de ARN-509 está en una forma cristalina o microcristalina.

Alternativamente, las dispersiones sólidas pueden estar en forma de una 20 dispersión, en donde ARN-509 amorfo o microcristalino o copolímero de poli(met)acrilato amorfo o cristalino o HPMCAS amorfo o microcristalino se dispersa más o menos uniformemente en una solución sólida que comprende ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS.

En un aspecto de la invención la ARN-509 está presente en las dispersiones sólidas tal, como se describe en la presente descripción, en una forma amorfa.

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

Existen diversas técnicas para preparar las dispersiones sólidas de la invención que incluyen matrices de extrusión por fusión (por ejemplo, extrusión por fusión en caliente), secado por aspersión y evaporación de la solución y se prefiere
10 particularmente, la extrusión por fusión en caliente y el secado por aspersión.

Las partículas de conformidad con la presente invención pueden prepararse primero mediante la preparación de una dispersión sólida de los componentes y después opcionalmente con la molienda o trituración de dicha dispersión.

15

El proceso de extrusión por fusión comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar ARN-509, un copolímero de poli (met)acrilato y HPMCAS,
- b) opcionalmente, mezclar aditivos con la mezcla obtenida de esta manera,
- c) calentar de la mezcla así obtenida hasta que se obtiene una masa
20 fundida homogénea,
- d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar la masa fundida hasta que se solidifique.

- Los términos “fusión” y “fundir” no solo significan la alteración del estado sólido a un estado líquido sino que, además, puede referirse a una transición de un estado vítreo o un estado elástico y en la que es posible que un componente de la mezcla se incruste más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro u otros componentes se disolverán en la masa fundida formando de este modo una solución, que al enfriarse puede formar una solución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas.
- 10 Un parámetro importante de la extrusión por fusión es la temperatura a la cual el extrusor de fusión está en funcionamiento. Para el proceso de extrusión por fusión de la presente invención, la temperatura de funcionamiento se encuentra, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 160 °C y aproximadamente 190 °C, más preferentemente en el intervalo de
- 15 aproximadamente 160 °C y 175 °C. El límite inferior de la temperatura se define por el punto en el que el ARN-509 todavía sigue fundiéndose durante la extrusión con un conjunto determinado de condiciones de extrusión. Cuando el ARN-509 no está completamente fundido, el producto extrudido puede no proporcionar la biodisponibilidad deseada. Cuando la viscosidad de la mezcla
- 20 es demasiado alta, el proceso de extrusión por fusión será difícil. A temperaturas más altas, los componentes pueden descomponerse a un nivel inaceptable. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá el intervalo de temperatura más adecuado a usar.

Además, la velocidad de producción es importante porque los componentes pueden comenzar a descomponerse cuando permanecen demasiado tiempo en contacto con el elemento de calentamiento.

- 5 Se apreciará que la persona con experiencia en la técnica será capaz de optimizar los parámetros del proceso de extrusión por fusión dentro de los intervalos dados anteriormente. Las temperaturas de trabajo se determinarán por el tipo de extrusor o el tipo de configuración que se usa dentro del extrusor. La mayor parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los
- 10 componentes en el extrusor puede ser proporcionada por los elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción del material dentro del extrusor puede proporcionar, además, una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.
- 15 Una persona con experiencia en la técnica reconocerá el extrusor más adecuado, tal como, por ejemplo, extrusor de un solo tornillo, extrusor de doble tornillo o un extrusor de múltiples tornillos, para la preparación de la materia de la presente invención.
- 20 El secado por aspersión de una mezcla de los componentes en un solvente adecuado produce, además, una dispersión sólida de dichos componentes o partículas que comprende o consiste en una dispersión sólida de dichos componentes y puede ser una alternativa útil para el proceso de extrusión por fusión, particularmente en los casos en donde el copolímero de poli(met)acrilato

o el HPMCAS no son suficientemente estables para soportar las condiciones de extrusión y donde el solvente residual puede eliminarse eficazmente de la dispersión sólida. Aún otra posible preparación consiste en preparar una mezcla de los componentes en un solvente adecuado, mediante el vertido de dicha
5 mezcla sobre una superficie grande para formar una película delgada y evaporar el solvente de ahí.

