



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123538** (13) **C2**  
(51) МПК (2021.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

A61P 13/00

A61P 13/08 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>a 2017 07015</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Верек Гірт (ВЕ)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>03.12.2015</b>	(73) Володілець (володільці):	<b>АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, California 92130, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>22.04.2021</b>	(74) Представник:	<b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>14196605.1</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2015/118015 A1, 13.08.2015 WO 2013/152342 A1, 10.10.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>05.12.2014</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>11.09.2017, Бюл.№ 17</b>		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>21.04.2021, Бюл.№ 16</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2015/063671, 03.12.2015</b>		

## (54) ПРОТИРАКОВІ КОМПОЗИЦІЇ

### (57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичних композицій препарату ARN-509, які можна вводити ссавцю, зокрема людині, що страждає на захворювання або стан, пов'язаний із андрогенним рецептором (АР), зокрема рак, більш конкретно - рак передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше нелікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику.

UA 123538 C2



Цей винахід стосується фармацевтичних композицій препарату ARN-509, які можна вводити ссавцю, зокрема людині, що страждає на захворювання або стан, пов'язаний із андрогенним рецептором (АР), зокрема рак, більш конкретно - рак передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику. В одному аспекті ці композиції містять тверду дисперсну систему препарату ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й ацетатсукцинату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS). В одному аспекті тверду дисперсну систему препарату ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату та HPMCAS можна отримати, зокрема отримують, шляхом екструзії розплаву суміші, яка містить препарат ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS, і, необов'язково, з наступним розмелюванням вказаної суміші, отриманої шляхом екструзії розплаву. В одному аспекті тверду дисперсну систему препарату ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка містить препарат ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS у відповідному розчиннику.

Тверду дисперсну систему препарату ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS можна додатково разом із фармацевтично прийнятним носієм ввести до складу фармацевтичної композиції, причому така композиція забезпечує покращену стабільність і збільшений строк придатності. Композиція за цим винаходом забезпечує швидке вивільнення препарату. Застосовуючи композицію за цим винаходом можна зменшити кількість таблеток, які приймає пацієнт, зокрема онкологічний пацієнт, і покращити таким чином точне дотримання схеми лікування й ефективність терапії.

Фігури

Фіг. 1. Картина рентгенівської дифракції (XRD) ARN-509 форми В.

Фіг. 2. Інфрачервоний (ІЧ) спектр ARN-509 форми В.

Фіг. 3. Крива диференційної сканувальної калориметрії (DSC) ARN-509 форми В.

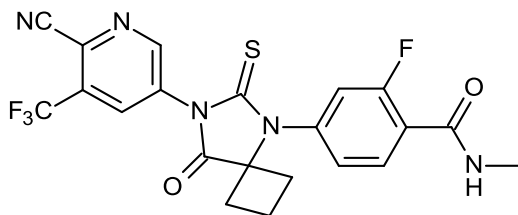
Детальний опис винаходу

Препарат ARN-509 - це ефективний і специфічний антагоніст андрогенного рецептора (АР). Механізм дії ARN-509 полягає в антагонізмі сигналізу андрогенного рецептора через інгібування ядерної транслокації АР і зв'язування ДНК з елементами відповіді андрогена.

Взаємодію андрогенів з андрогенними рецепторами було виявлено у великій кількості захворювань і станів, зокрема андроген-залежних видах раку, вірилізації в жінок і акне. Сполуки, що зменшують вплив андрогенів у поєднанні з андрогенними рецепторами й/або знижують концентрації андрогенних рецепторів, використовують у лікуванні захворювань і станів, у яких андрогенні рецептори відіграють важливу роль.

До захворювань і станів, пов'язаних з АР, належать, серед іншого, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гірсутизм, акне, аденоми й новоутворення передміхурової залози, клітини доброякісних або злоякісних пухлин, що містять андрогенний рецептор, надмірне оволосіння, себорея, ендометріоз, синдром полікістозу яєчників, андрогенна алопеція, гіпогонадізм, остеопороз, супресія сперматогенезу, лібідо, кахексія, анорексія, поповнення андрогенів через пов'язане з віком зниження рівнів тестостерону, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак ендометрію, рак матки, гарячі припливи, синдром Кеннеді, атрофія і слабкість м'язів, атрофія шкіри, втрата кісткової маси, анемія, артеріосклероз, серцево-судинні захворювання, стомлюваність, втрата хорошого самопочуття, цукровий діабет 2 типу й абдомінальне накопичення жирової тканини. З огляду на центральну роль АР у розвитку й прогресуванні раку передміхурової залози, ARN-509 є корисним для лікування раку, зокрема раку передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику.

Хімічна структура ARN-509:



ARN-509 або 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фторо-N-метилбензамід на даний час проходить клінічну розробку як неводний розчин на основі ліпідів, яким заповнюють м'які желатинові капсули, кожна з яких містить 30 мг ARN-509. Добова доза, яку вивчають, становить 240 мг/доба для перорального введення (або 8 м'яких желатинових капсул). Виявлено, що в процесі застосування м'які желатинові капсули, які містять ARN-509, мають строк придатності лише 6 місяців і потребують зберігання в умовах холодого ланцюга.

Аспект винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, особливо твердих фармацевтичних композицій, більш конкретно - твердих фармацевтичних композицій ARN-509 для перорального введення, причому такі композиції мають покращену стабільність, триваліший термін придатності, забезпечують швидке вивільнення препарату або забезпечують зменшення кількості таблеток, які приймає пацієнт, зокрема онкологічний пацієнт. Фармацевтичні композиції цього винаходу забезпечують засоби збільшення точності дотримання схеми терапії й ефективності терапії.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS.

Співполімери, отримані з естерів акрилової й метакрилової кислоти (полі(мет)акрилати), є відомими в галузі як Eudragit®. Eudragit® - це торгова назва для різноманітної низки співполімерів на основі полі(мет)акрилату. Доступними є різні категорії. В одному аспекті цього винаходу Eudragit® у дисперсіях із ARN-509 являє собою Eudragit® L 100-55, який містить аніонний співполімер на основі метакрилової кислоти й етилакрилату (номер CAS 25212-88-8; хімічна назва/назва Міжнародного союзу фундаментальної й прикладної хімії [IUPAC]:співполімер полі(метакрилової кислоти й етилакрилату 1:1) (Evonik Industries)). В одному аспекті цього винаходу Eudragit® у дисперсіях із ARN-509 являє собою Eudragit® E 100, який є катіонним співполімером на основі диметиламіноетилметакрилату, бутилметакрилату й метилметакрилату (номер CAS 24938-а16-7; хімічна назва/назва IUPAC:співполімер полі(бутилметакрилату й (2-диметиламіноетила) і співполімеру метакрилату й метилметакрилату) 1:2:1 (Evonik Industries)).

HPMCAS, або ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, або ацетатсукцинат гіпромелози (номер CAS 71138-97-1) являє собою суміш естерів оцтової кислоти й монобурштинової кислоти гідроксипропілметилцелюлози (назва Міжнародного союзу фундаментальної й прикладної хімії [IUPAC]:целюлоза, 2-гідроксипропілметилловий етер, ацетат, гідрогенбутандіоат). На основі диференціації за ступенем/співвідношенням заміщення (вмістом ацетила, вмістом сукциноїлу) і розміром частинок (мікронізовані й гранулярні) доступні різні категорії. В аспекті винаходу HPMCAS у дисперсних системах із ARN-509 являє собою HPMCAS LG (гранулярна категорія) або HPMCAS LF (мікронізована категорія) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), зокрема HPMCAS LG.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату, вибраний з-поміж Eudragit® L 100-55 і Eudragit® E 100, і HPMCAS.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату, вибраний з-поміж Eudragit® L 100-55 і Eudragit® E 100, і HPMCAS, вибраний з-поміж HPMCAS LG і HPMCAS LF.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка містить:

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

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка складається з ARN-509 і співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка складається з ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату, вибраного з-поміж Eudragit® L 100-55 і Eudragit® E 100, і HPMCAS.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка складається з ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату, вибраного з-поміж Eudragit® L 100-55 і Eudragit® E 100, і HPMCAS, вибраного з-поміж HPMCAS LG і HPMCAS LF.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, яка складається з:

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

b) ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LF;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG; або

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF.

Переважаючою категорією для співполімеру полі(мет)акрилату у твердих дисперсних системах винаходу є Eudragit® L 100-55.

Переважна категорія HPMCAS у твердих дисперсних системах винаходу являє собою HPMCAS LG внаслідок її кращих і безпечніших характеристик при обробці.

