

COMPOSICIONES ANTICANCERÍGENAS

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de ARN-509, 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 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 y HPMCAS. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509 y HPMCAS puede obtenerse y particularmente se obtiene por extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509 y HPMCAS y opcionalmente posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la dispersión sólida de ARN-509 y HPMCAS puede obtenerse y particularmente se obtiene, mediante el secado por aspersión de una mezcla que comprende ARN-509 y HPMCAS en un solvente adecuado.

La dispersión sólida de ARN-509 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. 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.

FIGURAS

5 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

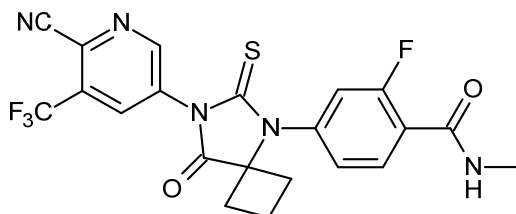
El ARN-509 es un antagonista potente y específico del receptor de andrógenos (AR). El mecanismo de acción de ARN-509 es el antagonismo de la señalización del receptor de andrógeno a través de la inhibición de la translocación nuclear de AR y de unión al ADN de elementos de respuesta a los andrógenos.

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 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.

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, 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 progresión del cáncer de próstata, ARN-509 es útil para el tratamiento de cáncer, 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 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 estructura química de ARN-509 es:



cápsulas de gelatina blanda que contienen ARN-509, sólo tienen un tiempo de almacenamiento de 6 meses y necesitan almacenamiento en cadena de frío.

Un aspecto de la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas,

- 5 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 almacenamiento más prolongado, o proporcionan una carga de píldoras reducida para el paciente, particularmente el paciente que padece cáncer. Las
- 10 formulaciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un medio para aumentar la adherencia a la terapia y la eficacia de la terapia.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS.

15

- 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
- 20 diferentes grados diferenciados con base en el grado/relación de sustitución (contenido de acetilo, contenido de succinoílo) 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 y
5 HPMCAS LG.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS LF.

10 Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS.

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LG.

15

Un aspecto de la invención es una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LF.

Un grado preferido de HPMCAS en las dispersiones sólidas de la invención es
20 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: 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: HPMCAS es de 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:3. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2. En un aspecto de la invención, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:3.

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

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS, particularmente, en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS LG, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:2 o 1:3.

20

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS LF, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

- 5 Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LG, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:2 o 1:3.

- Un aspecto de la invención es una partícula que consiste en una dispersión
10 sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LF, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

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

15

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

- 20 Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS LG, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS LF, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

- 5 Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

- Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión
10 sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LG, particularmente en donde la relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

- Un aspecto de la invención es una partícula que comprende una dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LF, particularmente en donde la
15 relación de peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

- En un aspecto de la invención, las partículas pueden obtenerse como se describe en la presente descripción, particularmente se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que comprende ARN-509 y HPMCAS y posterior molido de
20 dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, las partículas pueden obtenerse como se describe en la presente descripción, particularmente se obtienen por medio de extrusión por fusión de una mezcla que consiste en ARN-509 y

HPMCAS y posterior molido de dicha mezcla extrudida por fusión. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS es de 1:2 o 1:3.

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

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

En un aspecto de la invención, las partículas pueden obtenerse como se describe en la presente descripción, particularmente se obtienen por medio de

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

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

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

HPMCAS LF en un solvente adecuado. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende
5 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 portador farmacéuticamente aceptable y partículas como se describe en la
10 presente descripción.

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 y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una
15 formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida, dicha dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS es 1:2 o 1:3.

20 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 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 que consiste en ARN-509 y HPMCAS LG. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:2 o 1:3.

- 5 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 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
10 y HPMCAS LF. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

- Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que comprenden una
15 dispersión sólida, dicha dispersión sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS. Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que comprenden una dispersión sólida, dicha dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS es 1:2 o 1:3. En
20 un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de secado por aspersion como se describe en la presente descripción. En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de extrusión por fusión como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y las partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y HPMCAS. Un

aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un

5 portador farmacéuticamente aceptable y las partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS.

En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de secado por aspersión como se describe en la presente descripción. En

un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por

10 medio de extrusión por fusión como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que comprenden una

dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y HPMCAS LG. Un

15 aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un

portador farmacéuticamente aceptable y partículas que comprenden una

dispersión sólida, dicha dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS

LG. En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:2 o

1:3. En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen,

20 por medio de secado por aspersión como se describe en la presente descripción.

En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por

medio de extrusión por fusión como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y partículas que comprenden una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y HPMCAS LF. Un

aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un

5 portador farmacéuticamente aceptable y partículas que comprenden una dispersión sólida, dicha dispersión sólida que consiste en ARN-509 y HPMCAS LF.

En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de secado por aspersion como se describe en la presente descripción. En

10 un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de extrusión por fusión como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y las partículas que consisten en una

15 dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y HPMCAS LG.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y las partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509 y HPMCAS LG.

En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LG es 1:2 o 1:3.

20 En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de secado por aspersion como se describe en la presente descripción. En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de extrusión por fusión como se describe en la presente descripción.

Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y las partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprende ARN-509 y HPMCAS LF.

5 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y las partículas que consisten en una dispersión sólida, dicha dispersión sólida consiste en ARN-509 y HPMCAS LF.

En un aspecto, la relación peso por peso de ARN-509: HPMCAS LF es 1:2 o 1:3.

En un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de secado por aspersion como se describe en la presente descripción. En
10 un aspecto, las partículas pueden obtenerse, particularmente se obtienen, por medio de extrusión por fusión como se describe en la presente descripción.

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

15

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

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

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

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

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

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

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables están concebidas para comprender las formas terapéuticamente activas de sales no tóxicas. Las formas
15 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 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
20 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 malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico,

- ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotri-carboxílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido hidrocínámico, ácido benceno-sulfónico, ácido 4-metil-benceno-sulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido ciclohexanosulfámico,
- 5 ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-l-carboxílico, ácido glucoheptonico, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido
- 10 fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y ácidos similares.

