



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031173

(51)^{2006.01} A61K 9/14; A61P 35/04; A61P 35/00; (13) B
A61K 9/20; A61P 13/08

(21) 1-2017-02178

(22) 03/12/2015

(86) PCT/US2015/063667 03/12/2015

(87) WO2016/090101 A1 09/06/2016

(30) 14196591.3 05/12/2014 EP

(45) 25/02/2022 407

(43) 26/02/2018 359A

(73) ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

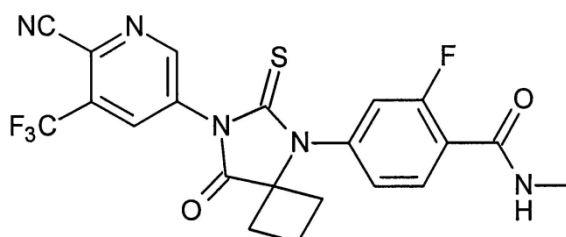
12780 E1 Camino Real, Suite 301, San Diego, California 92130, United States of America

(72) VERRECK, Geert (BE).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỆ PHÂN TÁN RẮN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM KHÁNG UNG THƯ CHỨA HỆ PHÂN TÁN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa ARN-509 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid có công thức:



, có thể được sử dụng cho động vật có vú, cụ thể là con người, đang mắc bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao. Theo một phương án, các dược phẩm này chứa hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và sau đó có thể nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong một dung môi phù hợp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các dược phẩm chứa ARN-509, có thể được sử dụng cho động vật có vú, cụ thể là con người, đang mắc bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

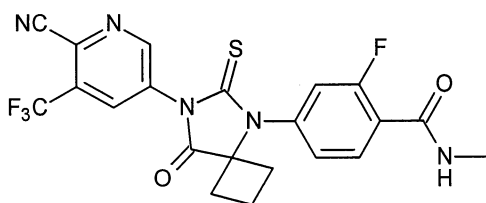
ARN-509 là chất đối kháng đặc hiệu và có hiệu lực của thụ thể androgen (AR). Cơ chế tác động của ARN-509 là đối kháng sự truyền tín hiệu của thụ thể androgen bằng cách ức chế sự chuyển vị nhân AR và sự liên kết của ADN với các yếu tố đáp ứng androgen.

Các tác động của androgen với các thụ thể androgen có liên quan đến một số chứng bệnh hoặc tình trạng, như các bệnh ung thư phụ thuộc androgen, tình trạng nam hóa ở phụ nữ, và bệnh trứng cá, và các bệnh khác. Các hợp chất làm giảm tác động của androgen với các thụ thể androgen và/hoặc hạ thấp nồng độ của các thụ thể androgen có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc tình trạng mà các thụ thể androgen đóng vai trò trong đó.

Các chứng bệnh hoặc tình trạng liên quan đến AR bao gồm, nhưng không giới hạn trong các bệnh như tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, rậm lông, mụn trứng cá, u tuyến và tân sinh tuyến tiền liệt, các tế bào ung thư lành tính hoặc ác tính chứa thụ thể androgen, rậm lông quá mức, tăng tiết bã nhờn, lạc nội mạc tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, rụng tóc do nội tiết tố nam, thiếu năng sinh dục, loãng xương, ức chế sinh tinh, ham muốn tình dục, suy mòn, chán ăn, thiếu hụt androgen do bổ sung cho hoóc-môn nam giảm do liên quan đến tuổi tác, ung thư tuyến tiền liệt, ung

thư vú, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tử cung, chứng bốc hỏa, chứng yếu và teo cơ Kennedy, teo da, mất xương, thiếu máu, xơ vữa động mạch, bệnh tim mạch, mất năng lượng, không khỏe, tiểu đường tít 2, và tích tụ mỡ ở bụng. Với việc AR có vai trò trung tâm trong sự tiến triển và phát triển bệnh ung thư tuyến tiền liệt, có thể sử dụng ARN-509 trong điều trị bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao.

Cấu trúc hóa học của ARN-509 là:



ARN-509 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-*N*-metylbenzamid hiện đang được phát triển lâm sàng dưới dạng dung dịch nền lipid, không chứa nước, sẽ được cho vào các viên nang mềm, mỗi viên chứa 30 mg ARN-509. Liều hàng ngày đang được nghiên cứu là 240 mg/ngày, dùng bằng đường uống (hoặc 8 viên nang mềm). Đã phát hiện ra rằng trong khi sử dụng, các viên nang mềm chứa ARN-509 có hạn dùng chỉ là 6 tháng và cần được bảo quản trong chuỗi bảo quản lạnh.

Theo đó mục đích của sáng chế là đề xuất các dược phẩm, cụ thể là các dược phẩm rắn, cụ thể hơn là các dược phẩm rắn để dùng qua đường uống chứa ARN-509, trong đó các các dược phẩm này có độ ổn định được cải thiện, hạn dùng lâu hơn, tan nhanh hoặc làm giảm bớt gánh nặng về thuốc cho các bệnh nhân, cụ thể là các bệnh nhân ung thư. Các dược phẩm theo sáng chế cung cấp phương tiện làm tăng độ tuân thủ theo chế độ điều trị và hiệu quả điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và sau đó có thể nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong một dung môi phù hợp.

Hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat có thể còn được điều chế với một chất mang được dụng thành một được phẩm, được phẩm này có độ ổn định hoặc hạn dùng được cải thiện. Được phẩm theo sáng chế cung cấp thuốc có khả năng tan nhanh. Với được phẩm theo sáng chế, có thể giảm gánh nặng sử dụng thuốc cho bệnh nhân, cụ thể là bệnh nhân ung thư, và vì thế có thể cải thiện sự tuân thủ liệu pháp điều trị và hiệu quả của liệu pháp điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Mẫu hình XRD của ARN-509 Dạng B.

Hình 2: Phổ IR của ARN-509 Dạng B.

Hình 3: Đường cong DSC của ARN-509 Dạng B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat.

Các chất đồng trùng hợp dẫn xuất từ este của acrylic và axit metacrylic (poly(met)acrylat) được biết đến trong ngành với tên Eudragit®. Eudragit® là tên nhãn hiệu của một loạt các chất đồng trùng hợp nền poly(met)acrylat. Có các loại khác nhau. Theo một phương án của sáng chế, Eudragit® trong các hệ phân tán có ARN-509 là Eudragit® L 100-55 chứa chất đồng trùng hợp anion nền axit metacrylic và etyl acrylat (mã CAS 25212-88-8; Tên hóa học/IUPAC: Poly(axit metacrylic-co-ethyl acrylat) 1:1) (Evonik Industries). Theo một phương án của sáng chế, Eudragit®

trong các hệ phân tán có ARN-509 là Eudragit® E 100 là một chất đồng trùng hợp cation nền dimethylaminoethyl metacrylat, butyl metacrylat, và methyl metacrylat (mã CAS 24938-16-7; Tên hóa học/IUPAC: Poly(butyl metacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl) metacrylat-co-methyl metacrylat) 1:2:1 (Evonik Industries).

Theo một phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55.

Theo một phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và Eudragit® E 100.

Theo một phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn chỉ gồm có ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat.

Theo một phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn chỉ gồm có ARN-509 và Eudragit® L 100-55.

Theo một phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn chỉ gồm có ARN-509 và Eudragit® E 100.

Loại ưu tiên của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong hệ phân tán rắn theo sáng chế là Eudragit® L 100-55.

Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong hệ phân tán rắn được mô tả trong bản mô tả này có tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10, tốt hơn là từ 1:1 đến 1:5, tốt hơn là từ 1:1 đến 1:3 hoặc từ 1:2 đến 1:3. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:3. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:3. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt chỉ bao gồm hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án của sáng chế, hạt bao gồm hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chỉ gồm có hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chỉ gồm có hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và Eudragit® E 100, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chỉ gồm có hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chỉ gồm có hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chỉ gồm có hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn như được mô tả ở phần trên.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn chứa ARN-509 và Eudragit® E 100, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, hạt chứa hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo một phương án của sáng chế, hạt như được mô tả ở trên có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, các hạt như được mô tả ở trên có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55 và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55 và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509 và Eudragit® E 100 và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một

phương án, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100 và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong một dung môi phù hợp. Theo một phương án, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong một dung môi phù hợp. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55 trong một dung môi phù hợp. Theo một phương án, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55 trong một dung môi phù hợp. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509 và Eudragit® E 100 trong một dung môi phù hợp. Theo một phương án, các hạt như được mô tả ở đây có thể thu được, cụ thể là được thu, bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100 trong một dung môi phù hợp. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp

poly(met)acrylat. Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55. Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và Eudragit® E 100. Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3.

Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là 1:2 hoặc 1:3. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả.

Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo phương án của sáng chế, được phẩm chứa chất mang được dụng và các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Theo một phương

án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55. Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và Eudragit® E 100. Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và Eudragit® L 100-55. Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và Eudragit® L 100-55. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® L 100-55 là 1:2 hoặc 1:3. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509 và Eudragit® E 100. Theo phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chất mang dược dụng và các

hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509 và Eudragit® E 100. Theo một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : Eudragit® E 100 là 1:2 hoặc 1:3. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Theo một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả.

Theo phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này không có chất hoạt động bề mặt.

Theo phương án của sáng chế, hạt như được mô tả trong bản mô tả này không có chất hoạt động bề mặt.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này không có chất hoạt động bề mặt.

Theo phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này có ARN-509 là thành phần có dược tính duy nhất.

Theo phương án của sáng chế, hạt như được mô tả trong bản mô tả này có ARN-509 là thành phần có dược tính duy nhất.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có ARN-509 là thành phần có dược tính duy nhất.

Trong các hệ phân tán rắn hoặc các hạt hoặc các dược phẩm như được mô tả, ARN-509 có mặt dưới dạng bazơ hoặc dưới dạng muối cộng dược dụng, như muối cộng của axit dược dụng. Tốt hơn là, ARN-509 có mặt dưới dạng bazơ.

Các muối cộng dược dụng có nghĩa là bao gồm các dạng muối không độc có hoạt tính điều trị bệnh. Các dạng muối cộng của axit có thể thu được bằng cách xử lý dạng bazơ của ARN-509 với một axit phù hợp, như các axit vô cơ, bao gồm nhưng không giới hạn trong, các axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric, axit bromhydric, và các axit tương tự; axit sulfuric; axit nitric; axit phosphoric; axit metaphosphoric và các axit tương tự; các axit hữu cơ, bao gồm nhưng không giới hạn trong các loại sau, axit axetic, axit trifloaxetic, axit trimetylaxetic, axit propanoic, axit hydroxy-axetic,

axit 2-hydroxy-propanoic, axit 2-oxopropanoic, axit glycolic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit 2-hydroxy-1,2,3-propanetri-carboxylic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetaesulfonic, axit benzoic, axit xinamic, axit hydroxinamic, axit benzen-sulfonic, axit 4-metyl-benzen-sulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit xyclohexansulfamic, axit 2-hydroxybenzoic, axit 4-amino-2-hydroxybenzoic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]oct-2-ene-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit tertiary butylaxetic, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphtoic, axit stearic, axit muconic, axit butyric, axit phenylaxetic, axit phenylbutyric, axit valproic, và các axit tương tự.

Ngược lại, các dạng muối đã nêu có thể được chuyển hóa thành dạng bazơ tự do bằng cách xử lý với bazơ phù hợp.

Đồng thời bao gồm các hydrat, các dạng dung môi bổ sung và các hỗn hợp của chúng mà ARN-509 hoặc các muối của nó có khả năng tạo thành. Các ví dụ của các dạng này là các hydrat, các alcolat, v.v, ví dụ etanolat.