В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) у твердій дисперсній системі, як описано в цьому документі, знаходиться в діапазоні від 1:1 до 1:10, переважно від 1:1 до 1:5, більш переважно від 1:1 до 1:3 або від 1:2 до 1:3. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) становить 1:2. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) становить 1:3. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG) становить 1:2. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG) становить 1:3. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LG) становить 1:2. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LG) становить 1:3. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF) становить 1:2. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF) становить 1:3. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LF) становить 1:2. В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LF) становить 1:3.

В одному аспекті цього винаходу масове співвідношення співполімеру полі(мет)акрилату до HPMCAS у твердій дисперсній системі, як описано в цьому документі, варіює в діапазоні від 5:95 до 95:5, зокрема від 10:90 до 90:10, більш конкретно - від 25:75 до 75:25. Переважно масове співвідношення співполімеру полі(мет)акрилату до HPMCAS у твердій дисперсній системі, як описано в цьому документі, становить 50:50.

Один аспект цього винаходу являє собою частинку, яка складається з твердої дисперсної системи, як описано в цьому документі.

Один аспект цього винаходу являє собою частинку, яка складається з твердої дисперсної системи, яка містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS, зокрема в якій масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) становить 1:2 або 1:3, більш конкретно - у якій масове співвідношення співполімеру полі(мет)акрилату до HPMCAS варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

Один аспект цього винаходу являє собою частинку, яка складається з твердої дисперсної системи, яка містить

a) ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LG; особливо в якій масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LG) становить 1:2 або 1:3; більш конкретно - у якій масове співвідношення Eudragit® E 100:HPMCAS LG варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LF; особливо в якій масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LF) становить 1:2 або 1:3; більш конкретно - у якій масове співвідношення Eudragit® E 100:HPMCAS LF варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG; особливо в якій масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG) становить 1:2 або 1:3; більш конкретно - у якій масове співвідношення Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50; або

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF; особливо в якій масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF) становить 1:2 або 1:3; більш конкретно - у якій масове





шляхом екструзії розплаву суміші, яка складається з ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LF, і наступного розмелювання вказаної суміші, отриманої шляхом екструзії розплаву. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LF) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення Eudragit® E 100:HPMCAS LF варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

В одному аспекті цього винаходу частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS у відповідному розчиннику. В одному аспекті частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка складається з ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS у відповідному розчиннику. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення співполімер полі(мет)акрилату:HPMCAS варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

В одному аспекті цього винаходу частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка містить ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG у відповідному розчиннику. В одному аспекті частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка складається з ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG у відповідному розчиннику. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LG) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

В одному аспекті цього винаходу частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка містить ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LG у відповідному розчиннику. В одному аспекті частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка складається з ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LG у відповідному розчиннику. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LG) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення Eudragit® E 100:HPMCAS LG варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

В одному аспекті цього винаходу частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка містить ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF у відповідному розчиннику. В одному аспекті частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка складається з ARN-509, Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF у відповідному розчиннику. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® L 100-55 і HPMCAS LF) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

В одному аспекті цього винаходу частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка містить ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LF у відповідному розчиннику. В одному аспекті частинки, як описано в цьому документі, можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням суміші, яка складається з ARN-509, Eudragit® E 100 і HPMCAS LF у відповідному розчиннику. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(Eudragit® E 100 і HPMCAS LF) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення Eudragit® E 100:HPMCAS LF варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50.

Один аспект цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятний носій і тверду дисперсну систему, як описано в цьому документі.

Один аспект цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятний носій і частинку, зокрема частинки, як описано в цьому документі.

Один аспект цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятний носій і тверду дисперсну систему, причому вказана тверда дисперсна система містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS. Один аспект цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятний носій і тверду дисперсну систему, причому вказана тверда дисперсна система складається з ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) становить 1:2 або 1:3. В





ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS. В одному аспекті масове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS) становить 1:2 або 1:3. В одному аспекті масове співвідношення співполімер полі(мет)акрилату:HPMCAS варіює в діапазоні від 25:75 до 75:25 або становить 25:75, 50:50 або 75:25; причому переважним є співвідношення 50:50. В

одному аспекті частинку можна отримати, зокрема отримують, шляхом сушіння розпиленням, як описано в цьому документі. В одному аспекті частинку можна отримати, зокрема отримують, шляхом екструзії розплаву, як описано в цьому документі. В одному аспекті співполімер полі(мет)акрилату вибирають з-поміж Eudragit® L 100-55 і Eudragit® E 100. В одному аспекті HPMCAS вибирають з-поміж HPMCAS LG і HPMCAS LF.

Один аспект цього винаходу являє собою тверду дисперсну систему, як описано в цьому документі, у якій відсутня поверхнево-активна речовина.

Один аспект цього винаходу являє собою частинку, як описано в цьому документі, у якій відсутня поверхнево-активна речовина.

Один аспект цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, як описано в цьому документі, у якій відсутня поверхнево-активна речовина.

Один аспект цього винаходу являє собою частинку, як описано в цьому документі, у якій єдиним активним фармацевтичним інгредієнтом є ARN-509.

Один аспект цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, як описано в цьому документі, у якій єдиним активним фармацевтичним інгредієнтом є ARN-509.

У твердих дисперсних системах, або частинках, або фармацевтичних композиціях, як описано в даному документі, ARN-509 присутній у базовій формі або як фармацевтично прийнятна адитивна сіль, зокрема фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль. Переважно ARN-509 присутній у формі основи.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі повинні містити терапевтично активні нетоксичні форми солей. Кислотна-адитивні форми солей можна отримати шляхом обробки форми основи ARN-509 відповідною кислотою, такою як неорганічні кислоти, включаючи, серед іншого, галогеноводневі кислоти, наприклад хлористоводневу кислоту, бромоводневу кислоту й подібні кислоти; сірчану кислоту; азотну кислоту; фосфорну кислоту; метафосфорну кислоту й подібні кислоти; або органічні кислоти, включаючи, серед іншого, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, триметилоцтову кислоту, пропіонову кислоту, гідроксіоцтову кислоту, 2-гідроксипропіонову кислоту, 2-оксопропіонову кислоту, гліколеву кислоту, оксалову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, мигдальну кислоту, винну кислоту, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонову кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 1,2-етандисульфонову кислоту, 2-гідроксietансульфонову кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, гідрокоричну кислоту, бензолсульфонову кислоту, 4-метилбензолсульфонову кислоту, 2-нафталінсульфонову кислоту, циклогексансульфамінову кислоту, 2-гідроксибензойну кислоту, 4-аміно-2-гідроксибензойну кислоту, капронову кислоту, циклопентанпропіонову кислоту, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойну кислоту, 4-метилбіцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонову кислоту, глюкогептонову кислоту, трет-бутилоцтову кислоту, лаурилсірчану кислоту, глюконову кислоту, глутамінову кислоту, гідроксинафтойну кислоту, стеаринову кислоту, муконову кислоту, масляну кислоту, фенілоцтову кислоту, фенілмасляну кислоту, вальпроєву кислоту й подібні кислоти.

Навпаки, за допомогою обробки відповідною основою вказані форми солей можуть бути перетворені на форми вільних основ.

Включені також гідрати, адитивні форми розчинників і їхні суміші, які можна отримати з ARN-509 і його солей. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо, для прикладу етанолат.

Загалом дози, застосовні для лікування дорослих людей, зазвичай входять у діапазон 0,01-5000 мг на добу. В одному аспекті винаходу дози, застосовні для лікування дорослих людей, становлять від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг на добу. В іншому аспекті винаходу дози, застосовні для лікування дорослих людей, становлять від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг на добу. В іншому аспекті дози, застосовні для лікування дорослої людини, становлять 240 мг на добу. Точна доза й частота введення ARN-509 може залежати від конкретного стану, що підлягає лікуванню, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, віку, маси тіла й загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також інших лікарських засобів, які може приймати особа, як відомо фахівцям у цій галузі. Крім того, очевидно, що вказані добові кількості можна зменшити або збільшити залежно від реакції суб'єкта, якого лікують, і/або залежно від оцінки лікаря, який призначає ARN-509. Таким чином, згадані в цьому документі дози є лише

рекомендацією і не мають на меті якоюсь мірою обмежити сферу або використання винаходу. В одному аспекті цього винаходу добова доза зручно представлена у вигляді однієї дози або розділених доз, які вводять одночасно (або протягом короткого періоду часу) або через відповідні проміжки часу, наприклад у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше частин дози на добу. В одному аспекті цього винаходу добову дозу вводять 4 розділеними дозами. В одному аспекті цього винаходу добову дозу вводять 4 розділеними дозами, які вводять одночасно (або за короткий період часу). В одному аспекті цього винаходу добову дозу вводять 3 розділеними дозами. В одному аспекті цього винаходу добову дозу вводять 3 розділеними дозами, які вводять одночасно (або за короткий період часу). В одному аспекті цього винаходу добову дозу вводять 2 розділеними дозами. В одному аспекті цього винаходу добову дозу вводять 2 розділеними дозами, які вводять одночасно (або за короткий період часу).