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

- 15 También se incluyen los hidratos, la adición de formas de algún solvente y las mezclas de éstos en el que el ARN-509 y sus sales son capaces de formarse. Los ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares, por ejemplo, un etanolato.
- 20 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 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En otro aspecto, las

dosis empleadas para el tratamiento de seres humano adultos, son de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg por día. En otro aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humano adultos es de 240 mg por día. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen 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 materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva se puede aumentar o disminuir 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, 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 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 divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo).

5 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.

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

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

15

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

20 En un aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende 60 mg de ARN-509. Cuatro de las formulaciones se administran diariamente, 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 la biosíntesis de andrógeno, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17),

5 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
10 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.

El término “una dispersión sólida” se refiere a un sistema en un estado sólido (en
15 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 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
20 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 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 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 comprenden por lo menos dos componentes (a) y (b) y que tiene dominios o pequeñas regiones en donde amorfo, microcristalina o cristalino (a), o amorfo, microcristalina o cristalina (b), 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). Dicho dominios son regiones marcadas, distintivamente, por alguna característica física, pequeña en tamaño en comparación con el tamaño del sistema en su totalidad y distribuida de manera uniforme y aleatoria en la totalidad del sistema.

Se prefieren dispersiones sólidas o partículas tal como se describen en la presente invención en donde ARN-509 está en una fase no cristalina dado 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 dispersión en donde ARN-509 amorfo o microcristalino o HPMCAS amorfo o microcristalino se dispersa más o menos uniformemente en una solución sólida que comprende ARN-509 y HPMCAS.

5

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 presente descripción es una solución sólida.

10

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 particularmente la extrusión por fusión en caliente y el secado por aspersión.

15

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.

20

El proceso de extrusión por fusión comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar ARN-509 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 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.

5

Los términos “fusión” y “fundir” no sólo 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
10 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.

Un parámetro importante de la extrusión por fusión es la temperatura a la cual el
15 extrusor de fusión está en funcionamiento. Para el proceso de extrusión por fusión de la presente invención, la temperatura de funcionamiento preferentemente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 160 °C y aproximadamente 190 °C, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 160 °C y 175 °C. El
límite inferior de la temperatura se define por el punto en el que el ARN-509
20 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 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 materia reconocerá el intervalo de temperatura más adecuado a usar.

- 5 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.

Se apreciará que la persona con experiencia en la materia será capaz de
10 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 componentes en el extrusor puede ser proporcionada por los elementos de
15 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.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá el extrusor más
20 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.

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 HPMCAS no es suficientemente estable 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 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 ARN-509 y HPMCAS, particularmente HPMCAS LG o HPMCAS LF, sea miscible. En un aspecto de la invención, el punto de ebullición del solvente es menor que la T_g (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 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, 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 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 6:4 (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 70 μm , de

15 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 preferentemente un valor de d^{50} en el

20 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 láser o
- 10 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 partícula d^{50}
- 15 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 mismo valor para el tamaño promedio de partícula.

20

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) a menudo causan 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

20

de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, glicolato de alilo; y aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y similares. De estos, se prefieren los polietilenglicoles de bajo peso molecular, etilenglicol,

5 polipropilenglicoles de bajo peso molecular y especialmente propilenglicol.

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 farmacéuticas,

15 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 deglución de esta

20 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
15 de 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
- 5 microcristalina y la celulosa microcristalina silificada. 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
- 15 magnesio, sílice coloidal, sílice coloidal anhidra, talco, mezclas de estos y otros conocidos en la materia. 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 materia, las mezclas de tabletas pueden granularse en seco o en húmedo antes del tableado. El proceso de tableado 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 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 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). 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 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.

5

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 y HPMCAS y extrudir dicha mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 190 °C.

10

La presente invención se refiere, además, a un proceso para preparar partículas de conformidad con lo descrito en la presente descripción, que comprende mezclar ARN-509 y HPMCAS, 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.

15

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

20

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 y 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 peso: peso de diclorometano a metanol en la mezcla es de 4: 6 o 5:5, se prefiere 4:6.

- 5 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 referencia además a WO2013/184681, que se incorpora en la presente descripción como referencia).
- 10 Es otro objetivo de la invención proporcionar un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica como se describe en la presente descripción, 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
- 15 aceptable y comprimir dicha mezcla en tabletas o rellenar dicha mezcla en cápsulas.

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

20 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 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.

5

La presente invención se refiere, además, al uso de una dispersión sólida o 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 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 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 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, que comprende administrar, particularmente por vía oral a dicho mamífero, particularmente a un ser humano, una cantidad anticancerígena eficaz de una
5 formulación farmacéutica como se describe en la presente descripción.

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
10 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
15 no metastásico resistente a castración. O, alternativamente, la invención se 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
20 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 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 WO2013/184681, que se incorpora en la presente descripción como referencia. Las diferentes formas (cristalina o amorfa) de ARN-509

20

pueden usarse para preparar las dispersiones sólidas, partículas o formulaciones de conformidad con la presente invención.

Una forma preferida de ARN-509 para usar en la preparación de dispersiones sólidas, partículas o formulaciones 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 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

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

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

15

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.

20

Espectrometría infrarroja (Micro ATR-IR)

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

	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
5	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.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

- 10 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:

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

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. Véase la Figura 3.

20 Ejemplo 3.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509:HPMCAS LG 1:3

ARN-509	2.500 g
---------	---------

HPMC-AS LG	7.500 g
Diclorometano, ^a	76.000 g
Metanol ^a	114.000 g

^a Eliminado durante el procesamiento

- 5 El diclorometano y el metanol se transfirieron a un recipiente adecuado y la agitación comenzó. Bajo agitación continua la Forma B de ARN-509 se añadió a la mezcla del solvente y se agitó hasta disolverlos. HPMCAS se añadió a la solución y se agitó durante la noche. Se obtuvo una mezcla viscosa turbia amarillenta. La mezcla se filtró a través de malla de filtro GRID. La mezcla se
- 10 secó por aspersion mediante el uso de un secador por aspersion adecuado, por ejemplo, con un Niro A/S PSD3 con boquilla de alta presión con los siguientes parámetros: flujo de alimentación de 75 kg/hora, temperatura de salida de 46 °C y una temperatura del condensador de -9 °C.
- El producto secado por aspersion (SDP) se secó en un secador adecuado, por
- 15 ejemplo, secador de bandeja mediante el uso de vacío, con flujo de nitrógeno y una temperatura de secado 40 °C.