Nói chung, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 5000 mg một ngày. Theo một phương án, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành là từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg một ngày. Theo phương án khác, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành là từ khoảng 100 mg đến khoảng 500 mg một ngày. Theo phương án khác, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành là 240 mg một ngày. Liều dùng và tần suất sử dụng chính xác của ARN-509 có thể tùy thuộc vào tình trạng cụ thể được điều trị, độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị, tuổi tác, cân nặng và tình trạng thể chất tổng thể của bệnh nhân cụ thể cũng như loại dược phẩm khác mà người bệnh có thể dùng, như các người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết. Ngoài ra, đã có bằng chứng rằng các liều lượng hàng ngày đã nêu có thể thấp hơn hoặc cao hơn dựa vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào đánh giá của bác sĩ kê đơn ARN-509. Vì thế, các liều dùng đề cập trong bản mô tả này chỉ có ý hướng dẫn và không có ý giới hạn phạm vi hoặc việc sử dụng của sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, liều dùng hàng ngày được trình bày thuận tiện dưới dạng liều đơn hoặc các

liều được chia nhỏ để được sử dụng đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn) hoặc theo khoảng cách sử dụng phù hợp, ví dụ, hai, ba, bốn liều nhỏ hoặc nhiều hơn trong một ngày. Theo một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 4 liều. Theo một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 4 liều được sử dụng đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn). Theo một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 3 liều. Theo một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 3 liều được sử dụng đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn). Theo một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 2 liều. Theo một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 2 liều được sử dụng đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn).

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa 240 mg ARN-509.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa 120 mg ARN-509.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa 60 mg ARN-509.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa 240 mg ARN-509. Dược phẩm được sử dụng một lần một ngày.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa 120 mg ARN-509. Hai dược phẩm này được sử dụng hàng ngày, tốt hơn là đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn).

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa 60 mg ARN-509. Bốn dược phẩm này được sử dụng hàng ngày, tốt hơn là đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn).

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất kháng ung thư khác, cụ thể với thuốc kháng ung thư tuyến tiền liệt khác, cụ thể hơn với chất ức chế sinh tổng hợp androgen ức chế 17 α -hydroxylaza/C17,20-lyaza (CYP17), cụ thể là abiraterone axetat. Dược phẩm theo sáng chế còn có thể được kết hợp với prednison.

Do đó, sáng chế cũng đề cập tới hỗn hợp của dược phẩm của sáng chế và chất kháng ung thư khác, cụ thể là thuốc kháng ung thư tuyến tiền liệt khác, cụ thể hơn là chất ức chế sinh tổng hợp androgen ức chế 17 α -hydroxylaza/C17,20-lyaza (CYP17), cụ thể là abiraterone axetat.

Hỗn hợp này có thể còn bao gồm prednison.

Thuật ngữ “hệ phân tán rắn” có nghĩa là một hệ ở trạng thái rắn (ngược với trạng thái lỏng hoặc khí) chứa ít nhất hai thành phần, trong đó một thành phần được phân tán gần như là đồng đều trên toàn bộ thành phần kia hoặc các thành phần khác. Khi hệ phân tán chứa các thành phần đã nêu là hệ đồng nhất về mặt hóa học và vật lý hoặc đồng tính toàn bộ hoặc bao gồm một pha dưới dạng nhiệt động học, hệ phân tán rắn đó sẽ được gọi là “dung dịch rắn” trong bản mô tả này. Các dung dịch rắn là các hệ vật lý được ưu tiên bởi các thành phần của chúng thường có sẵn sinh khả dụng đối với các cơ quan cơ thể cần điều trị. Ưu điểm này có thể được giải thích bởi các dung dịch rắn có thể dễ dàng tạo thành các dung dịch lỏng khi được cho tiếp xúc với một môi trường lỏng như dịch vị. Sự dễ dàng hòa tan có thể có nguyên nhân ít nhất một phần từ thực tế là năng lượng yêu cầu để hòa tan các thành phần từ dung dịch rắn là nhỏ hơn năng lượng yêu cầu để hòa tan các thành phần từ pha rắn tinh thể hoặc pha rắn vi tinh thể.

Thuật ngữ “hệ phân tán rắn” cũng bao gồm các hệ phân tán ít đồng tính toàn diện hơn so với các dung dịch rắn. Các hệ phân tán này không đồng nhất về mặt hóa học và vật lý hoặc bao gồm nhiều hơn một pha. Ví dụ, thuật ngữ “hệ phân tán rắn” cũng liên quan đến một hệ ở trạng thái rắn chứa ít nhất hai thành phần (a) và (b) và có các miền hoặc vùng nhỏ trong đó (a) vô định hình, vi tinh thể hoặc tinh thể hoặc (b) vô định hình, vi tinh thể hoặc tinh thể hoặc cả hai, được phân tán gần như là đồng đều trong pha kia chứa (b) hoặc (a), hoặc dung dịch rắn chứa (a) và (b). Các miền đã nêu là các vùng được đánh dấu rõ ràng theo một số tính chất vật lý, có kích cỡ nhỏ so với kích cỡ của toàn hệ thống, và được phân bố đồng đều và ngẫu nhiên trong toàn hệ thống.

Các hệ phân tán ưu tiên là các hệ phân tán rắn hoặc các hạt như được mô tả trong bản mô tả này trong đó ARN-509 ở pha phi tinh thể do về bản chất chúng có

tốc độ hòa tan nhanh hơn các loại mà trong đó một phần hoặc tất cả ARN-509 ở dạng vi tinh thể hoặc tinh thể.

Hoặc, các hệ phân tán rắn có thể có dạng hệ phân tán trong đó ARN-509 vô định hình hoặc vi tinh thể hoặc chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat vô định hình hoặc vi tinh thể được phân tán gần như là đồng đều trong dung dịch rắn chứa ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat.

Theo một phương án của sáng chế, ARN-509 có mặt trong các hệ phân tán rắn như đã được mô tả dưới dạng vô định hình.

Theo một phương án của sáng chế, hệ phân tán rắn như đã được mô tả là một dung dịch rắn.

Có nhiều kỹ thuật khác nhau điều chế các hệ phân tán rắn theo sáng chế bao gồm ép đùn chảy (ví dụ ép đùn nóng chảy), sấy phun và cô quay dung dịch, cụ thể ép đùn nóng chảy và sấy phun là các phương pháp được ưu tiên.

Có thể điều chế các hạt theo sáng chế bằng cách trước tiên điều chế hệ phân tán rắn chứa các thành phần, và sau đó tùy chọn tán hoặc nghiền hệ phân tán này.

Quy trình ép đùn nóng chảy bao gồm các bước sau:

- a) bước trộn ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat,
- b) tùy chọn bước trộn các chất phụ gia với hỗn hợp vừa thu được,
- c) bước gia nhiệt hỗn hợp vừa thu được cho đến khi thu được một vật liệu nóng chảy đồng tính,
- d) bước ép vật liệu nóng chảy vừa thu được qua một hoặc nhiều đầu phun; và
- e) bước làm mát vật liệu nóng chảy cho đến khi nó hóa rắn.

Thuật ngữ “vật liệu nóng chảy” và “nóng chảy” không chỉ có nghĩa chỉ sự biến đổi từ trạng thái rắn sang trạng thái lỏng, mà cũng có thể chỉ sự chuyển hóa sang trạng thái thủy tinh hoặc trạng thái cao su, và trong đó một thành phần của hỗn hợp có thể được nhúng gần như là đồng nhất vào thành phần kia. Trong các trường hợp cụ thể, một

thành phần sẽ nóng chảy và (các) thành phần kia sẽ hòa tan vào vật liệu nóng chảy để tạo thành một dung dịch, dung dịch này sau khi được làm mát có thể tạo thành dung dịch rắn có các tính chất hòa tan hữu ích.

Một thông số quan trọng của kỹ thuật ép đùn nóng chảy là nhiệt độ vận hành của máy ép đùn nóng chảy. Đối với quy trình ép đùn nóng chảy của sáng chế, nhiệt độ vận hành tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 160°C đến khoảng 190 °C, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ khoảng 160°C đến 175 °C. Giới hạn nhiệt độ dưới được xác định bằng điểm mà tại đó ARN-509 vẫn đang nóng chảy trong khi ép đùn với một số các điều kiện ép đùn đã cho. Khi ARN-509 nóng chảy chưa hoàn toàn, chất ép ra có thể không cung cấp tính sinh khả dụng mong muốn. Khi độ nhớt của hỗn hợp quá cao, quy trình ép đùn nóng chảy sẽ trở nên khó khăn. Ở nhiệt độ cao hơn, các thành phần có thể bị phân hủy đến một mức không thể chấp nhận. Người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ biết được khoảng nhiệt độ phù hợp nhất được sử dụng.

Lưu tốc cũng là một yếu tố quan trọng bởi vì các thành phần có thể bắt đầu phân hủy khi chúng tiếp xúc quá lâu với yếu tố gia nhiệt.

Sẽ rất tốt khi người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có khả năng tối ưu hóa các thông số của quy trình ép đùn nóng chảy trong phạm vi đã cho ở trên. Nhiệt độ làm việc cũng sẽ được xác định theo loại máy ép đùn hoặc loại cấu hình bên trong máy ép đùn được sử dụng. Có thể cung cấp hầu hết năng lượng cần để nấu chảy, trộn và hòa tan các thành phần trong máy ép đùn từ các yếu tố gia nhiệt. Tuy nhiên, sự ma sát của vật liệu bên trong máy ép đùn cũng có thể cung cấp một lượng năng lượng đáng kể cho hỗn hợp và hỗ trợ sự hình thành vật liệu nóng chảy đồng tính từ các thành phần.

Người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ biết được máy ép đùn nào là phù hợp nhất để điều chế được phẩm theo sáng chế, chẳng hạn, ví dụ, máy ép đùn vít đơn, máy ép đùn vít kép hoặc máy ép đùn đa trục vít.

Kỹ thuật sấy phun hỗn hợp các thành phần trong dung môi phù hợp cũng tạo ra hệ phân tán rắn chứa các thành phần đã nêu hoặc các hạt chứa hoặc bao gồm hệ phân

tán rã chứa các thành phần đã nêu, và có thể là một cách hữu ích để thay thế cho quy trình ép đùn nóng chảy, cụ thể trong các trường hợp trong đó chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat không đủ ổn định để chịu được các điều kiện ép đùn và trong đó dung môi còn lại có thể được loại bỏ một cách hiệu quả ra khỏi hệ phân tán rã. Phương pháp điều chế khả thi khác bao gồm bước điều chế hỗn hợp các thành phần trong dung môi phù hợp, bước đổ hỗn hợp này lên một bề mặt rộng để có thể tạo một màng mỏng, và bước làm bay hơi dung môi từ đó.