Los solventes adecuados para el secado por aspersión pueden ser cualquier solvente orgánico en el cual la ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato, particularmente, Eudragit® L 100-55 o Eudragit® E 100, y HPMCAS,
10 particularmente, HPMCAS LG o HPMCAS LF, son miscibles. En un aspecto de la invención, el punto de ebullición del solvente es menor que la Tg (temperatura de transición vítrea) de la dispersión sólida. Además, el solvente debe tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión a un nivel que sea
15 aceptable de conformidad con las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH). La eliminación del solvente a este nivel puede requerir una etapa de secado posterior, tal como, por ejemplo, una bandeja de secado, después del proceso de secado por aspersión. Los solventes incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y butanol, particularmente,
20 metanol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona y metil iso-butil cetona; ésteres, tales como acetato de etilo y propilacetato; y otros solventes, tales como acetonitrilo, diclorometano, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Además, pueden usarse los solventes de baja volatilidad, tales como dimetil acetamida o dimetilsulfóxido. En un aspecto de la invención, el solvente adecuado para el

- secado por aspersión es una mezcla de solventes. En un aspecto de la invención, el solvente para el secado por aspersión es una mezcla de un alcohol y acetona, particularmente, una mezcla de metanol y acetona, más particularmente, una mezcla de metanol y acetona 1:9 (p:p). En un aspecto de
- 5 la invención, el solvente para el secado por aspersión es una mezcla de un alcohol y diclorometano, particularmente, una mezcla de metanol y diclorometano, más particularmente, una mezcla de metanol y diclorometano 6:4 (p:p) o 5:5 (p:p), se prefiere 5:5 (p:p).
- 10 Las partículas descritas en la presente descripción tienen un d^{50} de aproximadamente 1500 μm , de aproximadamente 1000 μm , de aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 250 μm , de aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente
- 15 70 μm , de aproximadamente 65 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 25 μm , o de aproximadamente 20 μm . Las partículas obtenidas mediante secado por aspersión tienen,
- 20 preferentemente, un valor de d^{50} en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 100 μm , particularmente, un valor de d^{50} en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 70 μm , más particularmente, un valor de d^{50} de aproximadamente 20 μm , de aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente

40 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 65 μm , o de aproximadamente 70 μm .

- 5 Como se usa en la presente descripción, el término d^{50} tiene su significado convencional, como conocen las personas experimentadas en la materia y puede medirse mediante las técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la materia, tales como, por ejemplo, fraccionamiento por flujo y campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción
- 10 láser o centrifugación en disco. El d^{50} mencionado en la presente descripción puede estar relacionado con las distribuciones del volumen de las partículas. En ese caso, un “ d^{50} de 50 μm ” se refiere a que por al menos 50 % del volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula menor que 50 μm . Lo mismo aplica a los otros tamaños de partícula mencionados. De manera similar, el tamaño de
- 15 partícula d^{50} puede estar relacionado con distribuciones de peso de las partículas. En ese caso, un “ d^{50} de 50 μm ” se refiere a que al menos 50 % del peso de las partículas tiene un tamaño de partícula menor que 50 μm . Lo mismo aplica a los otros tamaños de partícula mencionados. Normalmente, la distribución del volumen y peso resultan en el mismo o aproximadamente el
- 20 mismo valor para el tamaño promedio de partícula.

El tamaño de partícula puede ser un factor importante para determinar la velocidad de la formación de tabletas, particularmente, la fluidez y, por lo tanto, la capacidad de fabricación a gran escala de una forma de dosificación particular o formulación

y la calidad del producto final. Por ejemplo, para las cápsulas, el tamaño de partículas puede variar, preferentemente, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 μm (d^{50}); para las tabletas, el tamaño de partículas es, preferentemente, menor que 250 μm , más preferentemente, menor que 100 μm (d^{50}). Las partículas demasiado pequeñas (<10-20 μm) causan, frecuentemente adhesión en los perforadores de tableta y problemas de fabricación.

Las partículas o dispersiones sólidas descritos en la presente descripción pueden comprender, además, uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, plastificantes, saborizantes, colorantes, conservantes y similares. En especial, en el caso de la preparación por extrusión por fusión en caliente, dichos excipientes no deberán ser sensibles al calor, en otras palabras, estos no deben mostrar ninguna degradación o descomposición apreciable a la temperatura del extrusor de fusión.