Ejemplo 3.2: Preparación de tabletas que comprenden una dispersión sólida de

ARN-509:HPMCAS 1:3

20	Polvo secado por aspersion (SDP) del ejemplo 3.1	7.200 g
	Sílice anhidra coloidal	273 g
	Croscarmelosa sódica	1.050 g
	Celulosa microcristalina	8.865 g
	Celulosa microcristalina silicificada	3.507 g

Estearato de magnesio ^a 105 g

^a Grado vegetal

para 30.000 tabletas

El SDP se tamizó y se mezcló con parte (10/13) de sílice anhidra coloidal a una
 5 mezcla homogénea mediante el uso de un mezclador adecuado. Parte (1/2) de
 la croscarmelosa sódica y la celulosa microcristalina (toda) se tamizaron y se
 añadieron a la mezcla y se mezclaron con el uso de un mezclador adecuado.
 Se formó un granulado seco mediante el uso de una técnica de compactación
 adecuada, por ejemplo, compactación con rodillo. La celulosa microcristalina
 10 silicificada, el resto de la croscarmelosa sódica (1/2) y sílice anhidra coloidal
 (3/13) se tamizaron y se añadieron al granulado seco y se mezclaron con un
 mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó, se añadió a la
 mezcla y se mezcló con un mezclador adecuado.
 La mezcla se comprimió en tabletas (que contienen 60 mg de ARN 509)
 15 mediante el uso de una prensa de tabletas adecuada.

Ejemplo 3.3: Preparación de tabletas recubiertas

Tabletas ARN-509 (60 mg) (ver Ejemplo 3.2)	599,9 g
Opadry II 85F210036 Verde	17,997 g
20 Agua purificada ^a	71,988 g
^a Eliminado durante el procesamiento por lote de 857 tabletas	

El agua purificada se transfirió en un recipiente adecuado. El recubrimiento en polvo se añadió y se mezcló por medio del uso de un mezclador adecuado. Las tabletas fueron recubiertas por película con el revestimiento de la suspensión mediante el uso de un recubridor.

5

Ejemplo 4.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509:HPMCAS LF 1:2

ARN-509	333,33 mg
HPMCAS LF	666,67 mg
Acetona ^a	19000 mg

10

^a Eliminado durante el procesamiento

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

La acetona se transfirió en un recipiente adecuado y se añadió HPMCAS y la Forma B de ARN-509. Después de mezclar los ingredientes mediante el uso de un

15

mezclador adecuado, la mezcla se secó por aspersión mediante el uso de un secador de aspersión, por ejemplo, el secador por aspersión Buchi mini con los siguientes parámetros: velocidad de aspersión en el intervalo de 6.2-6.7 gramos/minuto, temperatura de salida en el intervalo de 46 °C -49 °C y una temperatura del condensador en el intervalo de -18 °C a -21 °C.

20

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.

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

ARN-509:HPMCAS 1:2

Polvo secado por aspersión del 4.1 (SDP)	360,0 mg
Sílice anhidra coloidal	18,2 mg
Croscarmelosa sódica	70,0 mg
5 Celulosa microcristalina silicificada	944,8 mg
Estearato de magnesio	7,0 mg
(cantidades para 1 tableta)	

El SDP, parte (7110/9448) 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 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 (2338/9448), 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 con el uso de una prensa de tabletas adecuada.

Ejemplo 5.1: Preparación de una dispersión sólida de ARN-509:HPMCAS LF

1:3 mediante extrusión por fusión en caliente (HME)

ARN-509 250 mg
 HPMCAS LF 750 mg
 (las cantidades son para 1 g de producto HME)

El HPMCAS y la Forma B de ARN-509 se mezclaron en un recipiente adecuado
 5 mediante el uso de un mezclador adecuado. La extrusión por fusión en caliente
 se realizó en un extrusor Haake, modo de descarga, temperatura máxima
 180 °C, velocidad del tornillo de 50 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 (250 µm).

10

Ejemplo 5.2: Preparación de tabletas que comprenden una dispersión sólida de
ARN-509: HPMCAS LF 1:3 (HME)

15	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
	(las cantidades para 1 tableta)	
20	HME polvo de 5.1	480,0 mg
	Sílice anhidra coloidal	18,2 mg
	Croscarmelosa sódica	70,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	824,8 mg
	Estearato de magnesio	7,0 mg
	(las cantidades para 1 tableta)	

La celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica y sílice anhidra coloidal se tamizaron y se mezclaron con el material extrudido fundido en caliente hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó y se añadió a la mezcla y se
 5 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:HPMCAS LF

1:3 SDP

10	ARN-509	250,0 mg
	HPMCAS LF	750,0 mg
	Acetona ^a	19000,0 mg
	^a Eliminado durante el procesamiento	
	(las cantidades reportadas son para 1 g de SDP (producto secado por aspersión))	

15 La acetona se transfirió a un recipiente adecuado y se añadió HPMCAS LF y la Forma B de ARN-509. Después de mezclar los ingredientes en un mezclador adecuado, la mezcla se secó por aspersión mediante el uso de un secador de aspersión adecuado, por ejemplo, el secador de aspersión Buchi mini con los siguientes parámetros: velocidad de aspersión en el intervalo de 5,9-
 20 6,6 gramos/minuto, temperatura de salida en el intervalo de 46 °C - 49 °C y una temperatura del condensador en el intervalo de -15 °C a -21 °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.

5 Ejemplo 6.2: Preparación de tabletas que comprenden una dispersión sólida de

ARN-509: HPMCAS 1:3

	Polvo secado por aspersión de 6.1 (SDP)	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)	

	Polvo secado por aspersión del 6.1 (SDP)	480,0 mg
	Sílice anhidra coloidal	18,2 mg
	Croscarmelosa sódica	70,0 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	824,8 mg
15	Estearato de magnesio	7,0 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 y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea mediante el uso de un

20 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.