Các dung môi phù hợp cho kỹ thuật sấy phun có thể là dung môi hữu cơ bất kỳ trong đó ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat cụ thể là Eudragit® L 100-55 hoặc Eudragit® E 100, có thể hòa trộn được. Theo một phương án của sáng chế, điểm sôi của dung môi thấp hơn T_g (nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh) của hệ phân tán rã. Ngoài ra, dung môi phải có độ tính tương đối thấp và phải bị loại bỏ ra khỏi hệ phân tán đến mức có thể chấp nhận được theo hướng dẫn của Ủy ban quốc tế về Hải hòa hóa (The International Committee on Harmonization, ICH). Việc loại bỏ dung môi đến mức này có thể yêu cầu thực hiện một bước nữa sau khi sấy ví dụ như bước sấy khay, sau quy trình sấy phun. Các dung môi bao gồm các loại rượu như metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, và butanol, cụ thể là metanol; các keton như axeton, metyl etyl keton và metyl iso-butyl keton; các este như etyl axetat và propylaxetat; và các dung môi khác nhau khác như axetonitril, diclometan, toluen, và 1,1,1-tricloetan. Các dung môi nặng như dimetyl axetamit hoặc dimetylsulfoxit cũng có thể được sử dụng. Theo một phương án của sáng chế, dung môi phù hợp cho kỹ thuật sấy phun là hỗn hợp các dung môi. Theo một phương án của sáng chế, dung môi dùng cho kỹ thuật sấy phun là hỗn hợp bao gồm rượu và axeton, cụ thể là hỗn hợp của metanol và axeton, cụ thể hơn là hỗn hợp của metanol và axeton với tỷ lệ 1:9 (trọng lượng:trọng lượng). Theo một phương án của sáng chế, dung môi dùng cho kỹ thuật sấy phun là hỗn hợp bao gồm rượu và diclometan, cụ thể là hỗn hợp của metanol và diclometan, cụ thể hơn là hỗn hợp của metanol và diclometan với tỷ lệ 5:5 (trọng lượng : trọng lượng) hoặc 6:4 (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là 5:5 (trọng lượng : trọng lượng).

Các hạt như được mô tả trong bản mô tả này có d^{50} bằng khoảng 1500 μm , bằng khoảng 1000 μm , bằng khoảng 500 μm , bằng khoảng 400 μm , bằng khoảng 250 μm , bằng khoảng 200 μm , bằng khoảng 150 μm , bằng khoảng 125 μm , bằng

khoảng 100 μm , bằng khoảng 70 μm , bằng khoảng 65 μm , bằng khoảng 60 μm , bằng khoảng 55 μm , bằng khoảng 50 μm , bằng khoảng 45 μm , bằng khoảng 40 μm , bằng khoảng 35 μm , bằng khoảng 30 μm , bằng khoảng 25 μm , hoặc bằng khoảng 20 μm . Các hạt thu được bằng kỹ thuật sấy phun tốt hơn là có giá trị d^{50} nằm trong khoảng từ khoảng 20 μm đến khoảng 100 μm , cụ thể giá trị d^{50} nằm trong khoảng từ khoảng 20 μm đến khoảng 70 μm , cụ thể hơn giá trị d^{50} bằng khoảng 20 μm , bằng khoảng 25 μm , bằng khoảng 30 μm , bằng khoảng 35 μm , bằng khoảng 40 μm , bằng khoảng 45 μm , bằng khoảng 50 μm , bằng khoảng 55 μm , bằng khoảng 60 μm , bằng khoảng 65 μm , hoặc bằng khoảng 70 μm .

Trong bản mô tả này, thuật ngữ d^{50} được hiểu theo nghĩa thông thường của nó như người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết và có thể được đo bằng các kỹ thuật đo kích cỡ hạt đã biết, ví dụ như, cất phân đoạn dòng trường sa lắng (sedimentation field flow fractionation), phổ tương quan photon (photon correlation spectroscopy), nhiễu xạ laze (laser diffraction) hoặc ly tâm đĩa (disk centrifugation). Trong bản mô tả này, d^{50} có thể liên quan đến sự phân bố thể tích hạt. Trong trường hợp này, “ d^{50} bằng 50 μm ” có nghĩa là ít nhất 50% thể tích tổng của các hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn 50 μm . Áp dụng tương tự cho các kích cỡ hạt khác được đề cập. Tương tự, cỡ hạt d^{50} có thể liên quan đến sự phân bố trọng lượng hạt. Trong trường hợp này, “ d^{50} bằng 50 μm ” có nghĩa là ít nhất 50% trọng lượng tổng của các hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn 50 μm . Áp dụng tương tự cho các kích cỡ hạt khác được đề cập. Thông thường, các kết quả phân bố thể tích và trọng lượng về kích cỡ hạt trung bình sẽ bằng nhau hoặc gần bằng nhau.

Kích cỡ hạt có thể là yếu tố quan trọng xác định tốc độ đóng viên, cụ thể là tính chảy và từ đó xác định khả năng sản xuất dạng bào chế hoặc dược phẩm cụ thể trên quy mô lớn, và chất lượng của sản phẩm hoàn thiện. Ví dụ, đối với các viên nang, kích cỡ hạt có thể nằm trong phạm vi tốt hơn là từ khoảng 100 đến khoảng 1500 μm (d^{50}); đối với dạng viên nén, kích cỡ hạt có thể nằm trong phạm vi tốt hơn là nhỏ hơn 250 μm , tốt hơn nữa là nhỏ hơn 100 μm (d^{50}). Các hạt quá nhỏ (< 10-20 μm) thường gây dính khi đột dập các viên nén và gây các vấn đề về khả năng sản xuất.

Các hạt hoặc hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược được dụng, ví dụ như, chất dẻo hóa, chất tạo hương vị, chất nhuộm màu, chất bảo quản, v.v. Cụ thể trong trường hợp điều chế bằng phương pháp ép đùn nóng chảy, các tá dược này không được nhạy nhiệt, nói cách khác, chúng không được biểu hiện sự phân giải hoặc phân hủy ở bất kỳ nhiệt độ làm việc nào của máy ép đùn nóng chảy.

Các chất dẻo hóa phù hợp được sử dụng trong dược phẩm và bao gồm các rượu đa chức có trọng lượng phân tử thấp như etylen glycol, propylen glycol, 1,2 butylen glycol, 2,3-butylen glycol, styren glycol; các polyetylen glycol như dietylen glycol, trietylen glycol, tetraetylen glycol; các polyetylen glycol khác có trọng lượng phân tử thấp hơn 1.000 g/mol; các polypropylen glycol có trọng lượng phân tử thấp hơn 200 g/mol; các ete glycol như ete monopropylen glycol monoisopropyl; ete propylen glycol monoetyl; ete dietylen glycol monoetyl; các chất dẻo hóa loại este như trietyl xitrat, sorbitol lactat, etyl lactat, butyl lactat, etyl glycolat, allyl glycollate; và các amin như monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, monoisopropanolamin; trietylentetramin, 2-amino-2-metyl-1,3-propandioliol và v.v. Trong đó, các polyetylen glycol có trọng lượng phân tử thấp, etylen glycol, các polypropylen glycol có trọng lượng phân tử thấp và cụ thể là propylen glycol được ưu tiên.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt hoặc các hệ phân tán rắn như đã được mô tả không chứa chất dẻo hóa.

Các hệ phân tán rắn hoặc các hạt theo sáng chế có thể được bào chế thành các dược phẩm chứa một lượng điều trị hữu hiệu ARN-509. Mặc dù, trước hết, dược phẩm bào chế được dự kiến là để dùng đường uống như các viên nén hoặc viên nang, các hệ phân tán rắn hoặc các hạt theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để bào chế các dược phẩm, ví dụ, dùng để đặt hậu môn. Các dược phẩm ưu tiên là các loại phù hợp để dùng đường uống có hình dạng viên nén. Chúng có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật đóng viên thông thường với các thành phần hoặc tá dược thông thường (chất mang dược dụng) và bằng các máy đóng viên thông thường. Để khiến cho động vật có vú nuốt dược phẩm này một cách dễ dàng, tốt hơn là làm cho các dược phẩm, cụ thể là các viên nén, có hình dạng phù hợp. Lớp vỏ phim của viên nén còn có thể khiến cho nó được nuốt dễ dàng hơn.

Các dược phẩm theo sáng chế, cụ thể là các viên nén, có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược thông thường (chất mang dược dụng) như các chất rã, chất pha loãng, chất độn, chất liên kết, chất đệm, chất bôi trơn, chất chảy, chất làm đặc, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, và màu sắc. Một số tá dược có thể dùng cho nhiều mục đích. Tốt hơn là, các dược phẩm theo sáng chế bao gồm chất rã, chất pha loãng hoặc chất độn, chất bôi trơn và chất chảy.

Các chất rã phù hợp là các chất có hệ số giãn nở lớn. Các ví dụ về chúng là các polyme liên kết ngang ưa nước, không tan hoặc ít tan trong nước như crospovidon (polyvinylpyrrolidon liên kết ngang) và natri croscarmellose (natri carboxymethylxeluloza liên kết ngang). Lượng chất rã trong các viên nén của sáng chế thông thường có thể nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 15% (w/w) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến 7%, cụ thể bằng khoảng 5% (w/w). Bởi vì bản chất của chất rã là tạo ra các dược phẩm có tác dụng kéo dài khi sử dụng theo trọng lượng lớn, tốt hơn là pha loãng chúng với một chất trợ gọi là chất pha loãng hoặc chất độn.

Có thể sử dụng nhiều chất khác nhau làm chất pha loãng hoặc chất độn. Các ví dụ là lactoza monohydrat, lactoza khan, sucroza, đextroza, mannitol, sorbitol, tinh bột, xenluloza (ví dụ, xenluloza vi tinh thể (Avicel™), xenluloza vi tinh thể silic hóa), điaxit canxi phosphat khan hoặc dihydrat hóa, và các chất khác đã biết trong ngành, và các hỗn hợp của chúng (ví dụ, hỗn hợp lactoza monohydrat được sấy phun (75%) với xenluloza vi tinh thể (25%) đã có bán trên thị trường với tên thương mại là Microcelac™). Ưu tiên là xenluloza vi tinh thể và xenluloza vi tinh thể silic hóa. Lượng phù hợp chất pha loãng hoặc chất độn trong các viên nén có thể nằm trong khoảng từ khoảng 20% đến khoảng 70% (w/w) và tốt hơn là nằm trong các khoảng từ khoảng 55% đến khoảng 60% (w/w).

Có thể sử dụng các chất bôi trơn và chất chảy trong sản xuất một số dạng bào chế nhất định, và sẽ thường được sử dụng khi sản xuất các viên nén. Các ví dụ về các chất bôi trơn và chất chảy là các loại dầu thực vật hydro hóa, ví dụ dầu hạt bông hydro hóa, magie stearat, axit stearic, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, silic oxit keo, hoạt thạch silic oxit keo khan, các hỗn hợp của chúng, và các chất khác đã biết trong ngành. Các chất bôi trơn ưa thích là là magie stearat, và các hỗn hợp của magie

stearat với silic oxit keo. Chất bôi trơn ưu tiên là magie stearat. Chất chảy ưu tiên là silic oxit keo khan.

Nhìn chung các chất chảy chiếm 0,2 đến 7,0% tổng trọng lượng viên nén, cụ thể là 0,5 đến 1,5%, cụ thể hơn là 1 đến 1,5% (w/w).

Nhìn chung các chất bôi trơn chiếm 0,2 đến 7,0% tổng trọng lượng viên nén, cụ thể là 0,2 đến 1%, cụ thể hơn là 0,5 đến 1% (w/w).

Các tá dược khác như các chất tạo màu và các chất màu cũng có thể được thêm vào các dược phẩm theo sáng chế. Các chất tạo màu và các chất màu bao gồm titan đioxit và các chất nhuộm dùng trong thực phẩm. Chất tạo màu là một thành phần tùy chọn trong dược phẩm theo sáng chế, nhưng khi được sử dụng, chất tạo màu có thể có mặt với lượng tối đa là 3,5% tổng trọng lượng viên nén.

Các hương vị là một thành phần tùy chọn trong dược phẩm và có thể được chọn từ các loại dầu hương vị tổng hợp và các hợp chất thơm hoặc dầu thiên nhiên tạo hương vị, chiết xuất từ lá, hoa, quả thực vật, v.v. và các kết hợp của chúng. Có thể kể ra dầu quế, dầu lộc đề, dầu bạc hà cay, dầu nguyệt quế, dầu hồi, dầu bạch đàn, dầu hương thảo. Các hương vị có thể được dùng là dầu vani, dầu cây họ cam quýt bao gồm chanh vỏ vàng, cam, nho, chanh vỏ xanh và bưởi, và tinh dầu hoa quả, bao gồm táo, chuối, lê, đào, dâu tây, mâm xôi, anh đào, mận, dứa, mơ và v.v. Lượng hương vị có thể tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm hiệu quả cảm quan mong muốn. Thông thường hương vị sẽ có mặt với lượng từ khoảng 0% đến khoảng 3% (w/w).