15

Los plastificantes adecuados son farmacéuticamente aceptables e incluyen polialcoholes de bajo peso molecular tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2 butilenglicol, 2,3 butilenglicol, estirenglicol; polietileno glicoles tales como dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol; otros polietilenglicoles que tienen un peso molecular menor que 1,000 g/mol; polipropilenglicoles que tienen un peso molecular menor que 200 g/mol; éteres de glicol, como el éter monopropilenglicol monoisopropilo; propilenglicol monoetil éter; dietilenglicol monoetil éter; plastificantes de tipo éster, tales como citrato de trietilo, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, glicolato de alilo; y aminas tales como

20

monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y lo similar. De estos, se prefieren los polietilenglicoles de bajo peso molecular, etilenglicol, polipropilenglicoles de bajo peso molecular y especialmente propilenglicol.

5

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

Las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención pueden
10 formularse en formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de ARN-509. Aunque, en primera instancia, las formulaciones farmacéuticas para la administración oral tales como tabletas y cápsulas se contemplan, las dispersiones sólidas o las partículas de la presente invención pueden usarse, además, para preparar las formulaciones
15 farmacéuticas, por ejemplo, para administración rectal. Las formulaciones preferidas son las adaptadas para la administración oral en forma de una tableta. Estas pueden producirse por medio de técnicas convencionales de tableteo con ingredientes o excipientes convencionales (portador farmacéuticamente aceptable) y con las máquinas de tableteo convencionales. Para facilitar la
20 deglución de esta formulación por un mamífero, es ventajoso dar una forma apropiada a las formulaciones, particularmente, a las tabletas. Una película de revestimiento sobre la tableta puede contribuir, además, a la facilidad con la que puede ser tragada.

Las formulaciones de la presente invención, particularmente, las tabletas, pueden incluir uno o más excipientes convencionales (portador farmacéuticamente aceptable) tales como desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes
5 edulcorantes, saborizantes y colores. Algunos excipientes pueden servir para varios propósitos. Preferentemente, las formulaciones de la presente invención incluyen un desintegrante, un diluyente o relleno, un lubricante y un deslizante.

Los desintegrantes adecuados son los que tienen un gran coeficiente de
10 expansión. Ejemplos de estos son los polímeros reticulados hidrofílicos, insolubles o escasamente solubles en agua, tales como crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) y croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica reticulada). Convenientemente, la cantidad de desintegrante en las tabletas de conformidad con la presente invención puede estar en el intervalo de
15 aproximadamente 3 a aproximadamente 15 % (p/p) y preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 3 a 7 %, particularmente, es aproximadamente 5 % (p/p). Debido a su naturaleza, los desintegrantes producen formulaciones de liberación prolongada cuando se emplean a granel, es ventajoso diluirlos con una sustancia inerte denominada un diluyente o relleno.

20

Una variedad de materiales puede usarse como diluyentes o relleno. Los ejemplos son monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (p. ej., celulosa microcristalina (Avicel™), celulosa microcristalina silificada), fosfato de calcio dibásico dihidratado o

- anhidro y otros conocidos en la materia y mezclas de estos (por ejemplo, la mezcla de monohidrato de lactosa secada por aspersión (75 %) con celulosa microcristalina (25 %) que se encuentra comercialmente disponible como Microcelac™). Los preferidos son la celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina silicificada. Convenientemente, la cantidad de diluyente o relleno en las tabletas está en el intervalo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % (p/p) y preferentemente en el intervalo de aproximadamente 55 % a aproximadamente 60 % (p/p).
- 10 Los lubricantes y deslizantes pueden emplearse en la fabricación de ciertas formas de dosificación y usualmente serán empleadas cuando se producen tabletas. Los ejemplos de lubricantes y deslizantes son aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio,
- 15 sílice coloidal, sílice coloidal anhidra, talco, mezclas de estos y otros conocidos en la técnica. Los lubricantes de interés son estearato de magnesio y mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. Un deslizante preferido es sílice coloidal anhidro.
- 20 Los deslizantes comprenden, generalmente, 0,2 a 7,0 % del peso total de la tableta, particularmente, de 0,5 a 1,5 %, más particularmente, de 1 a 1,5 % (p/p).

Los lubricantes comprenden, generalmente, 0,2 a 7,0 % del peso total de la tableta, particularmente, de 0,2 a 1 %, más particularmente, de 0,5 a 1 % (p/p).