5

Estudio de biodisponibilidad

Sistema de prueba

Especies: Perros beagle Marshall

Proveedor: Granjas Marshall, Italia/EE. UU.

10 Género y edad: macho (n = 12), de aproximadamente 1-7 años

Peso corporal: 8-13 kg al comienzo de la fase experimental

Dieta y suministro de agua:

Acceso continuo al agua

15 Dosificación: ayuno durante aproximadamente 21 horas antes de la dosificación hasta $\pm$ 2 horas después de la dosificación. Después, los perros tuvieron acceso libre a la comida hasta el final de la tarde.

Compuesto de prueba y formulaciones

20 Formulación 1: 60 mg tableta que contiene ARN-509-HPMC AS-LF relación 1/3 SDP

Formulación 2: 60 mg tableta que contiene ARN-509-HPMC AS-LF relación 1/3

HME

Formulación 3: una solución a base de lípidos, no acuosa rellena en cápsulas de gelatina blanda, cada una contiene 30 mg de ARN-509

Muestreo de la sangre y preparación de plasma

- 5 Las muestras de sangre (2 ml de EDTA) se tomaron de la vena yugular. Dentro de 1 hora de la toma de muestras, las muestras de sangre se centrifugaron y dentro de 2 horas después del comienzo de la centrifugación, el plasma se almacenó en el congelador.

10 Administración de la dosis

15

Día de la dosificación	Formulación	Ruta	Dosis (mg/perro)	Tableta (pcs)	Núms. de Perros
Día 0	Formulación 1	PO (administración forzada de comida por sonda)	60	1	n=4
	Formulación 2	PO (administración forzada)	60	1	n=4
	Formulación 3	PO (administración forzada)	60	2	n=4

20 Bioanálisis

Todas las muestras del estudio se analizaron con el uso de un método LC-MS/MS cualificado. Las muestras se sometieron a una limpieza selectiva de muestra, seguido de HPLC-MS/MS.

La separación por HPLC se realizó mediante el uso de cromatografía líquida en fase reversa no quiral. El análisis MS/MS posterior se realizó mediante el uso de espectrometría de masa con triple cuadrupolo en el modo de Monitoreo de Reacción Múltiple (MRM), optimizado para el compuesto. Las muestras se cuantificaron contra las curvas de calibración preparadas para cubrir el intervalo de concentración de las muestras de estudio. Las curvas se prepararon en la misma matriz que las muestras del estudio. Para cada lote de análisis, muestras de control de calidad independientes, preparadas en la misma matriz de las muestras del estudio, se analizaron junto con las muestras del estudio y la curva de calibración. Todos los lotes de análisis se aceptaron con base en la curva de calibración y criterios de aceptación QC en línea con las directrices de la FDA actuales.

Análisis de datos

Los perfiles individuales de concentración-tiempo en plasma se sometieron a un análisis farmacocinético con el uso de programa Phoenix validado. Se usó un análisis no compartimental que usa la regla trapezoidal lineal arriba/logaritmo abajo para todos los datos.

Resultados

Los valores medios de $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC y F_{rel} de ARN-509 en perros beagle macho después de una sola administración oral de las 3 formulaciones se presentan más abajo:

Formulación	1	2	3
C _{máx} (ng/ml)	3900	2630	4110
T _{máx} (h)	0,5-1	1-2	1-2
AUC _{última} (ng.h/ml) ¹⁾	183000	159000	157000
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	183000	151000 ²⁾	167000
F _{rel} (relaciones AUC _{última})	117 %	101 %	

1) T_{última} en la mayoría de los animales fue de 168h; 2) n = 3

Formulación 1: Relación HPMC AS-LF 1/3 (SDP)

Formulación 2: Relación HPMC AS-LF 1/3 (HME)

Formulación 3: cápsula de gelatina blanda de referencia

Pruebas de estabilidad realizadas en polvos de los Ejemplos 3.1 y 5.1

Las pruebas se llevaron a cabo en los polvos envasados en bolsas LDPE/Alu.

1. Prueba de apariencia

Se realizó un examen visual en el polvo del Ejemplo 3.1 y el Ejemplo 5.1 almacenado bajo diferentes condiciones de almacenamiento tal como se indica en las tablas a1 y a2 más abajo.

Los resultados se proporcionan en las tablas a1 y a2 más abajo.

2. Contenido de agua

El contenido de agua se determinó por medio de una determinación colorimétrica vaporizada de Karl Fischer de conformidad con USP/Ph. Eur.

- 5 El polvo del Ejemplo 3.1 o del Ejemplo 5.1 se almacenó tal como se indica en las tablas a1 o a2 más abajo.

Aproximadamente 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) de la muestra se pesó con precisión en un frasco y el frasco se apretó de manera segura.

10

Los resultados se muestran en las tablas a1 y a2 más abajo.

Se usó la siguiente instrumentación, reactivos y soluciones y parámetros.

15 INSTRUMENTACIÓN

Culombímetro: 831 KF Culombímetro Metrohm

Horno: Horno Metrohm 774 procesador para muestras

Electrodo generador: Electrodo con diafragma Metrohm 6.0344.100

Electrodo indicador: Electrodo con doble cable Pt Metrohm 6.0341.100

20

REACTIVOS Y SOLUCIONES

Solución del ánodo: Horno Hydranal Coulomat AG (34739 Fluka)

Solución del cátodo: Hydranal Coulomat CG (34840 Fluka)

Agua estándar: Agua Estándar Hydranal 1.00 (Fluka 34828)

Parámetros del horno

Gas portador: N₂

- 5 Régimen de flujo: Punto de ajuste de 60 ml/min

Valor mínimo de lectura de 20 ml/min

Temperatura del horno: 120 °C

Parámetros del culombímetro

Parámetros de Titulación

- 10 Tiempo extr.: 60 s

Corrección de desviación: Auto

Condiciones de Inicio

Pausa: 60 s

Desviación inicial: máximo 12 µg/min

- 15 Tiempo cond. OK: 10 s

Parámetros de parada

Desviación rel.: 5 µg/min

Se pueden usar parámetros alternativos del culombímetro siempre que se

- 20 cumplan los requisitos de idoneidad del sistema

3. Ensayo pXRD para la detección de ARN-509 cristalina

La estabilidad física del polvo del Ejemplo 3.1 y del Ejemplo 5.1 almacenado bajo diferentes condiciones de almacenamiento se siguió mediante el uso de difracción de rayos X de polvo. El patrón de XRD del polvo se comparó con el de los patrones de XRD en polvo correspondientes medido en tiempo cero (producto amorfo).