В одному аспекті цього винаходу фармацевтична композиція містить 240 мг ARN-509.

В одному аспекті цього винаходу фармацевтична композиція містить 120 мг ARN-509.

В одному аспекті цього винаходу фармацевтична композиція містить 60 мг ARN-509.

В одному аспекті цього винаходу фармацевтична композиція містить 240 мг ARN-509. Фармацевтичну композицію вводять один раз на добу.

В одному аспекті цього винаходу фармацевтична композиція містить 120 мг ARN-509. Дві з указаних композицій вводять щоденно, переважно одночасно (або протягом короткого періоду часу).

В одному аспекті цього винаходу фармацевтична композиція містить 60 мг ARN-509. Чотири з указаних композицій вводять щоденно, переважно одночасно (або протягом короткого періоду часу).

Композицію цього винаходу також можна застосовувати в комбінації з іншим протираковим агентом, зокрема з іншим агентом проти раку передміхурової залози, більш конкретно - з інгібітором біосинтезу андрогенів, що інгібує 17- $\alpha$ -гідроксилазу/C17,20-ліазу(CYP17), зокрема ацетатом абіратерону. Композицію цього винаходу можна додатково комбінувати з преднізолоном.

Таким чином, цей винахід також відноситься до комбінації фармацевтичної композиції згідно з винаходом і іншого протиракового агента, зокрема іншого агента проти раку передміхурової залози, більш конкретно - інгібітора біосинтезу андрогенів, який інгібує 17- $\alpha$ -гідроксилазу/C17,20-ліазу(CYP17), зокрема ацетату абіратерону.

Вказана комбінація може додатково містити преднізолон.

Термін "тверда дисперсна система" означає систему у твердому стані (на противагу рідкому або газоподібному стану), яка містить принаймні два компоненти, один із яких приблизно рівномірно диспергований у всьому об'ємі іншого компонента або компонентів. Коли вказана дисперсія компонентів є такою, що система є хімічно й фізично однорідною або гомогенною в усьому об'ємі або складається з однієї фази, як визначено в термодинаміці, у цьому документі така тверда дисперсна система називатиметься "твердим розчином". Тверді розчини є бажаними фізичними системами, оскільки включені в них компоненти, як правило, є негайно біодоступними для організмів, у які їх вводять. Цю перевагу, ймовірно, можна пояснити легкістю, з якою вказані тверді розчини можуть утворювати рідкі розчини під час контакту з рідким середовищем, таким як шлунковий сік. Легкість розчинення принаймні частково може бути пов'язана з тим фактом, що енергія, необхідна для розчинення компонентів із твердого розчину, є меншою, ніж та, яка потрібна для розчинення компонентів з кристалічної або мікрокристалічної фази.

Термін "тверда дисперсна система" також включає дисперсії, які є менш гомогенними в усьому об'ємі, ніж тверді розчини. Такі дисперсії не є повністю хімічно й фізично однорідними або містять більш ніж одну фазу. Наприклад, термін "тверда дисперсна система" також стосується системи у твердому стані, яка містить принаймні два компоненти (a) (активний інгредієнт) і (b) (полімер (співполімеру полі(мет)акрилату та HPMCAS)) і має домени або невеликі області, де аморфний, мікрокристалічний або кристалічний компонент (a), або аморфний, мікрокристалічний або кристалічний компонент (b), або обидва компоненти приблизно рівномірно дисперговані в іншій фазі, яка містить компонент (b), або компонент (a), або твердий розчин, що містить компоненти (a) і (b). Указані зони є областями, чітко позначеними певною фізичною характеристикою, невеликі за розміром порівняно з розміром системи в цілому, і рівномірно й випадковим чином розподілені в усьому об'ємі системи.

Переважними є тверді дисперсні системи або частинки, як описано в цьому документі, у яких ARN-509 перебуває в некристалічній фазі, оскільки вони від природи мають вищу швидкість розчинення, ніж ті, де частина або вся кількість ARN-509 перебуває в мікрокристалічній або кристалічній формі.

Альтернативно, тверді дисперсні системи можуть бути у формі дисперсії, у якій аморфний або мікрокристалічний препарат ARN-509 або аморфний або мікрокристалічний співполімер полі(мет)акрилату, або аморфний або мікрокристалічний HPMCAS є відносно рівномірно диспергованим у твердому розчині, який містить ARN-509, співполімер полі(мет)акрилату й HPMCAS.

В одному аспекті цього винаходу ARN-509 присутній у твердих дисперсних системах, як описано в цьому документі, в аморфній формі.

В одному аспекті цього винаходу тверда дисперсна система, як описано в цьому документі, є твердим розчином.

Для приготування твердих дисперсних систем згідно з цим винаходом існують різноманітні методики, включаючи екструзію розплаву (наприклад, гарячу екструзію розплаву), сушіння розпиленням і випарювання розчину, особливо гарячу екструзію розплаву й сушіння розпиленням, причому переважним є сушіння розпиленням.

Частинки згідно з винаходом можна отримувати спочатку приготуванням твердої дисперсної системи компонентів, а потім, необов'язково, подрібненням або розмелюванням вказаної дисперсії.

Спосіб екструзії розплаву включає наступні стадії:

- a) перемішування ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS;
- b) необов'язково, змішування добавок із отриманою таким чином сумішшю;
- c) нагрівання отриманої таким чином суміші до отримання гомогенного розплаву;
- d) витискання отриманого таким чином розплаву через одне або більше сопел і
- e) охолодження розплаву, поки він не затвердне.

Терміни "розплав" і "розплавлення" означають не тільки зміну з твердого стану до рідкого стану, але також можуть означати перехід до склоподібного стану або еластичного стану, і в якому для одного компонента суміші існує можливість відносно гомогенного вкраплення в інший. В особливих випадках один компонент розплавиться, а інший (-і) компонент (-и) розчиниться (-яться) в розплаві, таким чином утворюючи розчин, який після охолодження може сформувати твердий розчин, що має корисні розчинні властивості.

Одним важливим параметром екструзії розплаву є температура, за якої експлуатують екструдер для екструзії розплаву. Для способу екструзії розплаву цього винаходу робоча температура переважно варіює в діапазоні від приблизно 160 °C до приблизно 190 °C, більш переважно від 160 °C до 175 °C. Нижня температурна межа визначена точкою, у якій ARN-509 продовжує розплавлятися під час екструзії при заданому наборі умов екструзії. Екструдат може не забезпечити бажаної біодоступності, якщо ARN-509 не є повністю розплавленим. Коли в'язкість суміші є занадто високою, спосіб екструзії розплаву буде ускладнено. За більш високих температур компоненти можуть розкладатися до неприйнятного рівня. Фахівець у цій галузі визначить найбільш відповідний температурний діапазон, який слід використовувати.

Важливою є також пропускна здатність, оскільки в разі занадто довгого перебування в контакт з нагрівальним елементом може початися розкладання компонентів.

Слід розуміти, що фахівець у цій галузі, зможе оптимізувати параметри способу екструзії розплаву в межах заданих вище діапазонів. Робочі температури також визначатимуться типом екструдера або типом конфігурації в екструдері, який застосовується. Більшість енергії, необхідної для розплавлення, змішування й розчинення компонентів у екструдері, можна забезпечувати нагрівальними елементами. Однак тертя матеріалу всередині екструдера також може забезпечувати суттєву кількість енергії для суміші і сприяти утворенню гомогенного розплаву компонентів.

Фахівець у цій галузі визначить найбільш відповідний екструдер, такий як, наприклад, одношнековий, двошнековий екструдер або багатошнековий екструдер, для отримання предмету обговорення цього винаходу.

Сушіння розпиленням суміші компонентів у відповідному розчиннику також забезпечує отримання твердої дисперсної системи вказаних компонентів або частинок, які містять тверду дисперсну систему вказаних компонентів або складаються з неї, і може бути корисною альтернативою до способу екструзії розплаву, особливо в тих випадках, де співполімер полі(мет)акрилату або HPMCAS не є достатньо стабільними для витримування умов екструзії й де залишковий розчинник можна ефективно видалити з твердої дисперсної системи. Ще одне можливе приготування складається з отримання суміші компонентів у відповідному розчиннику, наливання вказаної суміші на велику поверхню таким чином, щоб отримати тонку плівку, і випарювання з неї розчинника.