Otros excipientes tales como agentes colorantes y pigmentos pueden añadirse, además, a las formulaciones de la presente invención. Los agentes colorantes y pigmentos incluyen dióxido de titanio y los colorantes adecuados para alimentación. Un agente colorante es un ingrediente opcional en la formulación de la invención, pero cuando se usa el agente colorante puede estar presente en una cantidad de hasta 3,5 % con base en el peso total de la tableta.

Los saborizantes son opcionales en la formulación y pueden seleccionarse de aceites saborizantes sintéticos y saborizantes aromáticos o aceites naturales, extractos de partes de plantas como hojas, flores, frutos y así sucesivamente y combinaciones de estos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de menta verde, aceites de yerbabuena, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo. Además, son útiles como saborizantes la vainilla, aceite de cítricos, que incluye limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de fruta, que incluyen manzana, plátano, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y así sucesivamente, la cantidad de saborizante puede depender de una cantidad de factores que incluyen el efecto organoléptico deseado. Generalmente, el saborizante estará presente en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 3 % (p/p).

Como se conoce en la técnica, las mezclas de tabletas pueden granularse en seco o en húmedo antes del tableteado. El proceso de tableteado estándar en sí es de cualquier otra forma estándar y fácilmente practicado para formar una tableta a

partir de una combinación o mezcla de ingredientes deseados en la forma adecuada mediante el uso de una prensa de tabletas convencional.

Las tabletas de la presente invención pueden recubrirse, además, con una
5 película, por ejemplo, para mejorar el sabor, para proporcionar facilidad de deglución y una apariencia elegante. Muchos materiales poliméricos de recubrimiento de película adecuados se conocen en la materia. Un material de recubrimiento de película preferido es Opadry II 85F210036 Verde. Además, en la presente invención pueden usarse otros polímeros formadores de película
10 adecuados que incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), especialmente HPMC 2910 5 mPa.s y copolímeros de acrilato metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede comprender, además, un plastificante (por ejemplo, propilenglicol) y, opcionalmente, un pigmento (por ejemplo, dióxido de titanio).
15 Además, la suspensión de recubrimiento de película puede contener talco como un antiadhesivo. En las tabletas de conformidad con la invención, el recubrimiento de película en términos de peso representa, preferentemente, de aproximadamente 3 % (p/p) o menos del peso total de la tableta.

Las formulaciones preferidas son aquellas en donde el peso de las partículas
20 o dispersiones sólidas, como se describe en la presente descripción, se encuentra en el intervalo de 20 a 40 %, particularmente, de 30 a 40 % del peso total de la formulación.

La presente invención se refiere, además, a un proceso para preparar dispersiones sólidas, como se describe en la presente descripción, que comprende mezclar ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS, y extrudir dicha mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente
5 160 °C a aproximadamente 190 °C.

La presente invención se refiere, además, a un proceso para preparar partículas de conformidad con lo descrito en la presente descripción, el proceso comprende mezclar ARN-509, un copolímero de poli(met)acrilato y HPMCAS,
10 extrudir dicha mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 190 °C, triturar el producto extrudido y opcionalmente tamizar las partículas.

Los extrusores adecuados que pueden usarse son el miniextrusor Haake, el
15 extrusor Leistritz de 18 mm y el extrusor Leistritz 27 de mm.

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

Una forma cristalina preferida de ARN-509 para preparar las dispersiones sólidas o partículas de conformidad con lo descrito en la presente descripción es la Forma B, que es la forma cristalina anhidra (ver más adelante y se hace
5 referencia, además, a la patente núm. WO2013/184681, que se incorpora en la presente descripción como referencia).

Es otro objetivo de la invención proporcionar un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, como se describe en la presente descripción,
10 particularmente, en forma de una tableta o cápsula, que se caracteriza por la mezcla de una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida o partículas como se describe en la presente descripción, con un portador farmacéuticamente aceptable y comprimir dicha mezcla en tabletas o rellenar dicha mezcla en cápsulas.

15

Además, la presente invención se refiere a una dispersión sólida o partículas de conformidad con lo descrito en la presente descripción, para usar en la preparación de una formulación farmacéutica para su administración, particularmente, administración oral, a un mamífero, particularmente, a un ser humano, que sufre
20 una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), particularmente, cáncer, más particularmente, cáncer de próstata, que incluye, pero sin limitarse a, cáncer de próstata resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin previo tratamiento quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a

hormona bioquímicamente reincidente, o de alto riesgo, cáncer de próstata no metastásico resistente a castración.