El polvo se aplicó sobre un soporte de muestra de fondo cero. Se realizó una medición de rayos X de la muestra.

Los resultados se muestran en las tablas a1 y a2 más abajo.

Se usó la siguiente instrumentación y parámetros.

INSTRUMENTACIÓN

Difractómetro Pananalytical X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo de rayos X Cu LFF PW3373/10

Detector: X'Celerator

Etapas de muestreo: centrífuga

Soporte de muestras: soporte de muestra de fondo cero

Parámetros del instrumento

Tiempo de revolución de la centrífuga: 1 rps

Generador de voltaje: 45 kV

Generador de corriente: 40 mA

Componentes ópticos en el trayecto de haz de rayos X

Trayecto de haz incidente:

Rendija de divergencia programable: longitud irradiada de 15 mm

5 Rendija Soller: 0,04 rad

Máscara del haz: 15 mm

Rendija antidispersión: 1°

Cuchilla del haz +

Trayecto del haz difractado:

10 Rendija antidispersión programable: 1°

Rendija Soller: 0,04 rad

Filtro: Ni

PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

15 Geometría: Bragg-Brentano

Radiación: CuK α

Tamaño de paso: 0,02°

Intervalo de barrido: de 3° 2 θ a 50° 2 θ

Tiempo de conteo por paso: 60 seg

Tabla a1: Condiciones de prueba y resultados para los polvos del Ejemplo 3.1 almacenados en bolsas LDPE/Alu –resultados de apariencia y contenido de agua y cristalinidad

5 10	Parámetro		Apariencia ^a	Contenido de agua (%)	Cristalinidad
	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual		
		Inicial	Éxito	0,6	Producto amorfo
	30 °C/75 %RH	6	Éxito	1,0	Producto amorfo
		9	Éxito	1,0	Producto amorfo
		12	Éxito	1,7	Producto amorfo

^a Éxito: Polvo fino a granular, de color blanco a amarillo claro

15
Tabla a2: Condiciones de prueba y resultados para los polvos del Ejemplo 5.1 almacenados en bolsas LDPE/Alu –resultados de apariencia y contenido de agua y cristalinidad

20	Parámetro		Apariencia ^a	Contenido de agua (%)	Cristalinidad
	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual		
		Inicial	Éxito	2,3	Producto amorfo

30 °C/75 %RH	6	Éxito	2,0	Producto amorfo
--------------	---	-------	-----	-----------------

a Éxito: Polvo fino a granular, de color blanco a amarillo-marrón claro

Para la apariencia, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la
 5 estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico intermedio
 en polvo en las diferentes condiciones de almacenamiento.

Para el contenido de agua, no se observaron cambios sustanciales relacionados
 con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico
 10 intermedio en polvo en las diferentes condiciones de almacenamiento.

Para la cristalinidad, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la
 estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a las
 diferentes condiciones de almacenamiento.

4. Ensayo cromatográfico de pureza de ARN-509

La concentración de ARN-509 y sus productos de degradación en polvo del
 Ejemplo 3.1 y el Ejemplo 5.1 almacenados bajo diferentes condiciones de
 almacenamiento se determinó por el gradiente de fase reversa UHPLC con
 20 detección de radiación UV.

Los polvos se almacenaron como se indica en las tablas b1 y b2 más abajo.

Aproximadamente 240,00 mg de polvo se pesaron con precisión en un matraz volumétrico de 250-mL. Se añadieron aproximadamente 125 mL de acetonitrilo con probeta graduada y todo esto se agitó mecánicamente durante 30 minutos y se diluyó hasta un volumen con agua hasta aproximadamente 1 cm por debajo el
5 marcador. Todo el contenido se agitó manualmente vigorosamente. La solución de muestra se dejó equilibrar a temperatura ambiente y se diluyó hasta el volumen deseado con agua. Justo antes de filtrar, el matraz volumétrico se agitó manualmente vigorosamente. La solución de muestra se filtró a través de un filtro de 0,2 μ m resistente a químicos. Los primeros 3 mL de filtrado se desecharon en
10 un recipiente de residuos, no de nuevo en el matraz volumétrico.

La solución de muestra es estable durante 4 días, si se almacena en el refrigerador, protegida de la luz (gabinete cerrado).

Los resultados se muestran en las tablas b1 y b2 más abajo.

15

Se usaron las siguientes soluciones e instrumentación y parámetros.

Fases móviles

Fase móvil A

10 mM NH_4Ac + 0,1 % TFA / Acetonitrilo (90/10, v/v).

Fase móvil B

Acetonitrilo

20

Condiciones UHPLC para la identificación, ensayo y pureza cromatográfica

Columna: Acquity BEH C18, longitud 150 mm × 2,1 mm i.d., tamaño de partícula 1,7 µm

Temperatura de la columna: 45 °C

5 Temperatura del automuestreador: 5 °C

Régimen de flujo: 0,40 ml/min

Detección: UV

Longitud de onda: 268 nm

Volumen de inyección: 3 µl

10 Tiempo para la recolección de datos: 35 minutos

Tiempo de corrida del análisis: 40 minutos

Se programó un gradiente lineal como se demuestra en la tabla más abajo.

15 Programa de gradiente lineal

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

Tabla b1: Condiciones de prueba y resultados para los polvos del Ejemplo 3.1
almacenados en bolsas LDPE/Alu—resultados del ensayo y de los productos de
degradación

5	Parámetro		Ensayo(%)	Productos de degradación (%)
	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	ARN-509	Productos de degradación total (suma de todos los productos de degradación $\geq 0,05$ % (los totales se calculan en resultados no redondeados)
		Inicial	99,3	0,066
10	30 °C/75 %RH	6	98,9	0,11
		9	98,0	0,07
		12	98,2	0,06

Tabla b2: Condiciones de prueba y resultados para los polvos del Ejemplo 5.1
almacenados en bolsas LDPE/Alu—resultados del ensayo y de los productos de
degradación

	Parámetro		Ensayo(%)	Productos de degradación (%)
20	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	ARN-509	Productos de degradación total (suma de todos los productos de degradación $\geq 0,05$ % (los totales se calculan en resultados no redondeados)
		Inicial	96,4	0,11
	30 °C/75 %RH	6	96,3	0,08

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento a diferentes condiciones de almacenamiento.