Розчинники, придатні для сушіння розпиленням, можуть бути будь-якими органічними розчинниками, у яких змішуються препарат ARN-509 і співполімер полі(мет)акрилату, зокрема

Eudragit® L 100-55 або Eudragit® E 100, і HPMCAS, зокрема HPMCAS LG або HPMCAS LF. В одному аспекті цього винаходу точка кипіння розчинника є нижчою, ніж  $T_g$  (температура склування) твердої дисперсної системи. Крім того, розчинник повинен мати відносно низьку токсичність і видалятися з дисперсії до рівня, який є прийнятним згідно з нормативами Міжнародного комітету з гармонізації (ICH). Видалення розчинника до цього рівня може вимагати стадії після сушіння, такої як, наприклад, сушіння в лотку після способу сушіння розпиленням. Розчинники включають спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і бутанол, зокрема метанол; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон і метилізобутилкетон; естери, такі як етилацетат і пропілацетат; і різноманітні інші розчинники, такі як ацетонітрил, дихлорметан, толуол і 1,1,1-трихлоретан. Також можна застосовувати розчинники з меншою леткістю, такі як диметилацетамід або диметилсульфоксид. В одному аспекті цього винаходу розчинник, придатний для сушіння розпиленням, є сумішшю розчинників. В одному аспекті цього винаходу розчинник для сушіння розпиленням є сумішшю спирту й ацетону, зокрема сумішшю метанолу й ацетону, більш конкретно - сумішшю метанолу й ацетону 1:9 (мас.:мас.). В одному аспекті цього винаходу розчинник для сушіння розпиленням є сумішшю спирту й дихлорметану, зокрема сумішшю метанолу й дихлорметану, більш конкретно - сумішшю метанолу й дихлорметану 6:4 (мас.:мас.) або 5:5 (мас.:мас.), причому переважним є співвідношення 5:5 (мас.:мас.).

Частинки, як описано в цьому документі, мають  $d^{50}$  приблизно 1500 мкм, приблизно 1000 мкм, приблизно 500 мкм, приблизно 400 мкм, приблизно 250 мкм, приблизно 200 мкм, приблизно 150 мкм, приблизно 125 мкм, приблизно 100 мкм, приблизно 70 мкм, приблизно 65 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 55 мкм, приблизно 50 мкм, приблизно 45 мкм, приблизно 40 мкм, приблизно 35 мкм, приблизно 30 мкм, приблизно 25 мкм або приблизно 20 мкм. Частинки, отримані шляхом сушіння розпиленням, мають переважно величину  $d^{50}$ , що знаходиться в діапазоні від приблизно 20 мкм до приблизно 100 мкм, зокрема величину  $d^{50}$ , що знаходиться в діапазоні від приблизно 20 мкм до приблизно 70 мкм, більш конкретно - величину  $d^{50}$  приблизно 20 мкм, приблизно 25 мкм, приблизно 30 мкм, приблизно 35 мкм, приблизно 40 мкм, приблизно 45 мкм, приблизно 50 мкм, приблизно 55 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 65 мкм або приблизно 70 мкм.

В контексті цього документа термін  $d^{50}$  має своє загальноприйняте значення, яке відоме фахівцям в цій галузі, і може вимірюватися за допомогою відомих у даній галузі методик, таких як, наприклад, польове фракціонування в потоці з осадженням, фотонна кореляційна спектроскопія, лазерна дифракція або диск-центрифугування. Згаданий у цьому документі  $d^{50}$  може стосуватися об'ємного розподілу частинок. У цьому прикладі фраза " $d^{50}$ , який становить 50 мкм" означає, що принаймні 50 % об'єму частинок має розмір менш ніж 50 мкм. Аналогічне правило застосовується до інших згаданих розмірів частинок. Аналогічним чином, розмір частинок  $d^{50}$  може стосуватися розподілу частинок за масою. У цьому прикладі фраза " $d^{50}$ , який становить 50 мкм" означає, що принаймні 50 % маси частинок має розмір менш ніж 50 мкм. Аналогічне правило застосовується до інших згаданих розмірів частинок. Як правило, розподіл об'єму й маси дає однакову або приблизно однакову величину середнього розміру частинок.

Розмір частинок може бути важливим фактором, що визначає швидкість виготовлення таблеток, зокрема текучість і, таким чином, технологічність певної форми дозування або композиції у великому масштабі, і якість кінцевого продукту. Наприклад, для капсул розмір частинок може варіювати переважно від приблизно 100 до приблизно 1500 мкм ( $d^{50}$ ); для таблеток розмір частинок є переважно меншим ніж 250 мкм, більш переважно меншим ніж 100 мкм ( $d^{50}$ ). Занадто малі частинки (<10-20 мкм) часто зумовлюють прилипання до пуансону для виготовлення таблеток і проблеми з технологічністю.

Частинки або тверді дисперсні системи, як описано в цьому документі, можуть додатково містити одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, таких як, наприклад, пом'якшувачі, ароматизатори, барвники, консерванти тощо. Особливо у випадку приготування шляхом гарячої екструзії розплаву вказані допоміжні речовини не повинні бути чутливими до високої температури, іншими словами, вони не повинні демонструвати будь-яку істотну деструкцію або розкладання за робочої температури екструдера.

Відповідні пом'якшувачі є фармацевтично прийнятними і включають поліспирти з низькою молекулярною масою, такі як етиленгліколь, пропіленгліколь, 1,2-бутиленгліколь, 2,3-бутиленгліколь, стиролгліколь; поліетиленгліколі, такі як діетиленгліколь, триетиленгліколь, тетраетиленгліколь; інші поліетиленгліколі, які мають молекулярну масу менш ніж 1000 г/моль; поліпропіленгліколі, які мають молекулярну масу менш ніж 200 г/моль; гліколеві етери, такі як моноізопропіловий етер монопропіленгліколю; моноетиловий етер пропіленгліколю; моноетиловий етер діетиленгліколю; пом'якшувачі типу естерів, такі як триетилцитрат,

сорбітлактат, етиллактат, бутиллактат, етилгліколят, алілгліколят; і аміни, такі як моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, моноізопропаноламін; триетилентетрамін, 2-аміно-2-метил-1,3-пропандіол тощо. Переважними з них є поліетиленгліколі з низькою молекулярною масою, етиленгліколь, поліпропіленгліколі з низькою молекулярною масою й особливо пропіленгліколь.

В одному аспекті цього винаходу частинки або тверді дисперсні системи, як описано в цьому документі, не містять пом'якшувача.

Тверді дисперсні системи або частинки цього винаходу можна ввести до складу фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість ARN-509. Хоча в першу чергу передбачаються фармацевтичні композиції для перорального введення, такі як таблетки й капсули, тверді дисперсні системи або частинки цього винаходу також можна застосувати для отримання фармацевтичних композицій, наприклад, для ректального введення. Такі переважні композиції, які призначені для перорального введення, виконують у формі таблетки. Їх можна отримати за допомогою традиційних методик виготовлення таблеток із традиційних інгредієнтів або допоміжних речовин (фармацевтично прийнятних носіїв) і з традиційними таблетувальними машинами. З метою полегшення проковтування ссавцем такої композиції переважним є надання композиціям, зокрема таблеткам, відповідної форми. Плівкова оболонка на таблетці може додатково сприяти легкості, з якою її можна проковтнути.

Композиції цього винаходу, зокрема таблетки, можуть включати одну або більше традиційних допоміжних речовин (фармацевтично прийнятних носіїв), таких як розпушувачі, розріджувачі, наповнювачі, зв'язувальні речовини, буферні агенти, ковзні речовини, регулятори сипкості, агенти для загущування, підсолоджувальні агенти, ароматизатори й барвники. Деякі допоміжні речовини можуть слугувати декільком цілям. Переважно композиції цього винаходу включають розпушувач, розріджувач або наповнювач, ковзну речовину й регулятор сипкості.

Відповідними розпушувачами є ті, що мають високий коефіцієнт розширення. Їхніми прикладами є гідрофільні, нерозчинні або погано розчинні у воді полімери з поперечними зв'язками, такі як кросповідон (полівінілпіролідон з поперечними зв'язками) і кроскармелози натрієва сіль (карбоксиметилцелюлоза натрію з поперечними зв'язками). Кількість розпушувача в таблетках згідно з цим винаходом може зручно варіювати від приблизно 3 до приблизно 15 % (мас./мас.) і переважно варіювати від приблизно 3 до 7 %, зокрема становить приблизно 5 % (мас./мас.). Оскільки при використанні у великій кількості розпушувачі за своєю природою зумовлюють отримання форм випуску з пролонгованою дією, корисним є їхнє розведення інертною речовиною, яка називається розріджувачем або наповнювачем.

