



(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)



1-0032374

(51)<sup>8</sup> A61K 9/14; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2017-02177

(22) 03/12/2015

(86) PCT/US2015/063671 03/12/2015

(87) WO2016/090105 09/06/2016

(30) 14196605.1 05/12/2014 EP

(45) 25/06/2022 411

(43) 25/01/2018 358A

(73) ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

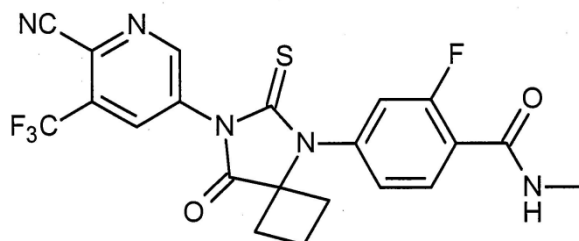
12780 E1 Camino Real, Suite 301, San Diego, California 92130, United States of America

(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 này đề cập đến các dược phẩm chứa 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 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 tiến triển, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển di căn, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt tiến triển không di căn nguy cơ cao. Trong một phương án, các chế phẩm này chứa một hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS hoặc hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinate. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, và sau đó có thể nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS 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 tiến triển, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển kháng di căn, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển kháng di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt tiến triển kháng không di căn nguy cơ cao.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

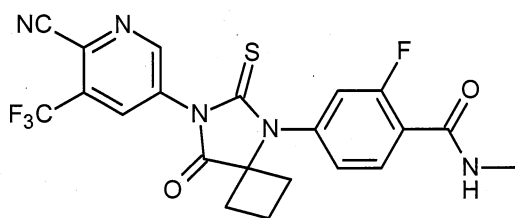
ARN-509 là chất đối kháng đặc hiệu và có hiệu lực của thụ thể androgen (AR). Cơ chế tác động của ARN-509 là đối kháng sự truyền tín hiệu của thụ thể androgen bằng cách ức chế sự chuyển vị nhân AR và sự liên kết của ADN với các yếu tố đáp ứng androgen.

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 type 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 hormone 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-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide 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 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 một hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và hydroxypropyl metylxeluloza axetat succinat (HPMCAS). Trong 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 và HPMCAS bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, và sau đó có thể nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS trong một dung môi phù hợp.

Hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS có thể còn được điều chế với một chất mang được dụng thành một dược phẩm, chế phẩm này có độ ổn định hoặc hạn dùng được cải thiện. Chế phẩm của sáng chế cung cấp thuốc có khả năng tan nhanh. Với chế phẩm của 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: 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 các phương án thực hiện sáng chế**

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

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. Trong 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-etyl acrylat) 1:1) (Evonik Industries). Trong 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 đimetylaminioetyl metacrylat, butyl metacrylat, và methyl metacrylat (mã CAS 24938-16-7; Tên hóa học/IUPAC: Poly(butyl metacrylat-co-(2-đimetylaminioetyl) metacrylat-co-methyl metacrylat) 1:2:1 (Evonik Industries).

HPMCAS hay là hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat hay là hypromellose axetat succinat (CAS số 71138-97-1) là một hỗn hợp gồm axit axetic và este của axit monosuccinic của hydroxypropylmetyl xenluloza (Tên theo IUPAC: xenluloza, 2-hydroxypropyl methyl ete, axetat, hydro butandioat). Các loại khác nhau được biệt hóa dựa trên mức độ/tỷ lệ thay thế (hàm lượng axetyl, hàm lượng succinoyl) và kích cỡ hạt (micron hóa và hạt). Trong một phương án của sáng chế, HPMCAS trong các hệ phân tán có ARN-509 là HPMCAS LG (loại hạt) hoặc HPMCAS LF (loại micron hóa) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), cụ thể là HPMCAS LG.

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat được chọn từ Eudragit® L 100-55 và Eudragit® E 100, và HPMCAS.

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat được chọn từ Eudragit® L 100-55 và Eudragit® E 100, và HPMCAS được chọn từ HPMCAS LG và HPMCAS LF.

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn chứa

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

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS.

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat được chọn từ Eudragit® L 100-55 và Eudragit® E 100, và HPMCAS.

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat được chọn từ Eudragit® L 100-55 và Eudragit® E 100, và HPMCAS được chọn từ HPMCAS LG và HPMCAS LF.