Như đã biết, các hỗn hợp viên nén có thể có dạng hạt khô hoặc dạng hạt ướt trước khi đóng viên. Bản thân quy trình đóng viên cũng có tiêu chuẩn và có thể được thực hiện bằng cách tạo viên nén từ hỗn hợp các thành phần mong muốn thành hình dạng phù hợp bằng máy ép viên thông thường.

Các viên nén của sáng chế có thể còn được bao phim, ví dụ, để tăng hương vị, để dễ nuốt và để có vẻ ngoài đẹp. Được biết có nhiều vật liệu bao phim polyme phù hợp trong ngành. Một vật liệu bao phim được ưu tiên là Opadry II 85F210036 Green. Các polyme tạo phim phù hợp khác cũng có thể được sử dụng, bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), cụ thể là HPMC

2910 5 mPa.s, và các chất đồng trùng hợp acrylat-metacrylat. Bên cạnh polyme tạo phim, vỏ bao phim có thể còn bao gồm chất dẻo hóa (ví dụ propylen glycol) và tùy chọn một chất màu (ví dụ, titan đioxit). Huyền phù bao phim cũng có thể chứa hoạt thạch làm chất chống dính. Trong các viên nén theo sáng chế, vỏ bao phim có trọng lượng tốt hơn là chiếm nhiều nhất là khoảng 3% trong tổng trọng lượng viên nén.

Các dược phẩm ưu tiên là các dược phẩm trong đó trọng lượng của các hạt hoặc các hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 20 đến 40%, cụ thể từ 30 đến 40% tổng trọng lượng dược phẩm.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước trộn ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và bước ép đùn hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 160°C đến khoảng 190°C.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hạt như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước trộn ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat, bước ép đùn hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 160°C đến khoảng 190°C, và bước nghiền chất ép được, và tùy chọn bước rây các hạt.

Các máy ép đùn phù hợp có thể được sử dụng là máy ép đùn mini Haake, máy ép đùn Leistritz 18 mm, và máy ép đùn Leistritz 27 mm.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hạt hoặc các hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước trộn ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong dung môi phù hợp và bước sấy phun hỗn hợp này. Theo một phương án, dung môi phù hợp là hỗn hợp của diclometan và metanol. Theo một phương án, dung môi phù hợp là hỗn hợp của diclometan và metanol trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của diclometan với metanol trong hỗn hợp là 4: 6 hoặc 5:5, tốt hơn là 5:5.

Dạng tinh thể ưu tiên của ARN-509 để điều chế các hệ phân tán rắn hoặc các hạt như được mô tả là Dạng B, là dạng tinh thể khan (xem sau đây trong bản mô tả này và đồng thời tham khảo tại WO2013/184681, tài liệu này cũng được kết hợp vào bản mô tả này bằng viện dẫn).

Đối tượng khác theo sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm như được mô tả trong tài liệu này, cụ thể dưới dạng viên nén hay viên nang, đặc trưng bởi bước pha trộn một lượng điều trị hữu hiệu hệ phân tán rắn hoặc các hạt như được mô tả, với một chất mang được dụng và bước ép nén hỗn hợp này thành các viên nén hoặc bước cho hỗn hợp này vào các viên nang.

Sáng chế này còn đề cập đến hệ phân tán rắn hoặc các hạt như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng để bào chế các được phẩm được sử dụng, cụ thể sử dụng theo đường uống, cho động vật có vú, cụ thể là con người, đang mắc bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao.

Sáng chế này còn đề cập đến hệ phân tán rắn hoặc các hạt như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong việc dùng, cụ thể dùng theo đường uống, cho động vật có vú, cụ thể là con người, đang mắc bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao, ở động vật có vú, cụ thể là con người, phương pháp bao gồm bước cho động vật có vú, cụ thể là con người, sử dụng, cụ thể bằng

đường uống, một lượng kháng ung thư hữu hiệu của dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm như đã được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao. Hoặc, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm như đã được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến thụ thể androgen (AR), cụ thể là bệnh ung thư, cụ thể hơn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hoóc-môn tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn nguy cơ cao.

Sáng chế còn đề cập đến gói dược phẩm phù hợp để bán hàng bao gồm một dụng cụ chứa, dược phẩm như đã được mô tả trong bản mô tả này, và tài liệu liên quan đến gói đã nêu.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng đi kèm với một giá trị số được hiểu theo ý nghĩa thông thường của nó trong ngữ cảnh của giá trị số. Khi cần, từ “khoảng” có thể được thay thế bằng giá trị số $\pm 10\%$, hoặc $\pm 5\%$, hoặc $\pm 2\%$, hoặc $\pm 1\%$.

Tất cả các tài liệu được nêu trong bản mô tả này đều được kết hợp đầy đủ vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây nhằm mục đích minh họa cho sáng chế.

Ví dụ 1: Các dạng ARN-509

Để điều chế các dạng (tinh thể) khác nhau của ARN-509, vui lòng tham khảo WO2013/184681. Có thể sử dụng các dạng (tinh thể hoặc vô định hình) khác nhau của ARN-509 để điều chế các hệ phân tán rắn, các hạt hoặc các dược phẩm theo sáng chế.

Dạng ưu tiên của ARN-509 để sử dụng trong điều chế các hệ phân tán rắn, các hạt hoặc các dược phẩm theo sáng chế là ARN-509 Dạng B, là dạng tinh thể khan. Nó được điều chế bằng cách huyền phù hóa ARN-509 Dạng A (tham khảo WO2013/184681, bao gồm dữ liệu nhiễu xạ) trong nước USP và gia nhiệt huyền phù đặc đến 55 ± 5 °C, giữ ở nhiệt độ này trong ít nhất 24 giờ, sau đó làm lạnh huyền phù đặc đến 25 ± 5 °C. Huyền phù đặc tạo thành được lọc, và bánh ướt được rửa một lần với nước USP. Bánh ướt được lấy ra từ thiết bị lọc và được sấy khô trong chân không để tạo ARN-509 Dạng B. Tham khảo Ví dụ 2 dưới đây.

Độ tan của Dạng A: 0,01 mg/ml trong nước.

Độ tan của Dạng B: 0,004 mg/ml trong nước.

Ví dụ 2: Biểu hiện đặc trưng của ARN-509 Dạng B

XRD bột

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thực hiện trên nhiễu xạ kế PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Thiết bị được trang bị với ống tia X Cu LFF.

Hợp chất được trải trên giá đựng mẫu nền bằng không (zero background).

Các thông số thiết bị đo

điện áp máy phát điện:	45 kV
cường độ dòng điện máy phát điện:	40 mA
hình học:	Bragg-Brentano
giai đoạn:	giai đoạn thiết bị quay

Các điều kiện đo

chế độ quét:	liên tục
khoảng quét:	3 đến $50^\circ 2\theta$
cỡ bước:	$0,02^\circ$ /bước
thời gian đếm:	30 giây/bước

thời gian xoay vòng thiết bị quay: 1 giây
loại bức xạ: CuK α

<i>Đường chùm tia tới</i>		<i>Đường chùm tia nhiễu xạ</i>	
khe phân kỳ có thể lập trình:	15 mm	trường chống tán xạ dài:	+
Khe Soller:	0,04 rad	Khe Soller:	0,04 rad
mặt nạ che chùm tia	15 mm	Bộ lọc Ni:	+
khe chống tán xạ	1°	đầu dò:	X'Celerator
lưỡi của chùm tia:	+		

Mẫu hình nhiễu xạ bột tia X của ARN-509 Dạng B cho thấy các đỉnh nhiễu xạ không có halo, biểu thị rằng hợp chất này có mặt dưới dạng sản phẩm tinh thể. Hình XRD của ARN-509 Dạng B được thể hiện trên Hình 1.

Phổ hồng ngoại (Micro ATR-IR)

Các mẫu được phân tích bằng phụ kiện microATR phù hợp.

dụng cụ:	Phổ kế Thermo Nexus 670 FTIR
số lần quét:	32
độ phân giải:	1 cm ⁻¹
khoảng bước sóng:	4000 đến 400 cm ⁻¹
đầu dò:	DTGS với các cửa sổ KBr
thiết bị tách chùm tia:	Ge trên KBr
phụ kiện micro ATR:	Harrick Split Pea với tinh thể Si

Phổ của ARN-509 Dạng B được thể hiện trên Hình 2.

Phân tích nhiệt quét vi sai (Differential scanning calorimetry, DSC)

Hợp chất được chuyển đến khay mẫu của dụng cụ TA nhôm tiêu chuẩn. Khay mẫu được đặt bằng nắp phù hợp và đường cong DSC được ghi lại trên các dụng cụ TA Q1000 MTDSC được trang bị thiết bị làm mát RCS, sử dụng các thông số sau:

nhiệt độ ban đầu:	25 °C
tốc độ gia nhiệt:	10 °C/phút
nhiệt độ cuối:	250 °C

Đường cong DSC của ARN-509 Dạng B biểu thị sự nóng chảy của sản phẩm ở 194,9°C với nhiệt nóng chảy bằng 73 J/g. Xem Hình 3.

Ví dụ 3.1: Điều chế hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: Eudragit® L 100-55 là 1:2

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanol	1900,00 mg
Axeton ^a	17100,00 mg

^a Bị loại bỏ trong quá trình điều chế

(Lượng báo cáo là cho 1 g SDP (sản phẩm được sấy phun))

Axeton và metanol được đưa vào một dụng cụ chứa phù hợp, và Eudragit® L 100-55 và ARN-509 Dạng B được thêm vào. Sau khi trộn các thành phần bằng một máy trộn phù hợp, hỗn hợp được sấy phun bằng một máy sấy phun phù hợp, ví dụ máy sấy phun mini Buchi với các thông số sau đây: tốc độ phun nằm trong khoảng từ 6,4 – 6,7 gram/phút, nhiệt độ đầu ra nằm trong khoảng từ 49°C – 50°C và nhiệt độ thiết bị ngưng nằm trong khoảng từ -18°C đến -22 °C. Sản phẩm được sấy phun (SDP) được sấy bằng một máy sấy phù hợp, ví dụ, máy sấy khay sử dụng chân không, luồng nitơ và nhiệt độ sấy bằng 25°C.

Ví dụ 3.2: Bào chế các viên nén chứa hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: Eudragit® L 100-55 là 1:2

Bột được sấy phun của Ví dụ 3.1 (SDP)	180,0 mg
Silic oxit keo khan	9,1 mg
Natri croscarmellose	35,0 mg
Xenluloza vi tinh thể silic hóa	472,4 mg
Magie stearat	3,5 mg

(lượng cho 1 viên)

Bột được sấy phun của Ví dụ 3.1 (SDP)	360,0 mg
Silic oxit keo khan	18,2 mg
Natri croscarmellose	70,0 mg
Xenluloza vi tinh thể silic hóa	944,8 mg
Magie stearat	7,0 mg

(lượng cho 1 viên)

SDP, một phần (3555/4724) của xenluloza vi tinh thể silic hóa, một phần (10/13) silic oxit keo khan và một phần (1/2) của natri croscarmellose được rây và được trộn thành một hỗn hợp đồng nhất bằng một máy trộn phù hợp. Thực hiện tạo hạt khô bằng cách sử dụng kỹ thuật nén phù hợp. Phần còn lại của xenluloza vi tinh thể silic hóa (1169/4724), silic oxit keo khan (3/13) và natri croscarmellose (1/2) được rây và thêm vào quá trình tạo hạt khô và được tiếp tục trộn bằng một máy trộn phù hợp. Magie stearat được rây và được thêm vào hỗn hợp và được tiếp tục trộn bằng một máy trộn phù hợp. Hỗn hợp được nén thành các viên nén bằng một máy ép dập viên lệch tâm.