La presente invención se refiere, además, al uso de una dispersión sólida o
5 partículas de conformidad con lo descrito en la presente descripción, para la
preparación de una formulación farmacéutica para su administración,
particularmente, administración oral, a un mamífero, particularmente, a un ser
humano, que sufre una enfermedad o afección relacionada con el receptor de
andrógenos (AR), particularmente, cáncer, más particularmente, cáncer de
10 próstata, que incluye, pero sin limitarse a, cáncer de próstata resistente a
castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración, cáncer de
próstata metastásico resistente a castración sin previo tratamiento
quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a hormona bioquímicamente
reincidente, o de alto riesgo, cáncer de próstata no metastásico resistente a
15 castración.

La invención se refiere, además, a un método para tratar una enfermedad o
afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), particularmente, cáncer,
más particularmente, cáncer de próstata, que incluye, pero sin limitarse a, cáncer
20 de próstata resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a
castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin previo
tratamiento quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a hormona
bioquímicamente reincidente, o de alto riesgo, cáncer de próstata no metastásico
resistente a castración, en un mamífero, particularmente, un ser humano, el método

comprende administrar, particularmente, por vía oral a dicho mamífero, particularmente, a un ser humano, una cantidad anticancerígena eficaz de una formulación farmacéutica, como se describe en la presente descripción.

- 5 La invención se refiere, además, al uso de una formulación farmacéutica como se especifica en la presente descripción, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), particularmente, cáncer, más particularmente, cáncer de próstata, que incluye, pero sin limitarse a, cáncer
- 10 de próstata resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin previo tratamiento quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a hormona bioquímicamente reincidente, o de alto riesgo, cáncer de próstata no metastásico resistente a castración. O, alternativamente, la invención se
- 15 refiere a una formulación farmacéutica, como se especifica en la presente descripción, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el receptor de andrógenos (AR), particularmente, cáncer, más particularmente, cáncer de próstata, que incluye, pero sin limitarse a, cáncer de próstata resistente a castración, cáncer de próstata metastásico resistente
- 20 a castración, cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin previo tratamiento quimioterapéutico, cáncer de próstata sensible a hormona bioquímicamente reincidente, o de alto riesgo, cáncer de próstata no metastásico resistente a castración.

La invención se relaciona, además, con un paquete farmacéutico adecuado para venta comercial que comprende un recipiente, una formulación farmacéutica, como se describe en la presente descripción, y asociado con dicho paquete material escrito.

5

El término “aproximadamente”, como se usa en la presente descripción en relación con un valor numérico, pretende tener su significado usual en el contexto del valor numérico. En caso necesario, la palabra “aproximadamente” puede ser sustituida por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

10

Todos los documentos mencionados en la presente invención se incorporan como referencia.

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la presente invención.

15

Ejemplo 1: Formas ARN-509

Para la preparación de diferentes formas (cristalinas) de ARN-509, se hace referencia a la patente núm. WO2013/184681, que se incorpora en la presente descripción como referencia. Las diferentes formas (cristalina o amorfa) de ARN-509 pueden usarse para preparar las dispersiones sólidas, partículas o formulaciones de conformidad con la presente invención.

20

Una forma preferida de ARN-509 para usar en la preparación de una dispersión sólida, partícula o formulación de conformidad con la presente invención es la

Forma B de ARN-509, que es un cristal anhidro. Se preparó mediante la suspensión de la Forma A de ARN-509 (se hace referencia a la patente núm. WO2013/184681, que se incluye para los datos de difracción) en agua USP y mediante calentamiento de la suspensión a 55 ± 5 °C, manteniendo dicha temperatura durante al menos 24 horas, seguido por enfriamiento de la mezcla a 25 ± 5 °C. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó una vez con agua USP. La torta húmeda se sacó del filtro y se secó al vacío para proporcionar la Forma B de ARN-509. Además, se hace referencia al Ejemplo 2 más abajo.

- 10 Solubilidad de la Forma A: 0,01 mg/ml en agua.
Solubilidad de la Forma B: 0,004 mg/ml en agua.

Ejemplo 2

Caracterización de la Forma B de ARN-509

15 *XRD en polvo*

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

El compuesto se extendió sobre un soporte de muestra de fondo cero.