5. Actividad de agua

- 5 La actividad de agua se determinó con un medidor Novasina a_w .

La prueba se realizó en polvos del Ejemplo 3.1 y el Ejemplo 5.1.

Los resultados se muestran en las tablas c1 y c2 más abajo.

10

Tabla c1: Condiciones de prueba y resultados para polvos del Ejemplo 3.1 almacenados en bolsas LDPE/Alu –Resultados de la actividad de agua

15

Parámetro		Actividad de agua
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	
	Inicial	0,21
30 °C/75 %RH	12	0,38

Tabla c2: Condiciones de prueba y resultados para polvos del Ejemplo 5.1 almacenados en bolsas LDPE/Alu –Resultados de la actividad de agua

20

Parámetro		Actividad de agua
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	

	Inicial	0,44
--	---------	------

Pruebas de estabilidad realizadas en tabletas del Ejemplo 3.3

Las pruebas se llevaron a cabo sobre tabletas almacenadas en botellas HDPE
con desecante (gel de sílice).

1. Prueba de apariencia

Se realizó un examen visual de las tabletas del Ejemplo 3.3 almacenadas bajo
diferentes condiciones de almacenamiento tal como se indica en la tabla 1 más
abajo.

Los resultados se presentan en la tabla 1 más abajo.

2. Contenido de agua

El contenido de agua se determinó por medio de una determinación
colorimétrica vaporizada de Karl Fischer de conformidad con USP/Ph. Eur.

Las tabletas del Ejemplo 3.3 se almacenaron como se indica en la tabla 1 más
abajo.

Las tabletas se trituraron mediante el uso de Molino Mezclador de Retsch.

Inmediatamente después de la molienda, aproximadamente 50,00 mg

($\pm 5,00$ mg) de la muestra se pesó con precisión en un frasco y el frasco se apretó de manera segura.

Los resultados se presentan en la tabla 1 más abajo.

5

Se usó la siguiente instrumentación, reactivos y soluciones y parámetros.

INSTRUMENTACIÓN

Culombímetro: 831 KF Culombímetro Metrohm

10 Horno: Horno Metrohm 774 procesador para muestras

Electrodo generador: Electrodo con diafragma Metrohm 6.0344.100

Electrodo indicador: Electrodo con doble cable Pt Metrohm 6.0341.100

REACTIVOS Y SOLUCIONES

15 Solución del ánodo: Horno Hydranal Coulomat AG (34739 Fluka)

Solución del cátodo: Hydranal Coulomat CG (34840 Fluka)

Agua estándar: Agua Estándar Hydranal 1.00 (Fluka 34828)

Parámetros del horno

20 Gas portador: N₂

Régimen de flujo: Punto de ajuste de 60 ml/min

Valor mínimo de lectura de 20 ml/min

Temperatura del horno: 120 °C

Parámetros del culombímetro

Parámetros de titulación

Tiempo extr.: 60 s

Corrección de desviación: Auto

5 Condiciones de Inicio

Pausa: 60 s

Desviación inicial: máximo 12 µg/min

Tiempo cond. OK: 10 s

Parámetros de parada

10 Desviación rel.: 5 µg/min

Se pueden usar parámetros alternativos del culombímetro siempre que se cumplan los requisitos de idoneidad del sistema

15 Tabla 1 Condiciones de prueba y resultados para las tabletas del Ejemplo 3.3 almacenadas en botellas HDPE con desecante (gel de sílice), resultados de apariencia y contenido de agua

20

Parámetro		Apariencia ^a	Contenido de agua (%)
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Examen visual	
	Inicial	Éxito	3,8
-20 °C	1	Éxito	2,4

5	5 °C	3	Éxito	2,9
		6	Éxito	2,2
		12	Éxito	3,2
	25 °C/60 %RH	6	Éxito	2,4
		12	Éxito	3,7
10	30 °C/75 %RH	1	Éxito	2,4
		3	Éxito	3,0
		6	Éxito	2,5
		9	Éxito	3,2
		12	Éxito	3,7
	40 °C/75 %RH	1	Éxito	2,5
		3	Éxito	3,3
		6	Éxito	3,2
	50 °C	1	Éxito	2,2
		3	Éxito	2,9
	Luz ICH		Éxito	2,3

^a Éxito: Tableta oblonga de color verdoso

Luz ICH: integrada cerca de la radiación UV no menos de 200 W·h/m², iluminación global de no menos de 1200 klux·h

15

Para la apariencia, no se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a las diferentes condiciones de almacenamiento.

20

Se observó un ligero aumento en el contenido de agua.

3. Ensayo pXRD para la detección de ARN-509 cristalina

La estabilidad física de las diferentes tabletas del Ejemplo 3.3 almacenadas bajo diferentes condiciones de almacenamiento se siguió mediante el uso de difracción de rayos X de polvo. El patrón de XRD de las tabletas se comparó con el patrón de XRD de las tabletas correspondientes en el tiempo cero (producto amorfo).

Una tableta se molió suavemente hasta un polvo fino mediante el uso de un mortero y una mano de mortero. El polvo se cargó en el soporte de muestras de 16 mm mediante el uso de la técnica de carga de respaldo. Se realizó una medición de rayos X de la muestra.

Los resultados se presentan en la tabla 2 más abajo.

Se usó la siguiente instrumentación y parámetros.