Một phương án của sáng chế là hệ phân tán rắn bao gồm

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

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

Loại HPMCAS ưu tiên trong các hệ phân tán rắn của sáng chế là HPMCAS LG, bởi các tính chất xử lý an toàn hơn và tốt hơn của nó.

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

của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2. Trong một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:3. Trong một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2. Trong một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:3. Trong một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2. Trong một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:3.

Trong một phương án của sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS trong hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 5:95 đến 95:5, cụ thể là từ 10:90 đến 90:10, cụ thể hơn là từ 25:75 đến 75:25. Tốt hơn là, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS trong hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này là 50:50.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt bao gồm hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt bao gồm hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3, cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt bao gồm hệ phân tán rắn chứa

a) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LG nằm

trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên; hoặc

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt bao gồm hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3, cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt bao gồm hệ phân tán rắn bao gồm

a) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên; hoặc

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt chứa hệ phân tán rắn như được mô tả ở phần trên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt chứa hệ phân tán rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3, cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt chứa hệ phân tán rắn chứa

a) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LG nằm

trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên; hoặc

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt chứa hệ phân tán rắn bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3, cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một loại hạt chứa hệ phân tán rắn bao gồm

a) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

b) ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên;

c) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên; hoặc

d) ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF; cụ thể trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3; cụ thể hơn trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat:HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng

chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509, Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LG, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Euđragit® L 100-55:HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, Euđragit® E 100 và HPMCAS LG, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509, Euđragit® E 100 và HPMCAS LG, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Euđragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Euđragit® E 100:HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LF, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509, Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LF, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Euđragit® L 100-55:HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp chứa ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách ép đùn nóng chảy hỗn hợp bao gồm ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF, và sau đó nghiền hỗn hợp được ép đùn nóng chảy đã nêu. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100:HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509 chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat:HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LG trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LG trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55:HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Trong một phương án của sáng chế, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp chứa ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được các hạt như đã được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sấy phun hỗn hợp bao gồm ARN-509, Eudragit® E 100 và HPMCAS LF trong một dung môi phù hợp. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® E 100 : HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn như được mô tả trong bản mô tả này.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một loại hạt, cụ thể là các hạt như được mô tả trong bản mô tả này.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS. Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat:HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG. Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509, Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Eudragit® L 100-55 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Eudragit® L 100-55:HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

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

và HPMCAS LG. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Euđragit® E 100 và HPMCAS LG) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Euđragit® E 100:HPMCAS LG nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509, Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LF. Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509, Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LF. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Euđragit® L 100-55 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Euđragit® L 100-55:HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509, Euđragit® E 100 và HPMCAS LF. Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509, Euđragit® E 100 và HPMCAS LF. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (Euđragit® E 100 và HPMCAS LF) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của Euđragit® E 100:HPMCAS LF nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một loại hạt, cụ thể là các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS. Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một loại hạt, cụ thể là các hạt chứa một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là

1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat:HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả. Trong một phương án, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat được chọn từ Eudragit® L 100-55 và Eudragit® E 100. Trong một phương án, HPMCAS được chọn từ HPMCAS LG và HPMCAS LF.

Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một loại hạt, cụ thể là các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS. Một phương án của sáng chế là một dược phẩm chứa một chất mang dược dụng và một loại hạt, cụ thể là các hạt bao gồm một hệ phân tán rắn, hệ phân tán rắn này bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509 : (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) là 1:2 hoặc 1:3. Trong một phương án, tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat:HPMCAS nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc là 25:75, 50:50, hoặc 75:25; 50:50 là tỷ lệ được ưu tiên. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hạt bằng phương pháp sấy phun như đã được mô tả. Trong một phương án, có thể thu được, cụ thể là thu được hạt bằng phương pháp ép đùn nóng chảy như đã được mô tả. Trong một phương án, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat được chọn từ Eudragit® L 100-55 và Eudragit® E 100. Trong một phương án, HPMCAS được chọn từ HPMCAS LG và HPMCAS LF.

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

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

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

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

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

Một phương án của sáng chế là dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này trong đó ARN-509 là thành phần có hoạt tính được 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 được dụng, cụ thể muối cộng của axit được dụng. Tốt hơn là, ARN-509 có mặt dưới dạng bazơ.

Các muối cộng được 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 trimetyloxetic, 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 hydroxynaphtic, 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 và 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.