У ролі розріджувачів або наповнювачів можна використовувати низку матеріалів. Прикладами є моногідрат лактози, безводна лактоза, сахароза, декстроза, маніт, сорбіт, крохмаль, целюлоза (наприклад, мікрокристалічна целюлоза (Avice1™), силікатована мікрокристалічна целюлоза), дигідратний або безводний двохоосновний фосфат кальцію й інші, відомі в цій галузі, і їхні суміші (наприклад, висушена розпиленням суміш моногідрату лактози (75 %) з мікрокристалічною целюлозою (25 %)), яка є доступною в продажу як Microcelac™). Переважною є мікрокристалічна целюлоза й силікатована мікрокристалічна целюлоза. Кількість розріджувача або наповнювача в таблетках може зручно варіювати від приблизно 20 % до приблизно 70 % (мас./мас.) і переважно варіювати від приблизно 55 % до приблизно 60 % (мас./мас.).

Ковзні речовини й регулятори сипкості можна застосовувати у виробництві певних лікарських форм, і зазвичай вони застосовуватимуться під час виготовлення таблеток. Прикладами ковзних речовин і регуляторів сипкості є гідрогенізовані рослинні олії, наприклад гідрогенізована бавовняна олія, магнію стеарат, стеаринова кислота, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, колоїдний оксид кремнію, колоїдний безводний оксид кремнію, тальк, їхні суміші й інші речовини, відомі в цій галузі. Ковзними речовинами, що становлять інтерес, є магнію стеарат і суміші магнію стеарату з колоїдним оксидом кремнію. Переважною ковзною речовиною є магнію стеарат. Переважним регулятором сипкості є колоїдний безводний оксид кремнію.

Регулятори сипкості, як правило, складають від 0,2 до 7,0 % загальної маси таблетки, зокрема від 0,5 до 1,5 %, більш конкретно - від 1 до 1,5 % (мас./мас.).

Ковзні речовини, як правило, складають від 0,2 до 7,0 % загальної маси таблетки, зокрема від 0,2 до 1 %, більш конкретно - від 0,5 до 1 % (мас./мас.).

До композицій винаходу також можна додавати інші допоміжні речовини, такі як барвники й пігменти. Барвники й пігменти включають діоксид титану й барвники, придатні для харчових продуктів. Барвник є необов'язковим інгредієнтом у композиції винаходу, але за умови

застосування барвник може бути присутній у кількості до 3,5 % на основі загальної маси таблетки.

Ароматизатори є необов'язковими в композиції й можуть бути вибрані з синтетичних ароматичних олій і підсилювачів аромату або природних олій, екстрактів із листя рослин, квітів, фруктів тощо і їхніх комбінацій. Вони можуть включати коричну олію, олію грушанки, олію перцевої м'яти, лаврову олію, анісову олію, евкаліптову олію, чебрецеву олію. Також корисними ароматизаторами є ваніль, цитрусова олія, включаючи лимонну, апельсинову, лаймову й грейпфрутову, і фруктові есенції, включаючи яблучну, бананову, грушеву, персикову, полуничну, малинову, вишневу, сливову, ананасову, абрикосову тощо. Кількість ароматизатора може залежати від низки чинників, включаючи бажаний органолептичний ефект. Як правило, ароматизатор буде присутній у кількості від приблизно 0 % до приблизно 3 % (мас./мас.).

Як відомо в цій галузі, перед виготовленням таблеток суміші для таблеток можна гранулювати сухим способом або гранулювати вологим способом. Сам спосіб виготовлення таблеток є стандартним в інших відношеннях і легко реалізується на практиці шляхом формування таблеток з бажаної гомогенної або гетерогенної суміші інгредієнтів із наданням їй відповідної форми з використанням традиційного преса для виготовлення таблеток.

Таблетки цього винаходу можуть бути додатково покриті плівковою оболонкою, наприклад, для покращення смаку для забезпечення легкості проковтування й вишуканого зовнішнього вигляду. У цій галузі відомо багато відповідних полімерних матеріалів для покриття плівковою оболонкою. Переважним матеріалом для покриття плівковою оболонкою є Opadry II 85F210036 зелений. У цьому винаході також можна застосовувати інші відповідні полімери для формування плівки, включаючи гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), особливо HPMC 2910 5 мПа·с, і співполімери акрилату й метакрилату. Крім полімеру для формування плівки плівкова оболонка може додатково містити пом'якшувач (наприклад, пропіленгліколь) і, необов'язково, пігмент (наприклад, діоксид титану). Суспензія для покриття плівковою оболонкою може також містити тальк як антиадгезив. У таблетках згідно з винаходом плівкова оболонка в перерахунку на масу переважно складає приблизно 3 % (мас./мас.) або менше від загальної маси таблетки.

Переважними композиціями є такі, у яких маса частинок або твердих дисперсних систем, як описано в цьому документі, варіює від 20 до 40 %, зокрема від 30 до 40 % від загальної маси композиції.

Цей винахід додатково стосується способу приготування твердих дисперсних систем, як описано в даному документі, який включає перемішування ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS і екструзію вказаної суміші за температури в діапазоні від приблизно 160 °C до приблизно 190 °C.

Цей винахід додатково стосується способу приготування твердих дисперсних систем, як описано в даному документі, який включає перемішування препарату ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату та HPMCAS, екструзію вказаної суміші за температури в діапазоні від приблизно 160 °C до приблизно 190 °C, розмелювання екструдату й, необов'язково, просіювання частинок.

Відповідні екструдери, які можна застосовувати, - це мініекструдер Haake, 18 мм екструдер Leistritz і 27 мм екструдер Leistritz.

Цей винахід додатково стосується способу приготування частинок або твердих дисперсних систем, як описано в цьому документі, який включає перемішування ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату й HPMCAS у відповідному розчиннику й сушіння розпиленням вказаної суміші. В одному аспекті відповідний розчинник є сумішшю дихлорметану й метанолу. В одному аспекті відповідний розчинник є сумішшю дихлорметану й метанолу, у якій співвідношення дихлорметану до метанолу становить 4:6 (мас./мас.) або 5:5 (мас./мас.), причому переважним є співвідношення 5:5 (мас./мас.).

Переважною кристалічною формою ARN-509 для приготування твердих дисперсних систем або частинок, як описано в цьому документі, є форма B, яка є безводною кристалічною формою (див. далі в цьому документі й у посиланні на WO2013/184681, який включено в цей документ шляхом посилання).

Іншим предметом винаходу є забезпечення способу приготування фармацевтичної композиції, як описано в цьому документі, зокрема у формі таблетки або капсули, що характеризується змішуванням терапевтично ефективної кількості твердої дисперсної системи або частинок, як описано в цьому документі, з фармацевтично прийнятним носієм і пресуванням вказаної суміші в таблетки або наповненням капсул вказаною сумішшю.

Додатково цей винахід стосується твердої дисперсної системи або частинок, як описано в цьому документі, для застосування у фармацевтичній композиції для введення, зокрема для

перорального введення, у ссавця, зокрема в людини, що страждає на захворювання або стан, пов'язаний із андрогенним рецептором (АР), зокрема рак, більш конкретно - рак передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний

5 резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику.

Цей винахід також стосується використання твердої дисперсної системи або частинок, як описано в цьому документі, для приготування фармацевтичної композиції для введення, зокрема для перорального введення, у ссавця, зокрема в людини, що страждає на захворювання або стан, пов'язаний із андрогенним рецептором (АР), зокрема рак, більш конкретно - рак передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику.

Винахід також стосується способу лікування захворювання або стану, пов'язаного з андрогенним рецептором (АР), зокрема раку, більш конкретно - раку передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику у ссавця, зокрема в людини, який включає введення, зокрема пероральне введення, вказаним ссавцем, зокрема людиною, ефективною протираковою кількістю фармацевтичної композиції, як описано в цьому документі.

Цей винахід додатково стосується застосування фармацевтичної композиції, як вказано в цьому документі, для виготовлення медичного препарату для лікування захворювання або стану, пов'язаного з андрогенним рецептором (АР), зокрема раку, більш конкретно - раку передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику. Або, альтернативно, винахід стосується фармацевтичної композиції, як вказано в цьому документі, для застосування в лікуванні захворювання або стану, пов'язаного з андрогенним рецептором (АР), зокрема раку, більш конкретно - раку передміхурової залози, включаючи, серед іншого, резистентний до кастрації рак передміхурової залози, метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не лікований хіміотерапевтичними засобами, біохімічний рецидив гормон-чутливого раку передміхурової залози або неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ступеня ризику.