Ví dụ 4.1: Điều chế hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: Eudragit® L 100-55 là 1:2 bằng phương pháp ép đùn nóng chảy (HME)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
(Lượng báo cáo là cho 1 g sản phẩm HME)	

Eudragit® L 100-55 và ARN-509 Dạng B được trộn trong một bể chứa phù hợp bằng một máy trộn phù hợp. Thực hiện ép đùn nóng chảy trong máy ép đùn Haake, chế độ chảy nhanh, nhiệt độ tối đa 190 °C, tốc độ vít 30 vòng/phút. Thu chất nóng chảy ép được và nghiền trong một máy nghiền phù hợp. Rây chất nóng chảy ép được sau khi nghiền bằng rây phù hợp (250 µm).

Ví dụ 4.2: Bào chế các viên nén chứa hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: Eudragit® L 100-55 là 1:2 (HME)

Bột HME của Ví dụ 4.1	180,0 mg
Silic oxit keo khan	9,1 mg
Natri croscarmellose	35,0 mg
Xenluloza vi tinh thể silic hóa	472,4 mg
Magie stearat	3,5 mg
(lượng cho 1 viên)	

Xenluloza vi tinh thể silic hóa, natri croscarmellose và silic oxit keo khan được rây và được trộn với chất nóng chảy ép được thành một hỗn hợp đồng nhất bằng một máy trộn phù hợp. Magie stearat được rây và được thêm vào hỗn hợp và được tiếp tục

trộn bằng một máy trộn phù hợp. Hỗn hợp được nén thành các viên nén bằng một máy ép dập viên lệch tâm.

Ví dụ 5

Nghiên cứu sinh khả dụng

Hệ thống thử nghiệm

Loài: Chó beagle Marshall

Nhà cung cấp: Marshall Farms, Ý/Hoa Kỳ

Giới tính và tuổi: đực (n = 12), khoảng 1-7 tuổi

Trọng lượng cơ thể: 8-13 kg vào lúc bắt đầu giai đoạn thí nghiệm

Chế độ ăn và cung cấp nước:

Tiếp cận thường xuyên đến nguồn nước

Cho liều: Cho nhin ăn trong khoảng 21 giờ trước khi cho liều đến ± 2 giờ sau khi cho liều. Sau đó, chó được tự do ăn cho đến cuối buổi chiều.

Hợp chất và dược phẩm thử nghiệm

Dược phẩm 1: 60 mg viên nén chứa SDP bao gồm ARN-509- Eudragit® L 100-55 với tỷ lệ 1/2

Dược phẩm 2: 60 mg viên nén chứa HME bao gồm ARN-509- Eudragit® L 100-55 với tỷ lệ 1/2

Dược phẩm 3: dung dịch không chứa nước nền lipid được cho vào các viên nang mềm, mỗi viên chứa 30 mg ARN-509

Lấy mẫu máu và chuẩn bị huyết tương

Các mẫu máu (2 ml trên EDTA) được lấy từ mạch ở cổ. Trong vòng 1 giờ sau khi lấy mẫu, các mẫu máu được quay ly tâm và trong vòng 2 giờ sau khi bắt đầu quay ly tâm, huyết tương được bảo quản trong tủ đông.

Liều sử dụng

Ngày dùng liều	Dược phẩm	Đường dùng	Liều lượng (mg/con)	Viên nén (viên)	Số con chó
Ngày 0	Dược phẩm 1	PO (đường uống) (ống thông dạ dày)	60	1	n=4
	Dược phẩm 2	PO (đường uống) (ống thông dạ dày)	60	1	n=4
	Dược phẩm 3	PO (đường uống) (ống thông dạ dày)	60	2	n=4

Phân tích sinh học (Bioanalysis)

Tất cả các mẫu nghiên cứu đều được phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS tiêu chuẩn. Các mẫu được làm sạch chọn lọc, sau đó thực hiện HPLC-MS/MS.

Thực hiện tách HPLC bằng sắc ký lỏng pha đảo đối xứng. Tiếp theo thực hiện phân tích MS/MS bằng khối phổ ba tứ cực (triple quadrupole mass spectrometry) trong chế độ ghi phổ Giám sát nhiều phản ứng (Multiple Reaction Monitoring, MRM), được tối ưu hóa cho hợp chất. Các mẫu được định lượng dựa vào các đường cong hiệu chuẩn được chuẩn bị để bao hàm khoảng nồng độ của các mẫu nghiên cứu. Các đường cong được chuẩn bị theo cùng thành phần như các mẫu nghiên cứu. Đối với từng lô phân tích, các mẫu đối chứng chất lượng độc lập, được chuẩn bị theo cùng thành phần như các mẫu nghiên cứu, được phân tích cùng với các mẫu nghiên cứu và đường cong hiệu chuẩn. Tất cả các lô phân tích được nghiệm thu dựa trên đường cong hiệu chuẩn và tiêu chí nghiệm thu QC theo các hướng dẫn FDA hiện hành.

Phân tích dữ liệu

Từng mức nồng độ huyết tương-thời gian được phân tích được động học bằng phần mềm Phoenix đã được kiểm chứng. Phân tích không khoanh vùng sử dụng công thức hình thang tuyến tính lôgarit cho tất cả các dữ liệu.

Kết quả

Các giá trị $C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC và F_{rel} trung bình của ARN-509 trong các con chó beagle đực sau khi sử dụng một liều đơn của 3 dược phẩm bằng đường uống được trình bày như sau:

Dược phẩm	1	2	3
$C_{\max}$ (ng/ml)	4210	2860	4110
$T_{\max}$ (giờ)	1-2	0,5-24	1-2
AUC_{last} (ng.h/ml) ¹⁾	190000	149000	157000
$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng.h/ml)	105000 ²⁾	94600 ²⁾	167000
F_{rel} (các tỷ lệ AUC_{last})	121%	95%	

1) T_{last} trong phần lớn các con vật là 168 giờ; ²⁾ n=2

Dược phẩm 1: Eudragit® L 100-55 với tỷ lệ 1/2 (SDP)

Dược phẩm 2: Eudragit® L 100-55 với tỷ lệ 1/2 (HME)

Dược phẩm 3: viên nang tham chiếu mềm

Ví dụ 6: Điều chế hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: Eudragit® L 100-55 là 1:2 (SDP)

ARN-509	333,33 mg
Eudragit® L 100-55	666,67 mg
Metanol ^a	9500,00 mg
Diclométan ^a	9500,00 mg

^a Bị loại bỏ trong quá trình điều chế

(Lượng báo cáo là cho 1 g SDP (sản phẩm được sấy phun))

Diclométan và metanol được cho vào một dụng cụ chứa phù hợp và bắt đầu được khuấy. Trong khi đang khuấy liên tục, ARN-509 Dạng B được thêm vào hỗn hợp dung môi và được khuấy đến khi tan. Eudragit® L 100-55 được thêm vào dung dịch và được khuấy qua đêm. Thu được một dung dịch trong. Dung dịch được lọc trực tiếp bằng thiết bị lọc GRID. Dung dịch được sấy phun bằng thiết bị sấy phun phù hợp, ví dụ Niro A/S PSD3 có đầu phun áp lực cao với các thông số sau đây: lưu lượng tiếp liệu 75 kg/giờ, nhiệt độ đầu ra 40°C và nhiệt độ thiết bị ngưng là -8°C.

Sản phẩm được sấy phun (SDP) được sấy trong một máy sấy phù hợp, ví dụ, máy sấy khay sử dụng chân không, luồng nitơ và nhiệt độ sấy là 50°C.

Thử nghiệm về độ ổn định của bột được sấy phun

Thực hiện các thử nghiệm về độ ổn định sau đây đối với bột theo Ví dụ 6 được đóng gói trong các gói LDPE/nhôm.

1. Kiểm tra biểu hiện bề ngoài

Thực hiện kiểm tra bằng mắt đối với bột được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau như được trình bày trong bảng a dưới đây.

Các kết quả được báo cáo trong bảng a dưới đây.

2. Hàm lượng nước

Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp xác định Karl Fischer chuẩn độ hóa hơi theo tiêu chuẩn USP/Ph. Eur (Dược điển Hoa Kỳ/châu Âu)

Bột được bảo quản như được trình bày trong bảng a dưới đây.

Khoảng 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) của mẫu được cân chính xác vào một lọ và lọ được đậy nắp lại chắc chắn.

Các kết quả được báo cáo trong bảng a dưới đây.

Các thiết bị, thuốc thử, dung dịch và thông số sau đây được sử dụng.

THIẾT BỊ

Điện lượng kế: Điện lượng kế 831 KF Metrohm

Lò: 774 Sample Oven Processor Metrohm

Điện cực máy phát điện: Điện cực với màng diafam Metrohm 6.0344.100

Điện cực chỉ thị: Điện cực Pt kép Metrohm 6.0341.100

THUỐC THỬ VÀ CÁC DUNG DỊCH

Dung dịch anot: Lò Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

Dung dịch catot: Hydranal Coulomat CG (Fluka 34840)

Tiêu chuẩn nước: Tiêu chuẩn nước Hydranal 1.00 (Fluka 34828)

Các thông số lò

Khí mang: N₂

Lưu lượng: Điều chỉnh 60 mL/phút

Giá trị hiển thị tối thiểu 20 mL/phút

Nhiệt độ lò: 120 °C

Các thông số điện lượng kế

Các thông số chuẩn độ

Thời gian thêm: 60 giây

Điều chỉnh lưu lượng nước xâm nhập: Tự động

Điều kiện bắt đầu

Tạm dừng: 60 giây

Lưu lượng nước xâm nhập ban đầu: tối đa 12 µg/phút

Điều kiện thời gian OK: 10 giây

Các thông số dừng

Lưu lượng nước xâm nhập thực: 5 µg/phút

Có thể sử dụng các thông số điện lượng kế khác miễn là đáp ứng được các yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống.

3. Thử nghiệm pXRD để phát hiện ARN-509 tinh thể

Theo dõi tính ổn định vật lý của bột được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau bằng nhiễu xạ bột tia X. Hình XRD của bột được so sánh với hình XRD của bột tương ứng được đo ở thời điểm thời gian bằng 0 (sản phẩm vô định hình).

Bột được để trên giá đựng mẫu nền bằng không (zero background). Thực hiện đo tia X của mẫu.

Các kết quả được báo cáo trong bảng a dưới đây.

Các thiết bị và thông số sau đây được sử dụng.