Nhìn chung, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 5000 mg một ngày. Trong một phương án, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành là từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg một ngày. Trong một phương án khác, các liều dùng để điều trị cho người trưởng thành là từ khoảng 100 mg đến khoảng 500 mg một ngày. Trong một 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 chuyên gia trong ngành 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. Trong 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. Trong một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 4 liều. Trong 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). Trong một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 3 liều. Trong 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). Trong một phương án của sáng chế, liều dùng sử dụng hàng ngày được chia nhỏ thành 2 liều. Trong 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).

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

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

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

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

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

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

Chế phẩm của 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  $\alpha$ -hydroxylaza/C17,20-lyaza (CYP17), cụ thể là abiraterone axetat. Chế phẩm của 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  $\alpha$ -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) (thành phần hoạt tính) và (b) polyme (chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS)) 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 hoặc HPMCAS vô định hình hoặc vi tinh thể được phân tán gần như là đồng đều trong dung dịch rắn chứa ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS.

Trong 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.

Trong 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 của 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 của 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, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS,
- 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. Chuyên gia trong ngành sẽ biết được khoảng nhiệt độ phù hợp nhất được sử dụng.

Tốc độ thông lượng 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 chuyên gia trong ngành 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.

Chuyên gia trong ngành sẽ biết được máy ép đùn nào là phù hợp nhất để điều chế chế phẩm của 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 hoặc các hạt đã nêu chứa hoặc bao gồm hệ phân

tán rắn 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 hoặc HPMCAS 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 rắn. 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, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat, cụ thể là Eudragit® L 100-55 hoặc Eudragit® E 100, và HPMCAS, cụ thể là HPMCAS LG hoặc HPMCAS LF, có thể hòa trộn được. Trong 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 rắn. Ngoài ra, dung môi phải có độc 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, điclotetan, toluen, và 1,1,1-tricloetan. Các dung môi nặng như dimetyl axetamid hoặc dimetylsulfoxit cũng có thể được sử dụng. Trong một phương án của sáng chế, dung môi phù hợp cho kỹ thuật sấy phun là hỗn hợp các dung môi. Trong 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). Trong một phương án của sáng chế, dung môi dùng cho kỹ thuật sấy phun là hỗn hợp bao gồm rượu và điclotetan, cụ thể là hỗn hợp của metanol và điclotetan, cụ thể hơn là hỗn hợp của metanol và điclotetan với tỷ lệ 6:4 (trọng lượng:trọng lượng) hoặc 5:5 (trọng lượng:trọng lượng), 5:5 (trọng lượng:trọng lượng) là tỷ lệ được ưu tiên.

Các hạt như được mô tả trong bản mô tả này có  $d^{50}$  bằng khoảng 1500  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 1000  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 500  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 400  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 250  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 200  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 150  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 125  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 100  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 70  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 65  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 60  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 55  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 50  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 45  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 40  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 35  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 30  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 25  $\mu\text{m}$ , hoặc bằng khoảng 20  $\mu\text{m}$ . Các hạt thu được bằng kỹ thuật sấy phun tốt hơn là có giá trị  $d^{50}$  nằm trong khoảng từ khoảng 20  $\mu\text{m}$  đến khoảng 100  $\mu\text{m}$ , cụ thể giá trị  $d^{50}$  nằm trong khoảng từ khoảng 20  $\mu\text{m}$  đến khoảng 70  $\mu\text{m}$ , cụ thể hơn giá trị  $d^{50}$  bằng khoảng 20  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 25  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 30  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 35  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 40  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 45  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 50  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 55  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 60  $\mu\text{m}$ , bằng khoảng 65  $\mu\text{m}$ , hoặc bằng khoảng 70  $\mu\text{m}$ .

Trong bản mô tả này, thuật ngữ  $d^{50}$  được hiểu theo nghĩa thông thường của nó như chuyên gia trong ngành 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  $\mu\text{m}$ ” có nghĩa là ít nhất 50% thể tích tổng của các hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn 50  $\mu\text{m}$ . 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  $\mu\text{m}$ ” có nghĩa là ít nhất 50% trọng lượng tổng của các hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn 50  $\mu\text{m}$ . 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 chế 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  $\mu\text{m}$  ( $d^{50}$ ); đối với dạng viên nén, kích cỡ hạt có thể nằm trong phạm vi tốt hơn là nhỏ hơn 250  $\mu\text{m}$ , tốt hơn nữa là nhỏ hơn 100  $\mu\text{m}$  ( $d^{50}$ ). Các hạt quá nhỏ ( $< 10\text{-}20\ \mu\text{m}$ ) 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-propandiol 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.