Винахід також стосується фармацевтичного комплексу, придатного для комерційного продажу, який включає контейнер, фармацевтичну композицію, як описано в цьому документі, і поєднаний із письмовими матеріалами для вказаного комплексу.

Термін "приблизно" при застосуванні у зв'язку з числовою величиною має своє звичайне значення в контексті числової величини. Там, де потрібно, слово "приблизно" може бути замінено числовою величиною  $\pm 10\%$ , або  $\pm 5\%$ , або  $\pm 2\%$ , або  $\pm 1\%$ .

Усі документи, процитовані в цьому описі, у повному обсязі включені в нього шляхом посилання.

Наступні приклади призначені для ілюстрації цього винаходу.

Приклад 1. Форми ARN-509

Для приготування різних (кристалічних) форм ARN-509 зроблено посилання на WO2013/184681, який включено в цей документ шляхом посилання. Різні (кристалічні або аморфні) форми ARN-509 можна використовувати для приготування твердих дисперсних систем, частинок або композицій згідно з цим винаходом.

Переважною формою ARN-509 для використання в приготуванні твердої дисперсної системи, частинки або композиції згідно з цим винаходом є форма В ARN-509, яка є безводним кристалом. Її отримували шляхом суспендування форми А ARN-509 (зроблено посилання на WO2013/184681, включаючи дані дифракції) у воді, яка відповідає стандартам фармакопеї США



(ФСША), і нагрівання суспензії до  $55 \pm 5$  °C, з утримуванням за вказаної температури протягом принаймні 24 годин, з наступним охолодженням суспензії до  $25 \pm 5$  °C. Отриману суспензію фільтрували, а вологий осад на фільтрі один раз промивали водою ФСША. Для отримання форми В ARN-509 вологий осад на фільтрі вивантажували з фільтра й сушили у вакуумі. Також робиться посилання на приклад 2 нижче.

Розчинність форми А: 0,01 мг/мл у воді.

Розчинність форми В: 0,004 мг/мл у воді.

Приклад 2.

Визначення характеристик форми В ARN-509

Рентгенодифракційний аналіз (XRD) порошку

Рентгенодифракційні аналізи порошку (XRPD) виконували на багатоцільовому дифрактометрі (MPD) PANalytical (Philips) X'PertPRO. Прилад оснащений Cu рентгенівською трубкою з довгим тонким фокусом (LFF).

Сполуку наносили на утримувач проби без дифракційного фону.

Параметри приладу	
напруга генератора:	45 кВ
сила струму генератора:	40 мА
геометрія:	Брегга - Брентрано
етап:	етап обертача

Умови вимірювання	
режим сканування:	постійний
діапазон сканування:	від 3 до $50^\circ 2\theta$
розмір кроку:	$0,02^\circ/\text{крок}$
час підрахунку:	30 с/крок
час повороту обертача:	1 с
тип випромінювання:	CuK $\alpha$

Шлях пучка, що падає		Шлях дифрагованого пучка	
програма. щілина розходження:	15 мм	довгий протирозсіювальний щит:	+
щілина Соллера:	0,04 рад	щілина Соллера:	0,04 рад
маска променя:	15 мм	фільтр Ni:	+
протирозсіювальна щілина:	$1^\circ$	детектор:	X'Celerator
клиноподібна перешкода для променя:	+		

Картина рентгенодифракційного аналізу порошку форми В ARN-509 демонструє піки дифракції без присутності гало, які вказують на те, що ця сполука наявна у вигляді кристалічного продукту. Картину XRD форми В ARN-509 показано на Фіг. 1.

Інфрачервона спектроскопія (мікропорушене повне внутрішнє відбиття інфрачервоного спектра (мікро-ATR-IR))

Проби аналізували з використанням відповідного аксесуару для мікро-ATR.

прилад:	спектрометр для інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR) Thermo Nexus 670
кількість сканувань:	32
роздільна здатність:	$1 \text{ cm}^{-1}$
діапазон довжини хвилі:	від 4000 до $400 \text{ cm}^{-1}$
детектор:	датчики для спектроскопії з перетворенням Фур'є (DTGS) з лінзами KBr
розділювач пучка:	Ge на KBr
аксесуар для мікро-ATR:	Harrick Split Pea з кристалом Si

Спектр форми В ARN-509 показано на Фіг. 2.

Диференційна сканувальна калориметрія (DSC)

Сполуку переносили в стандартну алюмінієву кювету TA-Instrument для проби. Кювету для проби закривали відповідною кришкою і реєстрували криву DSC на прилад Q1000 компанії TA-

Instruments для DSC з температурною модуляцією (MTDSC), оснащений охолоджувальним блоком RCS, з використанням наступних параметрів:

початкова температура: 25 °C  
швидкість нагрівання: 10 °C/хв  
кінцева температура: 250 °C

Крива DSC форми В ARN-509 демонструє плавлення препарату за температури 194,9 °C з теплотою плавлення 73 Дж/г. Див. Фіг. 3.

- 5 Приклад 3.1. Приготування твердої дисперсної системи ARN-509:Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG 1:1,5:1,5
- |                           |            |
|---------------------------|------------|
| ARN-509                   | 250,0 мг   |
| Eudragit® L 100-55        | 375,0 мг   |
| HPMCAS LG                 | 375,0 мг   |
| Дихлорметан, <sup>a</sup> | 9500,0 мг  |
| Метанол <sup>a</sup>      | 9500,00 мг |

<sup>a</sup> Видаляється в процесі обробки

(кількості вказані для 1 г SDP (висушеного розпиленням продукту))

- 10 Дихлорметан і метанол переносили до відповідного контейнера й починали помішування. В умовах постійного перемішування до суміші розчинників додавали форму В ARN509 і перемішували до розчинення. До суміші додавали Eudragit® L 100-55 і перемішували. До суміші додавали HPMCAS LG, і повну суміш перемішували протягом ночі. Після повного перемішування інгредієнтів суміш сушили розпиленням з використанням відповідної розпилювальної сушки, наприклад міні-сушки Buchi, за наступних параметрів: швидкість сушіння в діапазоні від 7,3 до 7,5 грама/хвилину, температура на виході в діапазоні від 40 °C до 42 °C і температура конденсатора в діапазоні від -19 °C до -20 °C. Висушений розпиленням продукт (SDP) сушили у відповідній сушці, наприклад лоткової сушці, з використанням вакууму, потоку азоту й за температури сушіння 40 °C.

- 15 Аналогічно способу, описаному в прикладі 3.1, отримували наступні висушені розпиленням продукти:

20 SDP ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:0,75:2,25 (висушені розпиленням із суміші в дихлорметані/метанолі 40/60)

SDP ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:2,25:0,75 (висушені розпиленням із суміші в дихлорметані/метанолі 50/50)

- 25 Приклад 3.2. Приготування таблеток, які містять тверду дисперсну систему ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:1,5:1,5

Висушений розпиленням порошок з прикладу 3.1 (SDP)	240,0 мг
Колоїдний безводний оксид кремнію	9,1 мг
Кроскармелози натрієва сіль	35,0 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	412,4 мг
Магнію стеарат	3,5 мг

(кількості для 1 таблетки)

- 30 SDP, частину (2955/4124) силікатованої мікрокристалічної целюлози, частину (10/13) колоїдного безводного оксиду кремнію й частину (1/2) кроскармелози натрієвої солі просіювали (950 мкм) і перемішували до отримання гомогенної суміші з використанням відповідного блендера. Сухий гранулят виготовляли з використанням відповідної методики пресування. Залишок силікатованої мікрокристалічної целюлози (1169/4124), колоїдного безводного оксиду кремнію (3/13) і кроскармелози натрієвої солі (1/2) просіювали, додавали до сухого гранулята й додатково перемішували з використанням відповідного блендера. Магнію стеарат просіювали, додавали до суміші й додатково перемішували з використанням відповідного блендера. Суміш пресували в таблетки з використанням ексцентрикового преса для виготовлення таблеток.

35 Аналогічно способу, описаному в прикладі 3.2 отримували описані нижче таблетки 3.3 і 3.4.