THIẾT BỊ

Nhiễu xạ kế Pananalytical X'Pert PRO MPD PW3050/60

Ống tia X Cu LFF PW3373/10

Đầu dò: X'Celerator

Giai đoạn mẫu: giai đoạn thiết bị quay

Giá đựng mẫu: giá đựng mẫu nền bằng không

Thiết lập thiết bị

Thời gian xoay vòng thiết bị quay: 1 vòng/giây

Điện áp máy phát điện: 45 kV

Cường độ dòng điện máy phát điện: 40 mA

Các thành phần quang trong đường chùm tia X

Đường chùm tia tới:

Khe phân kỳ có thể lập trình: Độ dài được chiếu xạ 15 mm

Khe Soller: 0,04 rad

Mặt nạ che chùm tia: 15 mm

Khe chống tán xạ: 1°

Lưới của chùm tia +

Đường chùm tia nhiễu xạ:

Khe chống tán xạ có thể lập trình: 1°

Khe Soller: 0,04 rad

Bộ lọc: Ni

CÁC THÔNG SỐ THIẾT BỊ

Hình học: Bragg-Brentano

Bức xạ: $\text{CuK}\alpha$

Cỡ bước: $0,02^\circ$

Khoảng quét: từ $3^\circ 2\theta$ đến $50^\circ 2\theta$

Thời gian đếm/bước: 60 giây

Bảng a: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm bột được bảo quản trong các gói LDPE/nhôm - các kết quả về biểu hiện bề ngoài, hàm lượng nước và độ kết tinh

Thông số		Biểu hiện bề ngoài ^a	Hàm lượng nước (%)	Độ kết tinh
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	Kiểm tra bằng mắt		
	Ban đầu	Đạt	0,3	Sản phẩm vô định hình
30 °C/75%RH	6	Đạt	1,1	Sản phẩm vô định hình

^a Đạt : Màu trắng đến vàng nhạt, hạt mịn

Về biểu hiện bề ngoài, không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản bột trung gian được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Về hàm lượng nước, không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản bột trung gian được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Về độ kết tinh, không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

4. Mẫu thử ARN-509 - Độ tinh khiết sắc ký

Xác định nồng độ của ARN-509 và các sản phẩm biến chất của nó trong bột được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau bằng UHPLC pha đảo gradien có phát hiện tia UV.

Bột được bảo quản như được trình bày trong bảng b dưới đây.

180,00 mg bột được cân chính xác vào bình định mức 250-mL. Khoảng 125 mL axetonitril được thêm vào bằng ống khắc độ và toàn bộ được lắc cơ học trong 30 phút và được pha loãng với nước đến khi đạt thể tích thấp hơn khoảng 1 cm so với dấu khắc. Toàn bộ được lắc mạnh bằng tay. Dung dịch mẫu được cân bằng đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước đến khi đạt thể tích xác định. Ngay trước khi lọc, bình định mức được lắc mạnh bằng tay. Dung dịch mẫu được lọc qua một thiết bị lọc 0,2 µm kháng hóa chất. Loại bỏ 3 mL dung dịch lọc đầu tiên vào thùng đựng rác thải, không đổ lại vào bình định mức.

Dung dịch mẫu ổn định trong 4 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng (hộp đựng đóng kín).

Các kết quả được báo cáo trong bảng b dưới đây.

Các thiết bị, dung dịch và thông số sau đây được sử dụng.

Các pha động

Pha động A

10 mM NH₄Ac + TFA 0,1% / Axetonitril (90/10, thể tích:thể tích).

Pha động B

Axetonitril

Các điều kiện UHPLC đối với nhận dạng, mẫu thử và độ tinh khiết sắc ký

Cột: Acquity BEH C18, chiều dài 150 mm × đường kính trong 2,1 mm, cỡ hạt 1,7 µm

Nhiệt độ cột: 45 °C

Nhiệt độ máy lấy mẫu tự động: 5 °C

Lưu lượng: 0,40 mL/phút

Phát hiện: UV

Bước sóng: 268 nm

Thể tích phun: 3 µL

Thời gian thu thập dữ liệu: 35 phút

Thời gian chạy phân tích: 40 phút

Gradient tuyến tính được lập trình như biểu thị trong bảng dưới đây.

Chương trình gradient tuyến tính

Thời gian (phút)	A (% thể tích)	B (% thể tích)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Bảng b: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm bột bảo quản trong các gói LDPE/nhôm
- các kết quả về mẫu thử và sản phẩm biến chất

Thông số	Mẫu thử (%)	Sản phẩm biến chất (%)
----------	-------------	------------------------

Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	ARN-509	Tổng số lượng sản phẩm biến chất (tổng số lượng tất cả sản phẩm biến chất $\geq 0,05\%$ (tổng được tính dựa trên kết quả không được làm tròn)
	Ban đầu	102,3	0,11
30 °C/75%RH	6	101,7	0,12

Không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản bột trung gian được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

5. Hoạt độ nước

Hoạt độ nước được xác định bằng máy đo a_w Novasina.

Các kết quả được báo cáo trong bảng c dưới đây.

Bảng c: Điều kiện và kết quả thử nghiệm bột - các kết quả hoạt độ nước

Thông số		Hoạt độ nước
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	
	Ban đầu	0,13

Thử nghiệm về độ ổn định đối với các viên nén được bao vỏ được bào chế từ bột sấy phun

Các viên nén sau được bào chế từ bột theo Ví dụ 6 tương tự như Ví dụ 3.2.

Bột được sấy phun (SDP)	180 mg
Silic oxit keo khan	7 mg
Natri croscarmellose	17,5 mg
Xenluloza vi tinh thể	355,5 mg
Silic oxit keo khan	2,1 mg
Natri croscarmellose	17,5 mg
Xenluloza vi tinh thể silic hóa	116,9 mg
Magie stearat	3,5 mg

(lượng cho 1 viên)

Các viên nén được bao bằng OPADRY II 85F210036 màu xanh lục.

Viên nén ARN-509 (60 mg)	600,18 g
Opadry II 85F210036 màu xanh lục	22,53 g
Nước tinh chế ^a	89,97 g

^a Bị loại bỏ trong quá trình bào chế

cho mỗi lô 857 viên nén

Nước tinh chế được đưa vào một dụng cụ chứa phù hợp. Bột bao phủ được thêm vào và được trộn bằng máy khuấy trộn phù hợp. Các viên nén lõi được bao phim bằng huyền phù bao phủ bằng một máy phủ phù hợp.

Thực hiện các thử nghiệm về độ ổn định trên các viên nén nói trên được bảo quản trong các chai HDPE với chất hút ẩm (gel silic oxit).

1. Kiểm tra biểu hiện bề ngoài

Thực hiện kiểm tra bằng mắt đối với các viên nén được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau như được trình bày trong bảng 1 dưới đây.

Các kết quả được báo cáo trong bảng 1 dưới đây.

2. Hàm lượng nước

Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp xác định Karl Fischer chuẩn độ hóa hơi theo tiêu chuẩn USP/Ph. Eur (Dược điển Hoa Kỳ/châu Âu)

Các viên nén được bảo quản như được trình bày trong bảng 1 dưới đây.

Các viên nén được nghiền bằng máy nghiền trộn Retsch. Ngay sau khi nghiền, khoảng 50,00 mg ($\pm 5,00$ mg) của mẫu được cân chính xác vào một lọ và lọ được đậy nắp lại chắc chắn.

Các kết quả được báo cáo trong bảng 1 dưới đây.

Các thiết bị, thuốc thử, dung dịch và thông số sau đây được sử dụng.

THIẾT BỊ

Điện lượng kế: Điện lượng kế 831 KF Metrohm

Lò: 774 Sample Oven Processor Metrohm

Điện cực máy phát điện: Điện cực với màng diafam Metrohm 6.0344.100

Điện cực chỉ thị: Điện cực Pt kép Metrohm 6.0341.100

THUỐC THỬ VÀ CÁC DUNG DỊCH

Dung dịch anot: Lò Hydranal Coulomat AG (Fluka 34739)

Dung dịch catot: Hydranal Coulomat CG (Fluka 34840)

Tiêu chuẩn nước: Tiêu chuẩn nước Hydranal 1.00 (Fluka 34828)

Các thông số lò

Khí mang: N₂

Lưu lượng: Điều đặt 60 mL/phút

Giá trị hiển thị tối thiểu 20 mL/phút

Nhiệt độ lò: 120 °C

Các thông số điện lượng kế

Các thông số chuẩn độ

Thời gian thêm: 60 giây

Điều chỉnh lưu lượng nước xâm nhập: Tự động

Điều kiện bắt đầu

Tạm dừng: 60 giây

Lưu lượng nước xâm nhập ban đầu: tối đa 12 µg/phút

Điều kiện thời gian OK: 10 giây

Các thông số dừng

Lưu lượng nước xâm nhập thực: 5 µg/phút

Có thể sử dụng các thông số điện lượng kế khác miễn là đáp ứng được các yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống.

Bảng 1: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm các viên nén bảo quản trong các chai HDPE với chất hút ẩm (gel silic oxit) - các kết quả về biểu hiện bề ngoài và hàm lượng nước

Thông số	Biểu hiện bề ngoài ^a	Hàm lượng nước (%)
----------	---------------------------------	--------------------

Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	Kiểm tra bằng mắt	
	Ban đầu	Đạt	3,4
-20 °C	1	Đạt	2,6
5 °C	3	Đạt	3,5
	6	Đạt	2,4
25 °C/60%RH	6	Đạt	2,5
30 °C/75%RH	1	Đạt	2,7
	3	Đạt	3,6
	6	Đạt	2,8
40 °C/75%RH	1	Đạt	2,6
	3	Đạt	3,5
	6	Đạt	3,4
50 °C	1	Đạt	2,3
	3	Đạt	3,0
Đèn ICH		Đạt	2,7

^a Đạt : Viên nén hình thuôn dài, màu hơi xanh lục

Đèn ICH: tích hợp năng lượng cận tia UV ít nhất bằng 200 W·h/m², độ rọi tổng thể ít nhất bằng 1200 klux·h

Về biểu hiện bề ngoài, không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

3. Thử nghiệm pXRD để phát hiện ARN-509 tinh thể

Theo dõi tính ổn định vật lý của các viên nén khác nhau được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau bằng nhiễu xạ bột tia X. Hình XRD của các viên nén được so sánh với hình XRD của các viên nén tương ứng ở thời điểm thời gian bằng 0 (sản phẩm vô định hình).

Một viên nén được nghiền nhẹ nhàng thành bột mịn bằng cối giã và chày. Bột được đưa lên giá đựng mẫu 16 mm bằng kỹ thuật tải về. Thực hiện đo tia X của mẫu.

Các kết quả được báo cáo trong bảng 2 dưới đây.

Các thiết bị và thông số sau đây được sử dụng.

THIẾT BỊ

Nhiều xạ kế Philips X'Pert PRO MPD PW3050/60

Ống tia X Cu LFF PW3373/10

Đầu dò: X'Celerator

Giai đoạn mẫu: giai đoạn thiết bị quay

Giá đựng mẫu: đường kính hốc đựng 16 mm, độ sâu 2,5 mm

Thiết lập thiết bị

Thời gian xoay vòng thiết bị quay: 1 vòng/giây

Điện áp máy phát điện: 45 kV

Cường độ dòng điện máy phát điện: 40 mA

Các thành phần quang trong đường chùm tia X

Đường chùm tia tới:

Khe phân kỳ có thể lập trình: Độ dài được chiếu xạ 10 mm

Khe Soller: 0,04 rad

Mặt nạ che chùm tia: 10 mm

Khe chống tán xạ: 1°

Lưới của chùm tia +

Đường chùm tia nhiễu xạ:

Khe chống tán xạ có thể lập trình: 1°

Khe Soller: 0,04 rad

Bộ lọc: Ni

CÁC THÔNG SỐ THIẾT BỊ

Hình học: Bragg-Brentano

Bức xạ: $\text{CuK}\alpha$

Cỡ bước: 0,02°

Khoảng quét: từ 3° 2 θ đến 50° 2 θ

Thời gian đếm/bước: 100 giây

Bảng 2: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm các viên nén bảo quản trong các chai HDPE với chất hút ẩm (gel silic oxit) - các kết quả về độ kết tinh

Thông số		Độ kết tinh
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	
	Ban đầu	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
-20 °C	1	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
5 °C	3	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
	6	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
25 °C/60%RH	6	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
30 °C/75%RH	1	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
	3	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
	6	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
40 °C/75%RH	1	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
	3	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
	6	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
50 °C	1	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
	3	Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc
Đèn ICH		Dược chất vô định hình trong sản phẩm thuốc

Đèn ICH: tích hợp năng lượng cận tia UV ít nhất bằng 200 W·h/m², độ rọi tổng thể ít nhất bằng 1200 klux·h

Không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản sản phẩm thuốc trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

4. Mẫu thử ARN-509 - Độ tinh khiết sắc ký

Xác định nồng độ của ARN-509 và các sản phẩm biến chất của nó trong trong các viên nén được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau bằng UHPLC pha đảo gradient có phát hiện tia UV.