20

PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

voltaje del generador:	45 kV
amperaje del generador:	40 mA
geometría:	Bragg-Brentano
etapa:	etapa giratoria

CONDICIONES DE MEDICIÓN

5	modo de escaneo:	continuo
	intervalo de escaneo:	3 a 50° 2 θ
	tamaño del paso:	0,02°/paso
	tiempo de conteo:	30 s/paso
	tiempo de revolución de la centrífuga:	1 segundo
	tipo de radiación:	CuK α

	<i>Trayecto del haz incidente</i>		<i>Trayecto del haz difractado</i>
10	rendija de dispersión programada:	15 mm	escudo antidispersión + largo:
	rendija Soller:	0,04 rad	rendija Soller:
	máscara del haz:	15 mm	filtro de Ni:
	rendija antidispersión:	1.°	detector:
	cuchilla del haz:	+	X'Celerator

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

Espectrometría infrarroja (Micro ATR-IR)

Las muestras se analizaron mediante el uso de un accesorio de microATR.

20

aparato:	Espectrómetro Nexus 670 FTIR
número de barridos:	32
resolución:	1 cm ⁻¹
intervalo de longitud de onda:	4000 a 400 cm ⁻¹
detector:	DTGS con ventana KBr

divisor de haz: Ge en KBr
 accesorio micro ATR: Harrick Split Pea con cristal de Si

El espectro de la Forma B de ARN-509 se muestra en la Figura 2.

5

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El compuesto se transfirió a un recipiente de muestra estándar de aluminio de TA-Instrument. El recipiente de muestra se cerró con la cubierta adecuada y la curva de DSC se registró en un TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de enfriamiento RCS, mediante el uso de los siguientes parámetros:

10

temperatura inicial: 25 °C
 velocidad de calentamiento: 10 °C/min
 temperatura final: 250 °C.

15

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

Ejemplo 3.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: Eudragit® L-100-55: HPMCAS LG 1:1,5:1,5

20

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

^a Eliminado durante el procesamiento

(las cantidades reportadas son para 1 g de SDP (producto secado por aspersión))

El diclorometano y el metanol se transfirieron a un recipiente adecuado y la agitación comenzó. Bajo agitación continua la Forma B de ARN509 se añadió a la mezcla del solvente y se agitó hasta disolverlos. El Eudragit® L 100-55 se añadió a la mezcla y se agitó. El HPMCAS LG se agregó a la mezcla y toda la mezcla se agitó durante la noche. Una vez que los ingredientes se mezclaron completamente, la mezcla se secó por aspersión mediante el uso de un secador por aspersión, por ejemplo, el minisecador por aspersión Buchi con los siguientes parámetros: velocidad de atomización en el intervalo de 7,3 - 7,5 gramos/minutos, temperatura de salida en el intervalo de 40 °C – 42 °C y temperatura del condensador en el intervalo de -19 °C a -20 °C. El producto secado por aspersión (SDP) se secó en un secador adecuado, por ejemplo, secador de bandeja mediante el uso de vacío, flujo de nitrógeno y una temperatura de secado de 40 °C.

15

De manera análoga a lo que se describe en el Ejemplo 3.1, se prepararon los siguientes productos secados por aspersión:

20

SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25 (secado por aspersión a partir de una mezcla en diclorometano/metanol 40/60)

SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:2,25:0,75 (secado por aspersión a partir de una mezcla en diclorometano/metanol 50/50)

Ejemplo 3.2: Preparación de tabletas que comprenden una dispersión sólida deARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5

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

El SDP, parte (2955/4124) de la celulosa microcristalina silicificada, la parte (10/13) de la sílice anhidra coloidal y la parte (1/2) de la croscarmelosa sódica se tamizaron (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de un mezclador. Se formó el granulado seco mediante el uso de una técnica de compactación adecuada. El resto de la celulosa microcristalina silicificada (1169/4124), sílice anhidra coloidal (3/13) y croscarmelosa sódica (1/2) se tamizaron y se añadieron al granulado seco y se mezclaron adicionalmente con el uso de un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente mediante el uso de un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en tabletas mediante el uso de una prensa de tabletas excéntrica.