Таблетка 3.3

SDP ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:0,75:2,25	240,0 мг
--	----------

Колоїдний безводний оксид кремнію	9,1 мг
Кроскармелози натрієва сіль	35,0 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	412,4 мг
Магнію стеарат	3,5 мг

(кількості для 1 таблетки)

Таблетка 3.4

SDP ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:2,25:0,75 240,0 мг

Колоїдний безводний оксид кремнію	9,1 мг
Кроскармелози натрієва сіль	35,0 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	412,4 мг
Магнію стеарат	3,5 мг

(кількості для 1 таблетки)

Приклад 4.1. Приготування твердої дисперсної системи ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:1,5:1,5 за допомогою гарячої екструзії розплаву (HME)

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

(кількості вказані для 1 г продукту HME)

5 HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 і форму В ARN-509 змішували у відповідному резервуарі з використанням відповідного блендера. Гарячу екструзію розплаву здійснювали у відповідному екструдері за максимальної температури 165 °С, швидкості витискання 80 об./хв. Екструдат гарячого розплаву збирали й розмелювали у відповідному подрібнювачі. Розмелений екструдат гарячого розплаву просіювали з використанням відповідного сита.

10 Приклад 4.2. Приготування таблеток, які містять тверду дисперсну систему ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:1,5:1,5

Порошок від HME з прикладу 4.1	240,0 мг
Колоїдний безводний оксид кремнію	9,1 мг
Кроскармелози натрієва сіль	35,0 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	412,4 мг
Магнію стеарат	3,5 мг

(кількості для 1 таблетки)

15 Силікатовану мікрокристалічну целюлозу, кроскармелози натрієву сіль, колоїдний безводний оксид кремнію й екструдат гарячого розплаву просіювали (950 мкм) і перемішували до гомогенної суміші з використанням відповідного блендера. Магнію стеарат просіювали, додавали до суміші й додатково перемішували з використанням відповідного блендера. Суміш пресували в таблетки з використанням ексцентрикового преса для виготовлення таблеток.

Приклад 5.1. Приготування твердої дисперсної системи ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:0,75:2,25 за допомогою гарячої екструзії розплаву (HME)

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

(кількості вказані для 1 г продукту HME)

20 HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 і форму В ARN-509 змішували у відповідному резервуарі з використанням відповідного блендера. Гарячу екструзію розплаву здійснювали у відповідному екструдері за максимальної температури 170 °С, швидкості витискання 80 об./хв. Екструдат гарячого розплаву збирали й розмелювали у відповідному подрібнювачі. Розмелений екструдат гарячого розплаву просіювали з використанням відповідного сита.

Приклад 5.2. Приготування таблеток, які містять тверду дисперсну систему ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:0,75:2,25

Порошок від HME з прикладу 5.1	240,0 мг
Колоїдний безводний оксид кремнію	9,1 мг
Кроскармелози натрієва сіль	35,0 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	412,4 мг
Магнію стеарат	3,5 мг

(кількості для 1 таблетки)

25 Силікатовану мікрокристалічну целюлозу, кроскармелози натрієву сіль, колоїдний безводний оксид кремнію й екструдат гарячого розплаву просіювали (950 мкм) і перемішували до гомогенної суміші з використанням відповідного блендера. Магнію стеарат просіювали, додавали до суміші й додатково перемішували з використанням відповідного блендера. Суміш пресували в таблетки з використанням ексцентрикового преса для виготовлення таблеток.

30

Приклад 6.1. Приготування твердої дисперсної системи ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1:2.25:0.75 за допомогою гарячої екструзії розплаву (HME)

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

(кількості вказані для 1 г продукту НМЕ)

5 HPMCAS LG, EUDRAGIT® L 100-55 і форму В ARN-509 змішували у відповідному резервуарі з використанням відповідного блендера. Гарячу екструзію розплаву здійснювали у відповідному екструдері за максимальної температури 165 °С, швидкості витискання 80 об./хв. Екструдат гарячого розплаву збирали й розмелювали у відповідному подрібнювачі. Розмелений екструдат гарячого розплаву просіювали з використанням відповідного сита.

Приклад 6.2. Приготування таблеток, які містять тверду дисперсну систему ARN-509:EUDRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG:1;2,25;0,75

Порошок від НМЕ з прикладу 6.1	240,0 мг
Колоїдний безводний оксид кремнію	9,1 мг
Кроскармелози натрієва сіль	35,0 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	412,4 мг
Магнію стеарат	3,5 мг
(кількості для 1 таблетки)	

10 Силікатовану мікрокристалічну целюлозу, кроскармелози натрієву сіль, колоїдний безводний оксид кремнію й екструдат гарячого розплаву просіювали (950 мкм) і перемішували до гомогенної суміші з використанням відповідного блендера. Магнію стеарат просіювали, додавали до суміші й додатково перемішували з використанням відповідного блендера. Суміш пресували в таблетки з використанням ексцентрикового преса для виготовлення таблеток.

15      Приклад 7. Дослідження розчинення *in vitro*

### Спосіб розчинення

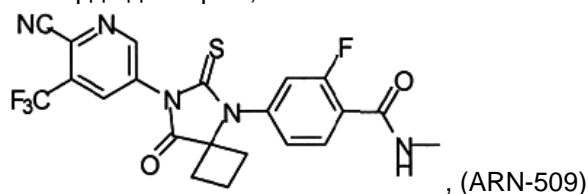
20 Таблетки вносили в 300 мл SGFsp (симульована шлункова рідина без пепсину) на 15 хвилин, перемішували за допомогою приладу з лопатями за швидкості 100 об./хв. (обертів на хвилину), після цього переносили в 900 мл FaSSiF (симульована кишкова рідина в стані натще), перемішували за допомогою приладу з лопатями за швидкості 100 об./хв. % розчиненого препарату ARN-509 вимірювали за допомогою градієнтної зворотнофазової ультрависокоєфективної рідинної хроматографії (УВЕРХ) з УФ-детектуванням за 242 нм.

Доза для кожної посудини становила 120 мг. Використовували таблетки по 60 мг. По дві таблетки на посудину.

Результати (% розчинення залежно від часу (хвилини))											
Час (хвилини)	5	14	20	25	35	45	60	75	105	135	285
Таблетки з прикл. 3.2	4,3	6,9	67,3	73,5	73,6	73,0	71,4	71,7	68,4	66,5	63,7
	4,4	6,9	65,6	69,8	70,5	69,4	68,4	66,9	65,0	63,4	56,9
Таблетки 3.3	4,3	6,2	54,1	64,4	66,6	66,9	66,4	66,9	62,4	64,0	61,7
	4,1	6,4	54,9	62,0	59,8	64,5	59,7	63,3	63,2	61,9	58,8
Таблетки 3.4	4,6	7,1	77,1	77,5	75,9	72,5	69,1	64,2	65,2	61,0	57,1
	4,6	7,2	75,5	77,4	75,3	72,7	66,7	66,4	64,2	59,9	44,2
Таблетки з прикл. 4.2	3,1	4,7	78,4	88,7	86,8	85,7	84,5	73,7	37,6	24,3	19,5
	3,2	4,8	78,3	88,0	83,8	85,9	84,2	62,2	29,0	22,7	18,9
Таблетки з прикл. 5.2	3,5	5,3	61,7	77,9	80,3	80,4	79,0	76,4	75,5	75,0	59,2
	3,3	5,4	66,7	79,0	81,3	79,8	77,5	78,0	74,3	71,8	57,4
Таблетки з прикл. 6.2	2,2	3,4	76,7	85,2	85,1	78,5	49,8	21,4	17,7	17,1	15,7

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

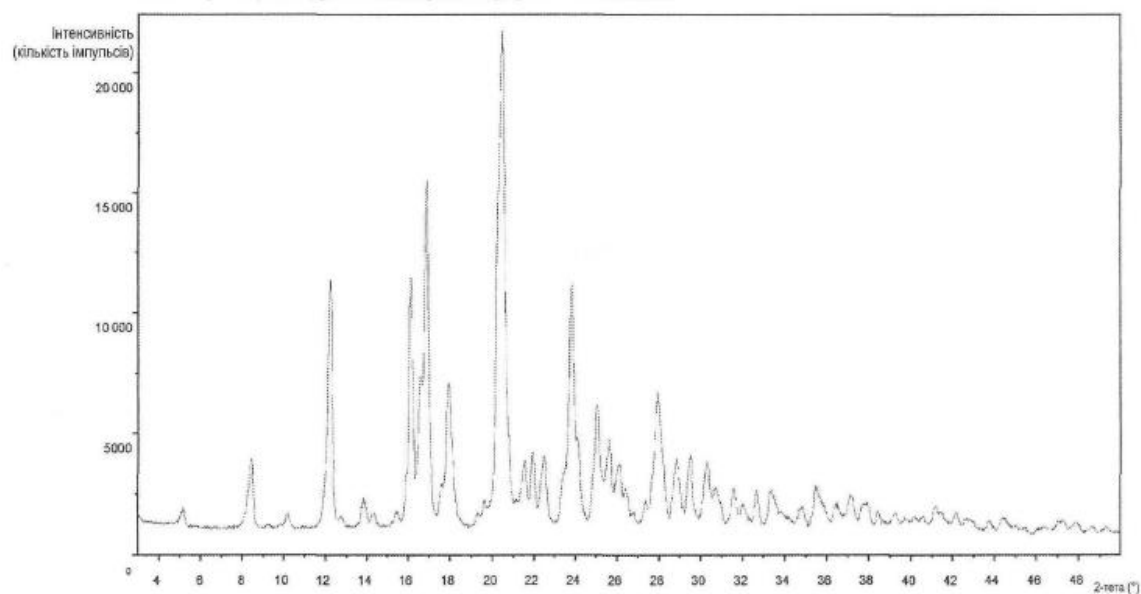
1. Тверда дисперсія, яка включає:



співполімер полі(мет)акрилату і сукцинатацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS).