Các viên nén được bảo quản như được trình bày trong bảng 3 dưới đây.

Năm viên nén được cân chính xác. Xác định trọng lượng trung bình của các viên nén. Các viên nén được nghiền thành bột mịn. Một lượng bột đồng nhất tương đương với trọng lượng trung bình của các viên nén được cân chính xác vào bình định mức 250-mL. Khoảng 125 mL axetonitril được thêm vào bằng ống khắc độ và toàn bộ được lắc cơ học trong 30 phút và được pha loãng với nước đến khi đạt thể tích thấp hơn khoảng

1 cm so với dấu khắc. Toàn bộ được lắc mạnh bằng tay. Dung dịch mẫu được cân bằng đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước đến khi đạt thể tích xác định. Ngay trước khi lọc, bình định mức được lắc mạnh bằng tay. Dung dịch mẫu được lọc qua một thiết bị lọc 0,2 μm kháng hóa chất. Loại bỏ 3 mL dung dịch lọc đầu tiên vào thùng đựng rác thải, không đổ lại vào bình định mức.

Dung dịch mẫu ổn định trong 4 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng (hộp đựng đóng kín).

Các kết quả được báo cáo trong bảng 3 dưới đây.

Các thiết bị, dung dịch và thông số sau đây được sử dụng.

Các pha động

Pha động A

10 mM NH_4Ac (amoni axetat chứa nước) + TFA 0,1% (axit trifloaxetic) / Axetonitril (90/10, thể tích:thể tích).

Pha động B

Axetonitril

Các điều kiện UHPLC đối với nhận dạng, mẫu thử và độ tinh khiết sắc ký

Cột: Acquity BEH C18, chiều dài 150 mm $\times$ đường kính trong 2,1 mm, cỡ hạt 1,7 μm

Nhiệt độ cột: 45 $^{\circ}\text{C}$

Nhiệt độ máy lấy mẫu tự động: 5 $^{\circ}\text{C}$

Lưu lượng: 0,40 mL/phút

Phát hiện: UV

Bước sóng: 268 nm

Thể tích phun: 3 μL

Thời gian thu thập dữ liệu: 35 phút

Thời gian chạy phân tích: 40 phút

Gradient tuyến tính được lập trình như biểu thị trong bảng dưới đây.

Chương trình gradient tuyến tính

Thời gian (phút)	A (% thể tích)	B (% thể tích)
0	100	0
35	30	70
36	100	0
40	100	0

Bảng 3: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm đối với các viên nén được bảo quản trong các chai HDPE với chất hút ẩm (gel silic oxit) - các kết quả về mẫu thử và sản phẩm biến chất

Thông số		Mẫu thử (%)	Sản phẩm biến chất (%)
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	ARN-509	Tổng số lượng sản phẩm biến chất (tổng số lượng tất cả sản phẩm biến chất $\geq 0,05\%$ (tổng được tính dựa trên kết quả không được làm tròn)
	Ban đầu	99,1	0,11
-20 °C	1	99,2	0,07
5 °C	3	100,6	0,12
	6	100,7	0,11
25 °C/60%RH	6	101,0	0,11
30 °C/75%RH	1	100,8	0,11
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
40 °C/75%RH	1	98,2	0,06
	3	99,4	0,12
	6	99,4	0,07
50 °C	1	100,0	0,11
	3	99,3	0,12
Đèn ICH		98,5	0,11

Đèn ICH: tích hợp năng lượng cận tia UV ít nhất bằng 200 W/h/m², độ rọi tổng thể ít nhất bằng 1200 klux/h

Không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

5. Độ hòa tan

Thử nghiệm về độ hòa tan bằng thiết bị cánh khuấy (loại 2 tiêu chuẩn USP (Dược điển Hoa Kỳ), Ph.Eur. (Dược điển châu Âu), JP. (Dược điển Nhật Bản)) vận tốc 75 vòng/phút trong 900 mL xetyltrimetylamonium bromua (CTAB) 0,5% trong dung dịch đệm natri phosphat 0,05 M với độ pH 4,5.

Lấy mẫu bằng các kim lấy mẫu Distek® có vỏ rắn và các mẫu được lọc bằng các thiết bị lọc đường kính 30 mm màng RC (xenluloza tái tạo) 0,45 µm Whatman®Spartan®.

Xác định lượng ARN-509 có mặt trong các mẫu hòa tan dựa trên phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UHPLC) đẳng dòng có phát hiện tia UV.

Thực hiện thử nghiệm đối với các viên nén được bảo quản trong các điều kiện bảo quản khác nhau như được trình bày trong bảng 4 dưới đây.

Các thiết bị, thuốc thử, dung dịch và thông số sau đây được sử dụng.

THIẾT BỊ

Thiết bị hòa tan: Thiết bị cánh khuấy ((loại 2 tiêu chuẩn USP (Dược điển Hoa Kỳ), Ph. Eur. (Dược điển châu Âu), JP. (Dược điển Nhật Bản))

Thiết bị UHPLC: Waters Acquity H-Class với đầu dò UV.

Hệ thống thu thập dữ liệu: Waters Empower.

Cân phân tích: Nhạy đến 0,01 g.

Cân phân tích: Nhạy đến 0,01 mg.

Máy đo độ pH: Nhạy đến 0,01 đơn vị pH.

Nhiệt kế: Nhạy đến 0,1 °C.

THUỐC THỬ VÀ CÁC DUNG DỊCH

Thuốc thử

Xetrimoni bromua, xetyltrimetylamonium bromua, hexadexyltrimetylamonium bromua,(CTAB): Pro Analysis, độ tinh khiết 99,0%.

Natri phosphat monobazơ monohydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$): Tiêu chuẩn ACS.

Amonium axetat: Tiêu chuẩn HPLC, độ tinh khiết 99%.

Axetonitril: Tiêu chuẩn HPLC.

Pha động

Pha động A: Amoni axetat 10 mM:

Pha động B: Axetonitril

QUY TRÌNH

Thông số độ hòa tan

Dụng cụ: Thiết bị cánh khuấy (loại 2 tiêu chuẩn USP (Dược điển Hoa Kỳ), Ph.Eur. (Dược điển châu Âu), JP. (Dược điển Nhật Bản)).

Bình chứa: Cốc thủy tinh 1 L.

Tốc độ quay: 75 vòng/phút.

Môi trường hòa tan: CTAB 0,5% trong dung dịch đệm phosphat 0,05 M với độ pH 4,5.

Thể tích môi trường: 900 mL.

Khử khí môi trường: Không yêu cầu.

Thay thế môi trường: Không yêu cầu.

Nhiệt độ: $37,0 \pm 0,5$ °C.

Phao chìm: Không dùng.

Đưa mẫu vào: Đưa 1 viên nén vào mỗi bình chứa.

Kết thúc phân tích - Các thông số UHPLC

Các điều kiện

Cột: Acquity UHPLC® BEH C18 cỡ hạt 1,7 μ m, đường kính trong 50 x 2,1 mm.

Nhiệt độ cột: 45 ± 5 °C.

Nhiệt độ mẫu: Nhiệt độ phòng.

Lưu lượng: 0,6 mL/phút.

Phát hiện: UV tại 242 nm

Thể tích phun: 2 μ L.

Chế độ rửa giải: Đẳng dòng.

Pha động: 50/50 (tỷ lệ theo thể tích), Amoni axetat 10 mM: Axetonitril.

Khử khí bằng phương tiện phù hợp.

Thời gian chạy (chuẩn): 1,5 phút.

Thời gian duy trì (chuẩn): Khoảng 0,7 phút cho ARN-509

Dung môi rửa: Metanol.

Dung môi thổi: 75/25 (thể tích: thể tích) Nước/Metanol.

Tốc độ lấy mẫu: 20 điểm/giây với hằng số lọc tiêu chuẩn.

Bảng 4: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm các viên nén bảo quản trong các chai HDPE với chất hút ẩm (gel silic oxit) - các kết quả về độ hòa tan

Thông số		Độ hòa tan trung bình (%)(tối thiểu-tối đa)						
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	5 phút	10 phút	15 phút	20 phút	30 phút	45 phút	60 phút
	Ban đầu	53 (52-54)	76 (75-76)	87 (86-88)	93 (92-95)	97 (96-99)	99 (98-101)	100 (98-102)
-20 °C	1	56 (53-58)	77 (77-78)	87 (86-88)	96 (93-98)	97 (95-98)	99 (96-100)	99 (96-101)
5 °C	3	57 (55-59)	79 (78-79)	88 (87-90)	94 (91-96)	98 (95-99)	100 (97-102)	100 (97-102)
	6	54 (53-56)	76 (76-78)	85 (84-86)	90 (89-92)	94 (93-95)	96 (94-97)	96 (94-97)
25 °C/ 60%RH	6	52 (50-55)	75 (73-78)	86 (83-88)	92 (88-94)	96 (93-99)	98 (94-100)	98 (94-100)
30 °C/ 75%RH	1	54 (53-55)	77 (75-78)	87 (86-88)	93 (91-94)	97 (95-99)	99 (97-101)	99 (98-101)
	3	56 (55-57)	79 (78-79)	89 (88-90)	94 (94-95)	99 (98-100)	101 (100-102)	101 (100-103)
	6	52 (50-54)	74 (73-75)	85 (84-86)	90 (89-91)	95 (94-97)	97 (95-99)	97 (96-99)
40 °C/	1	57	78	88	93	97	99	99

Thông số		Độ hòa tan trung bình (%) (tối thiểu-tối đa)						
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	5 phút	10 phút	15 phút	20 phút	30 phút	45 phút	60 phút
75%RH		(55-62)	(76-78)	(86-89)	(90-94)	(94-100)	(95-100)	(96-100)
	3	51 (50-52)	73 (72-74)	84 (83-86)	90 (89-92)	96 (94-97)	98 (96-100)	98 (96-100)
	6	52 (50-53)	74 (74-75)	84 (82-86)	90 (88-92)	95 (93-97)	97 (94-99)	97 (95-100)
50 °C	1	55 (54-55)	77 (75-80)	87 (86-88)	93 (91-95)	97 (95-100)	99 (97-101)	100 (98-103)
	3	49 (49-51)	73 (72-74)	84 (83-85)	90 (88-93)	95 (93-98)	97 (94-100)	98 (94-101)
Đèn ICH		55 (54-56)	77 (76-78)	87 (86-88)	92 (90-94)	96 (94-99)	98 (96-101)	98 (96-101)

Đèn ICH: tích hợp năng lượng cận tia UV ít nhất bằng 200 W·h/m², độ rọi tổng thể ít nhất bằng 1200 klux·h

Không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

6. Hoạt độ nước

Hoạt độ nước được xác định bằng máy đo a_w Novasina.

Các kết quả được báo cáo trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm viên nén - các kết quả hoạt độ nước

Thông số		Hoạt độ nước
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	
	Ban đầu	0,51

7. Độ tinh khiết vi sinh

Độ tinh khiết vi sinh của các viên nén được thử nghiệm theo tiêu chuẩn USP (Dược điển Hoa Kỳ) <61> và <62>, và Ph. Eur. (Dược điển châu Âu) 2.6.12 và 2.6.13.

Các kết quả được báo cáo trong bảng 6 dưới đây.