De manera análoga a lo que se describe en el Ejemplo 3.2, se prepararon las siguientes tabletas 3.3 y 3.4:

Tableta 3.3

SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 240,0 mg
1:0.75:2.25

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

5 (cantidades para 1 tableta)

Tableta 3.4

SDP de ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 240,0 mg
1:2.25:0.75

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

10

(cantidades para 1 tableta)

Ejemplo 4.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L

100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5 por extrusión de material fundido en caliente

15

(HME)

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

20

(las cantidades son para 1 g de producto HME)

El HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado mediante el uso de un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en un extrusor adecuado, temperatura máxima 165 °C, velocidad del tornillo de 80 rpm. El material extrudido fundido en

caliente se recogió y se molió con un molino adecuado. El material extrudido fundido en caliente molido se tamizó mediante el uso de un tamiz adecuado.

Ejemplo 4.2: Preparación de tabletas que comprenden una dispersión sólida de

5 ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:1,5:1,5

	HME polvo de 4.1	240,0 mg
	Sílice anhidra coloidal	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
10	Estearato de magnesio	3,5 mg
	(cantidades para 1 tableta)	

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice anhidra coloidal y el material extrudido fundido en caliente se tamizan (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de un

15 mezclador. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente mediante el uso de un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en tabletas mediante el uso de una prensa de tabletas excéntrica.

Ejemplo 5.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509: EUDRAGIT® L

100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25 por extrusión de material fundido en caliente

20 (HME)

ARN-509	250,0 mg
Eudragit® L-100-55	187,5 mg
HPMCAS LG	562,5 mg
(las cantidades son para 1 g de producto HME)	

El HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado mediante el uso de un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en un extrusor adecuado, temperatura
 5 máxima 170 °C, velocidad del tornillo de 80 rpm. El material extrudido fundido en caliente se recogió y se molió con un molino adecuado. El material extrudido fundido en caliente molido se tamizó mediante el uso de un tamiz adecuado.

Ejemplo 5.2: Preparación de tabletas que comprenden una dispersión sólida de

10 ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55: HPMCAS LG: 1:0,75:2,25

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

15 (cantidades para 1 tableta)

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice anhidra coloidal y el material extrudido fundido en caliente se tamizan (950 µm) y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de un
 20 mezclador. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente mediante el uso de un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en tabletas mediante el uso de una prensa de tabletas excéntrica.

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

5	ARN-509	250,0 mg
	Eudragit® L-100-55	562,5 mg
	HPMCAS LG	187,5 mg
	(las cantidades son para 1 g de producto HME)	

10 El HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado mediante el uso de un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente se realizó en un extrusor adecuado, temperatura máxima 165 °C, velocidad del tornillo de 80 rpm. El material extrudido fundido en caliente se recogió y se molió con un molino adecuado. El material extrudido fundido en caliente molido se tamizó mediante el uso de un tamiz adecuado.

15

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

	HME polvo de 6.1	240,0 mg
	Sílice anhidra coloidal	9,1 mg
	Croscarmelosa sódica	35,0 mg
20	Celulosa microcristalina silicificada	412,4 mg
	Estearato de magnesio	3,5 mg
	(cantidades para 1 tableta)	

La celulosa microcristalina silicificada, la croscarmelosa sódica, la sílice anhidra coloidal y el material extrudido fundido en caliente se tamizan (950 µm) y se

mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de un mezclador. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se mezcló adicionalmente mediante el uso de un mezclador adecuado. La mezcla se comprimió en tabletas mediante el uso de una prensa de tabletas excéntrica.

5

Ejemplo 7: Estudio de disolución in vitro

Método de disolución

Las tabletas se introdujeron en 300 ml de SGFsp (fluido gástrico simulado sin pepsina) durante 15 minutos, paletas, 100 rpm (revoluciones por minuto), después en 900 ml de FaSSIF (fluido intestinal simulado en ayunas), paleta, 100 rpm. El % de ARN-509 disuelto se midió con UHPLC-UV detección a 242 nm.

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

Resultados (% disuelto como una función del tiempo (minutos)).

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

Tiempo (minutos)	5	14	20	25	35	45	60	75	105	135	285
Tabletas del Ejemplo 5.2	3,5	5,3	61,7	77,9	80,3	80,4	79,0	76,4	75,5	75,0	59,2
	3,3	5,4	66,7	79,0	81,3	79,8	77,5	78,0	74,3	71,8	57,4
Tabletas del Ejemplo 6.2	2,2	3,4	76,7	85,2	85,1	78,5	49,8	21,4	17,7	17,1	15,7

5