INSTRUMENTACIÓN

Difractómetro Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60

Tubo de rayos X Cu LFF PW3373/10

Detector: X'Celerator

Etapas de muestreo: centrífuga

Soporte de muestras: diámetro de la cavidad 16 mm, profundidad de la cavidad 2,5 mm

Parámetros del instrumento

Tiempo de revolución de la centrífuga: 1 rps

Generador de voltaje: 45 kV

Generador de corriente: 40 mA

5 Componentes ópticos en el trayecto de haz de rayos X

Trayecto de haz incidente:

Rendija de divergencia programable: longitud irradiada de 10 mm

Rendija Soller: 0,04 rad

Máscara del haz: 10 mm

10 Rendija antidispersión: 1°

Cuchilla del haz +

Trayecto del haz difractado:

Rendija antidispersión programable: 1°

Rendija Soller: 0,04 rad

15 Filtro: Ni

PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

Geometría: Bragg-Brentano

Radiación: CuK α

20 Tamaño de paso: 0,02°

Intervalo de barrido: de 3° 2 θ a 50° 2 θ

Tiempo de conteo por paso: 100 seg

Tabla 2 Condiciones de prueba y resultados para tabletas del Ejemplo 3.3
almacenadas en botellas HDPE con desecante (gel de sílice) - resultados de
cristalinidad

5	Parámetro		Cristalinidad
	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	
10		Inicial	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
	-20 °C	1	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
	5 °C	3	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		6	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		12	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
15	25 °C/60 %RH	6	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		12	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
	30 °C/75 %RH	1	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		3	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		6	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
20		9	No se analizó
		12	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
	40 °C/75 %RH	1	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico

5		3	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		6	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
	50 °C	1	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
		3	Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico
	Luz ICH		Sustancia farmacológica amorfa en el producto farmacológico

Luz ICH: integrada cerca de la radiación UV no menos de 200 W·h/m², iluminación global de no menos de 1200 klux·h

10 No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a diferentes condiciones de almacenamiento.

4. Ensayo cromatográfico de pureza de ARN-509

15 La concentración de ARN-509 y sus productos de degradación en tabletas del Ejemplo 3.3 almacenados bajo diferentes condiciones de almacenamiento se determinaron por gradiente de fase reversa UHPLC con detección de radiación UV.

Las tabletas se almacenaron como se indica en la tabla 3 más abajo.

20 Se pesaron cinco tabletas con precisión. El peso medio de la tableta se determinó. La tableta se trituyó hasta un polvo fino. Una cantidad de polvo homogeneizado equivalente al peso medio de la tableta se pesó con precisión en

un matraz volumétrico de 250-mL. Se añadieron aproximadamente 125 mL de acetonitrilo con probeta graduada y todo esto se agitó mecánicamente durante 30 minutos y se diluyó hasta un volumen con agua hasta aproximadamente 1 cm por debajo el marcador. Todo el contenido se agitó manualmente vigorosamente.

- 5 La solución de muestra se dejó equilibrar a temperatura ambiente y se diluyó hasta el volumen deseado con agua. Justo antes de filtrar, el matraz volumétrico se agitó manualmente vigorosamente. La solución de muestra se filtró a través de un filtro de 0,45 µm resistente a químicos. Los primeros 3 mL de filtrado se desecharon en un recipiente de residuos, no de nuevo en el matraz volumétrico.
- 10 La solución de muestra es estable durante 4 días, si se almacena en el refrigerador, protegida de la luz (gabinete cerrado).

Los resultados se presentan en la tabla 3 más adelante.

- 15 Se usaron las siguientes soluciones e instrumentación y parámetros.

Fases móviles

Fase móvil A

10 mM NH₄Ac (acetato de amonio acuoso) + 0,1 % TFA (ácido trifluoroacético)/Acetonitrilo (90/10, v/v).

- 20 **Fase móvil B**

Acetonitrilo

Condiciones UHPLC para la identificación, ensayo y pureza cromatográfica

Columna: Acquity BEH C18, longitud 150 mm × 2,1 mm i.d., tamaño de partícula 1,7 µm

Temperatura de la columna: 45 °C

5 Temperatura del automuestreador: 5 °C

Régimen de flujo: 0,40 ml/min

Detección: UV

Longitud de onda: 268 nm

Volumen de inyección: 3 µl

10 Tiempo para la recolección de datos: 35 minutos

Tiempo de corrida del análisis: 40 minutos

Se programó un gradiente lineal como se demuestra en la tabla más abajo.

15 Programa de gradiente lineal

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

Tabla 3 Condiciones de prueba y resultados para tabletas del Ejemplo 3.3
almacenadas en botellas HDPE con desecante (gel de sílice) - resultados del
ensayo y de los productos de degradación

Parámetro		Ensayo(%)	Productos de degradación (%)
5	Condición de almacenamiento	ARN-509	Productos de degradación total (suma de todos los productos de degradación $\geq 0,05$ % (los totales se calculan en resultados no redondeados)
	Tiempo de almacenamiento (meses)		
10	Inicial	102,3	0,11
	-20 °C	97,7	0,06
	5 °C	100,5	0,12
		99,7	0,07
		98,6	0,07
	25 °C/60 %RH	100,5	0,07
		101,3	0,11
	30 °C/75 %RH	98,8	0,11
		98,7	0,12
		100,4	0,07
15		100,1	0,11
		99,5	0,07
	40 °C/75 %RH	96,2	0,06
		98,5	0,12
		101,4	0,12
	50 °C	100,1	0,11
		100,6	0,07
	Luz ICH	97,5	0,07
20			

Luz ICH: integrada cerca de la radiación UV no menos de 200 W·h/m², iluminación global de no menos de 1200 klux·h

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a las diferentes condiciones de almacenamiento.

5 **5. Disolución**

La prueba de disolución se llevó a cabo mediante el uso del aparato de paletas (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a 75 rpm en 900 mL de 0,5 % (p/v) de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) en 0,05 M de amortiguador de fosfato sódico, pH 4,5.

Las muestras se tomaron con agujas de muestra Distek® con cubierta sólida y
10 las muestras se filtraron con filtros de membrana Whatman®Spartan® 0,45 µm RC (celulosa regenerada) de 30 mm de diámetro.

La determinación de la cantidad de ARN-509 presente en la disolución de las muestras se basó en el método de cromatografía líquida isocrática ultra de alto
15 rendimiento (UHPLC) con detección de radiación UV.