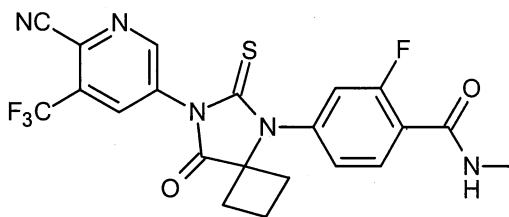
Bảng 6: Các điều kiện và kết quả thử nghiệm các viên nén của Ví dụ 3.3 bảo quản trong các chai HDPE với chất hút ẩm (gel silic oxit) - các kết quả về độ tinh khiết vi sinh

Thông số		Tổng số vi khuẩn hiếu khí (cfu/g)	Tổng số nấm mốc và men kết hợp (cfu/g)	Thử sinh bệnh: E.Coli
Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	USP <61>/ Ph.Eur.2.6.12	USP <61>/ Ph.Eur.2.6.12	USP <62>/ Ph.Eur.2.6.13
	Ban đầu	<50	<50	Không có trong 1 g

Không quan sát được sự thay đổi đáng kể liên quan đến độ ổn định trong quá trình bảo quản được phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có đủ kiến thức để biết các điều kiện, các dung dịch, thuốc thử, thông số và thiết bị tương đương với các điều kiện, các dung dịch, thuốc thử, thông số và thiết bị được mô tả ở phần trên. Người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có đủ kiến thức để biết các dung dịch tham chiếu, phương pháp tính và các thử nghiệm về độ ổn định.

YÊU CẦU BẢO HỘ



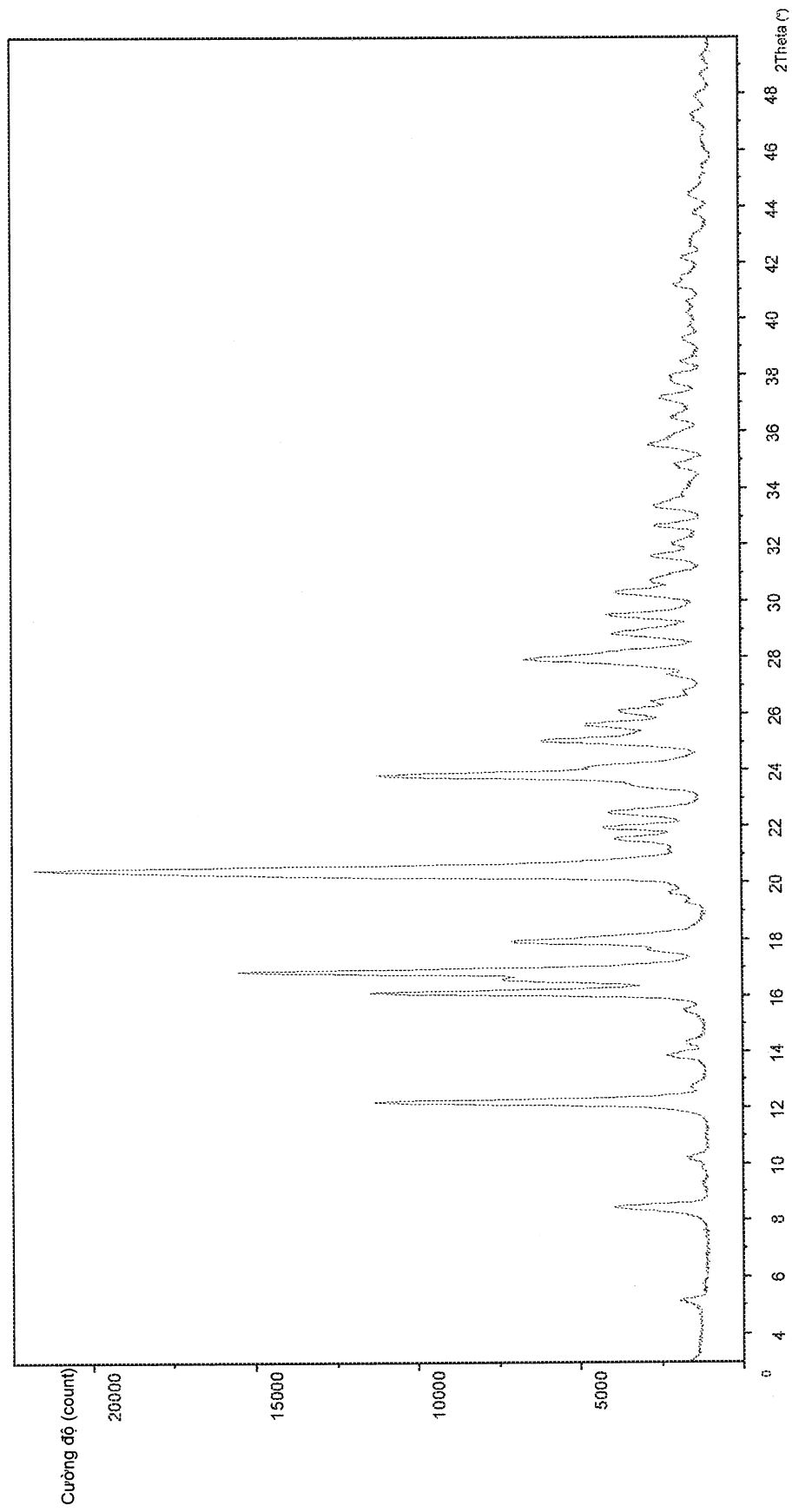
(ARN-509) và chất

1. Hệ phân tán rắn chứa đồng trùng hợp poly(met)acrylat.
2. Hệ phân tán rắn theo điểm 1, trong đó hệ phân tán chỉ bao gồm ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat.
3. Hệ phân tán rắn theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong hệ phân tán rắn nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:5.
4. Hệ phân tán rắn theo điểm 3, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng ARN-509 : chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong hệ phân tán rắn là 1:2.
5. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ARN-509 có mặt dưới dạng vô định hình.
6. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hệ phân tán là dung dịch rắn.
7. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là poly(axit metacrylic-co-etyl acrylat) 1:1.
8. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hệ phân tán này có thể thu được bằng phương pháp sấy phun.
9. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hệ phân tán này có thể thu được bằng phương pháp ép đùn nóng chảy.
10. Hạt bao gồm hệ phân tán rắn như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên.

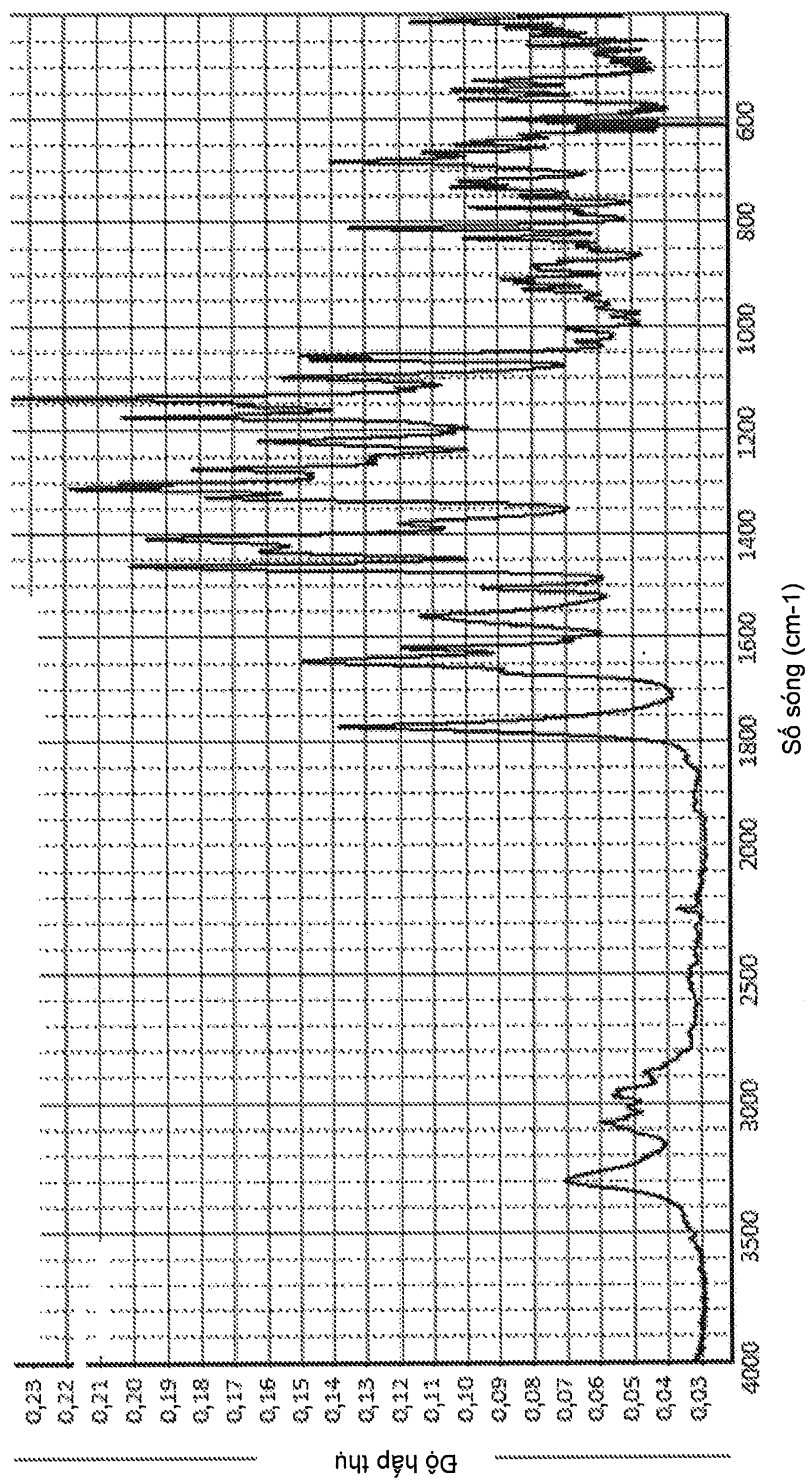
11. Hạt chứa hệ phân tán rắn như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 9.
12. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.
13. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hạt theo điểm 10 hoặc 11.
14. Dược phẩm theo điểm 12 hoặc 13, trong đó dược phẩm này chứa 60mg ARN-509.
15. Dược phẩm theo điểm 12 hoặc 13, trong đó dược phẩm này chứa 120mg ARN-509.
16. Dược phẩm theo điểm 12 hoặc 13, trong đó dược phẩm này chứa 240mg ARN-509.
17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 16, trong đó trọng lượng của hệ phân tán rắn nằm trong khoảng từ 20 đến 40% tổng trọng lượng của dược phẩm.
18. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 17, trong đó dược phẩm là viên nén.
19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này thích hợp để sử dụng qua đường miệng.
20. Quy trình điều chế hệ phân tán rắn theo điểm 8 bao gồm bước trộn ARN-509 và chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat trong dung môi phù hợp và bước sấy phun hỗn hợp này.
21. Quy trình theo điểm 20, trong đó dung môi phù hợp là hỗn hợp của diclometan và metanol.
22. Quy trình theo điểm 21, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của diclometan với metanol trong hỗn hợp là 5:5.
23. Tổ hợp của dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 19 và chất chống ung thư khác.

24. Tổ hợp theo điểm 23, trong đó chất chống ung thư khác là chất ức chế sinh tổng hợp androgen.
25. Tổ hợp theo điểm 23, trong đó chất chống ung thư khác là abirateron axetat.
26. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 23 đến 25, trong đó tổ hợp này còn chứa prednison.

Hình 1: XRD bột. Các hình nhiễu xạ của ARN-509 Dạng B.



Hình 2: Quang phổ hồng ngoại (microATR) của ARN-509 Dạng B.



Hình 3: Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của ARN-509 Dạng B.