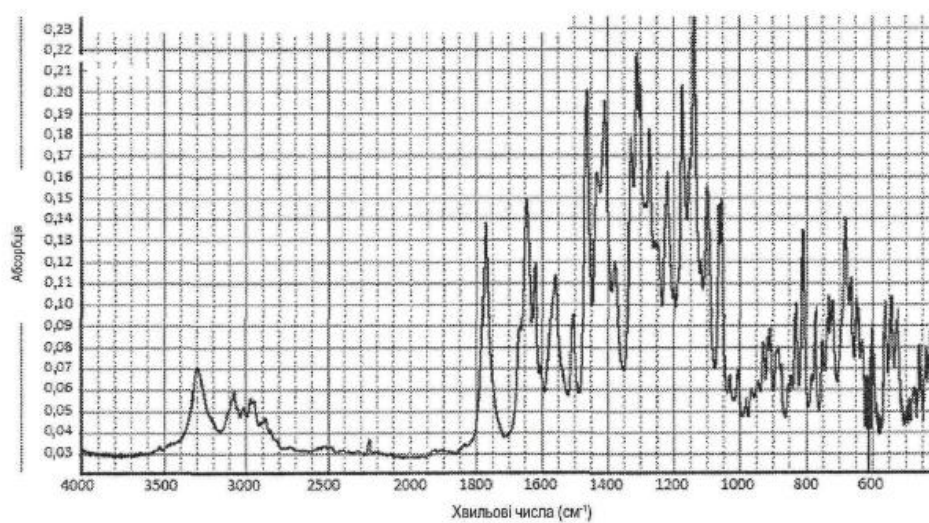
2. Тверда дисперсія за п. 1, причому дисперсія складається з ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату і HPMCAS.
3. Тверда дисперсія за п. 1 або 2, в якій вагове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату і HPMCAS) в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 1:1 до 1:5.
- 5 4. Тверда дисперсія за п. 3, в якій вагове співвідношення ARN-509:(співполімер полі(мет)акрилату і HPMCAS) в твердій дисперсії складає 1:3.
5. Тверда дисперсія за п. 3, в якій вагове співвідношення ARN-509:(полі(мет)акрилат і HPMCAS) в твердій дисперсії складає 1:2.
6. Тверда дисперсія за п. 3, в якій вагове співвідношення ARN-509:(полі(мет)акрилат і HPMCAS) в твердій дисперсії складає 1:1.
- 10 7. Тверда дисперсія за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій вагове співвідношення співполімеру полі(мет)акрилату і HPMCAS в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 5:95 до 95:5.
8. Тверда дисперсія за п. 7, в якій вагове співвідношення співполімеру полі(мет)акрилату і HPMCAS в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 25:75 до 75:25.
- 15 9. Тверда дисперсія за п. 8, в якій вагове співвідношення співполімеру полі(мет)акрилату і HPMCAS в твердій дисперсії складає 50:50.
10. Тверда дисперсія за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій ARN-509 присутній в аморфній формі.
- 20 11. Тверда дисперсія за будь-яким одним з попередніх пунктів, причому дисперсія являє собою твердий розчин.
12. Тверда дисперсія за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій співполімер полі(мет)акрилату являє собою полі(метакрилова кислота-співетилакрилат) 1:1.
13. Тверда дисперсія за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій HPMCAS являє собою HPMCAS гранульований.
- 25 14. Тверда дисперсія за будь-яким одним з попередніх пунктів, яку можна отримати за допомогою розпилювального сушіння.
15. Тверда дисперсія за будь-яким одним з пп. 1-13, яку можна отримати за допомогою екструзії гарячого розплаву.
- 30 16. Частинка, яка складається з твердої дисперсії, визначеної, як вказано в будь-якому одному з попередніх пунктів.
17. Частинка, яка включає тверду дисперсію, визначену, як вказано в будь-якому одному з пп. 1-15.
18. Фармацевтичний склад, який включає фармацевтично прийнятний носій і тверду дисперсію за будь-яким одним з пп. 1-15.
- 35 19. Фармацевтичний склад, який включає фармацевтично прийнятний носій і частинку за п. 16 або 17.
20. Склад за п. 18 або 19, де склад містить 60 мг ARN-509.
21. Склад за п. 18 або 19, де склад містить 120 мг ARN-509.
- 40 22. Склад за п. 18 або 19, де склад містить 240 мг ARN-509.
23. Склад за будь-яким з пп. 18-22, де маса твердої дисперсії складає від 20 до 40 % від загальної маси складу.
24. Склад за будь-яким з пп. 1-23, причому склад являє собою таблетку.
25. Склад за п. 24, який прийнятний для перорального введення.
- 45 26. Спосіб отримання твердої дисперсії за п. 14, який включає стадії змішування ARN-509, співполімеру полі(мет)акрилату і HPMCAS в прийнятному розчиннику і розпилювального сушіння вказаної суміші.
27. Спосіб за п. 26, в якому прийнятний розчинник являє собою суміш дихлорметану і метанолу.
28. Спосіб за п. 27, в якому вагове співвідношення дихлорметану і метанолу в суміші складає 50:50.
- 50 29. Застосування фармацевтичного складу за будь-яким одним з пп. 18-25 для отримання лікарського засобу для лікування раку передміхурової залози.
30. Застосування за п. 29, в якому лікарський засіб призначений для перорального введення.
31. Комбінація фармацевтичного складу за будь-яким з пп. 18-25 і іншого протиракового агента.
- 55 32. Комбінація за п. 31, де іншим протираковим агентом є інгібітор біосинтезу андрогенів.
33. Комбінація за п. 31, де іншим протираковим агентом є ацетат абіратерону.
34. Комбінація за будь-яким з пп. 31-33, яка додатково містить преднізон.

XRD порошку. Дифракційні картини форми В ARN-509.



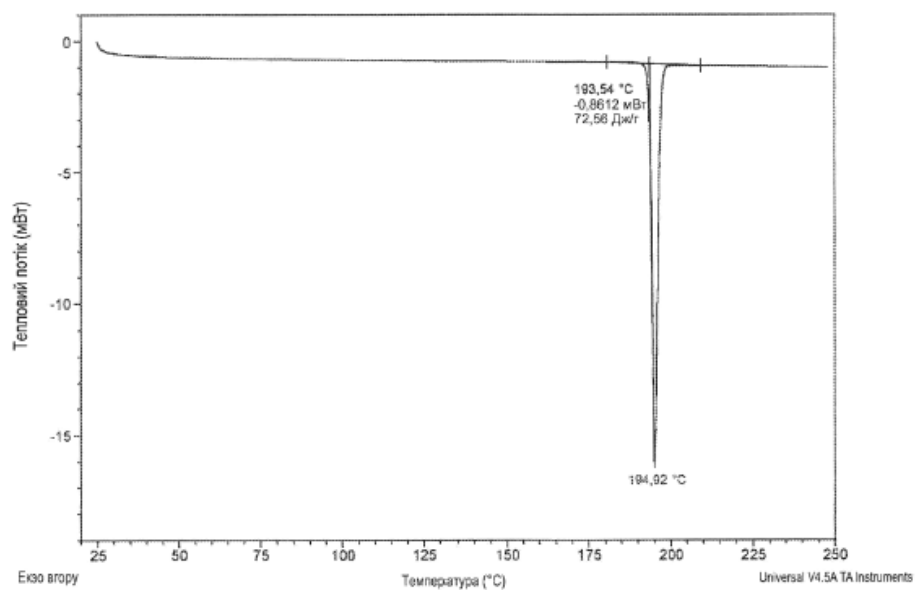
Фіг.1

Інфрачервона спектроскопія (мікро-ATR) форми В ARN-509.



Фіг.2

Диференційна сканувальна калориметрія (DSC) форми В ARN-509.



**Fig.3**