La prueba se realizó en las tabletas del Ejemplo 3.3 almacenadas bajo diferentes condiciones de almacenamiento tal como se indica en la Tabla 4 más abajo.

20 Se usó la siguiente instrumentación, reactivos y soluciones y parámetros.

INSTRUMENTACIÓN

Instrumento de disolución: Aparato de paletas (USP tipo 2, Ph. Eur., JP).

Instrumento UHPLC: Waters Acquity H-clase con detector UV.

Sistema de adquisición de datos: Waters Empower.

Balanza analítica: Sensible a 0,01 g.

Balanza analítica: Sensible a 0,01 mg.

medidor de pH: Sensible a 0,01 unidades de pH.

- 5 Termómetro: Sensible a 0,1 °C.

REACTIVOS Y SOLUCIONES

Reactivos

Bromuro de cetrimonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de

- 10 hexadeciltrimetilamonio, (CTAB): Pro análisis, 99,0 % de pureza.

Fosfato de sodio monobásico monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$): Grado ACS.

Ácido trifluoroacético: Grado HPLC, 99,0 % de pureza.

Acetonitrilo: Grado HPLC.

- 15 **Fase móvil**

Fase móvil A: 0,1 % (v/v) TFA en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

PROCEDIMIENTO

- 20 **Parámetros de disolución**

Aparato: Aparato de paletas (USP tipo 2, Ph.Eur, JP.).

Recipientes: vidrio 1-L.

Velocidad de rotación: 75 rpm.

Medio de disolución: 0,5 % (p/v) CTAB 0,05 M de amortiguador de fosfato pH 4,5.

Volumen del medio: 900 mL.

Medio de desgasificación: No se requiere.

Medio de sustitución: No se requiere.

5 Temperatura: $37,0 \pm 0,5$ °C.

Pesa de plomo: No usar pesa de plomo.

Introducción de la muestra: Transferir de 1 tableta a cada recipiente de disolución.

Acabado analítico - parámetros UHPLC

10 **Condiciones**

Columna: Acquity UHPLC® CSH C18 1,7- μ m de tamaño de partícula, 2,1 × 50 mm i.d.

Temperatura de la columna: 60 ± 5 °C.

Temperatura de la muestra: Ambiente.

15 Régimen de flujo: 0,6 mL/min.

Detección: UV a 242 nm.

Volumen de inyección: 3 μ L.

Modo de elución: Isocrático.

Fase móvil: 50/50 (v:v), 0,1 % TFA en agua: Acetonitrilo.

20 Desgasificar mediante el uso de un medio adecuado.

Tiempo de corrida (guía): 1,5 minutos.

Tiempo de retención (guía): Aproximadamente 0,7 minutos para ARN-509

Solvente de lavado: Acetonitrilo.

Lavado de la aguja: Acetonitrilo.

Sello Solvente de Lavado: 90/10 (v:v), Agua:Acetonitrilo.

Solvente de purga: 90/10 (v:v), Agua:Acetonitrilo.

Velocidad de Muestreo: 20 puntos/segundo con el filtro normal constante.

5

Tabla 4 Condiciones de prueba y resultados para tabletas del Ejemplo 3.3

almacenadas en botellas HDPE con desecante (gel de sílice) - resultados de disolución

10	Parámetro		Disolución media (%) (mín-máx)						
	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
15		Inicial	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)
20	25 °C/ 60 %RH	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/ 75 %RH	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	86	94	97	99	99	99

Parámetro		Disolución media (%) (mín-máx)						
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
		(63-67)	(85-87)	(93-94)	(95-98)	(97-100)	(97-101)	(97-101)
5	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)
	40 °C/ 75 %RH	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)
10	50 °C	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)
	Luz ICH	64 (63-65)	85 (85-86)	93 (92-94)	96 (95-97)	98 (97-99)	98 (96-99)	98 (97-99)

Luz ICH: integrada cerca de la radiación UV no menos de 200 W·h/m², iluminación global de no menos de 1200 klux·h

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a las diferentes condiciones de almacenamiento.

6. Actividad de agua

La actividad de agua se determinó con un medidor Novasina a_w .

La prueba se realizó en tabletas del Ejemplo 3.3.

Los resultados se presentan en la tabla 5 más abajo.

- 5 Tabla 5 Condiciones de prueba y resultados para las tabletas del Ejemplo 3.3
almacenadas en botellas HDPE con desecante (gel de sílice) - Resultados de la
actividad de agua

10

Parámetro		Actividad de agua
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	
	Inicial	0,50
5 °C	12	0,14
25 °C/60 %RH	12	0,22
30 °C/75 %RH	12	0,27

15

Una ligera disminución en la actividad de agua se observó después de 12
meses de almacenamiento en las condiciones de prueba.

7. Pureza microbiológica

20

La pureza microbiológica de las tabletas del Ejemplo 3.3 se probó de
conformidad con USP<61> y <62> y Ph.Eur.2.6.12 y 2.6.13.

Los resultados se presentan en la tabla 6 más abajo.

Tabla 6 Condiciones de prueba y resultados para las tabletas del Ejemplo 3.3 almacenadas en botellas HDPE con desecante (gel de sílice) - Resultados de pureza microbiológica

5	Parámetro		Conteo microbiano aeróbico total (ufc/g)	Conteo total combinado de mohos y levaduras (ufc/g)	Patógenos: E.coli
	Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	USP <61>/ Ph.Eur.2.6.12	USP <61>/ Ph.Eur.2.6.12	USP <62>/ Ph.Eur.2.6.13
10		Inicial	<50	<50	Ausente en 1 g
	5 °C	12	<50	<50	Ausente en 1 g
	25 °C/60 %RH	12	<50	<50	Ausente en 1 g
	30 °C/75 %RH	12	<50	<50	Ausente en 1 g

No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a las diferentes condiciones de almacenamiento.

Se considera dentro del conocimiento de la persona experimentada reconocer las condiciones equivalentes, soluciones, reactivos, parámetros e instrumentación a las que se describen anteriormente. Se considera dentro del conocimiento de la persona experimentada reconocer las soluciones de referencia, los métodos de cálculo y las pruebas de idoneidad adecuadas.