Trong 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 của sáng chế có thể được điều chế thành các dược phẩm chứa một lượng điều trị hữu hiệu ARN-509. Mặc dù, trước hết, chế phẩm điều chế được dự kiến là để dùng đường uống như các viên nén hoặc viên nang, các hệ phân tán rắn hoặc các hạt của sáng chế cũng có thể được sử dụng để

điều chế các dược phẩm, ví dụ, dùng để đặt hậu môn. Các chế 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 chế phẩm này một cách dễ dàng, tốt hơn là làm cho các chế 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 chế phẩm của 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 chế phẩm của 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 chế 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, dextroza, 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 chế phẩm của 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 chế phẩm của 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 chế 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, 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 chế phẩm ưu tiên là các chế 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 chế 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, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, 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, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và

HPMCAS, 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, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS, trong dung môi phù hợp và bước sấy phun hỗn hợp này. Trong một phương án, dung môi phù hợp là hỗn hợp của điclorometan và metanol. Trong một phương án, dung môi phù hợp là hỗn hợp của điclorometan và metanol trong đó tỷ lệ của điclorometan với metanol trong hỗn hợp là 4:6 (theo trọng lượng) hoặc 5:5, 5:5 là tỷ lệ được ưu tiên.

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 của sáng chế cung cấp quy trình điều 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 điều 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 tiến triển, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển di căn, ung thư tuyến

tiền liệt thiện kháng di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng không di căn nguy cơ cao.

Sáng chế này còn đề cập đến việc sử dụng hệ phân tán rắn hoặc các hạt như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế các dược 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 thiện kháng, ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng di căn, ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng không di căn nguy cơ cao.

Sáng chế còn đề cập đến một phương pháp 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 thiện kháng, ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng di căn, ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng 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 việc sử dụng dược phẩm như đã được mô tả trong bản mô tả này, để sản xuất dược phẩm 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 thiện kháng, ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng di căn, ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiện kháng 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 thiếu kháng, ung thư tuyến tiền liệt thiếu kháng di căn, ung thư tuyến tiền liệt thiếu kháng di căn chưa điều trị bằng hóa trị liệu, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với hormon tái phát sinh hóa, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiếu kháng 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, tài liệu này cũng được kết hợp vào bản mô tả này bằng viện dẫn. 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 chế phẩm theo sáng chế.

Dạng ưu tiên của ARN-509 để sử dụng trong điều chế hệ phân tán rắn, hạt hoặc chế 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  $55 \pm 5^\circ\text{C}$ , giữ ở nhiệt độ này trong ít nhất 24 giờ, sau đó làm lạnh huyền phù đặc đến  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ .

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 thị 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° 2 $\theta$ |
| cỡ bước:                           | 0,02°/bước           |
| thời gian đếm:                     | 30 giây/bước         |
| thời gian xoay vòng thiết bị quay: | 1 giây               |
| loại bức xạ:                       | CuK $\alpha$         |

*Đường chùm tia tới*

khe phân kỳ có thể lập trình:

15 mm

*Đường chùm tia nhiễu xạ*

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 |
| lưới của chùm tia:  | +        |             |             |

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 minh họa trong Hình 1.

#### *Quang 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 <sup>-1</sup>                |
| khoảng bước sóng:       | 4000 đến 400 cm <sup>-1</sup>     |
| 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 minh họa trong 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: HPMCAS LG là 1:1,5:1,5

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| ARN-509                  | 250,0 mg  |
| Eudragit® L-100-55       | 375,0 mg  |
| HPMCAS LG                | 375,0 mg  |
| Điclometan, <sup>a</sup> | 9500,0 mg |
| Metanol <sup>a</sup>     | 9500,0 mg |

<sup>a</sup> Bị loại bỏ trong quá trình điều chế

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

Điclometan và metanol được cho vào một dụng cụ chứa phù hợp và bắt đầu được khuấy. Trong khi đang khuấy liên tục, ARN509 Dạng B được thêm vào hỗn hợp dung môi và được khuấy đến khi tan. Eudragit® L 100-55 được thêm vào hỗn hợp và được khuấy. HPMCAS LG được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp hoàn chỉnh được khuấy qua đêm. Khi các thành phần được trộn hoàn chỉnh, 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 7,3 – 7,5 gram/phút, nhiệt độ đầu ra nằm trong khoảng từ 40°C – 42°C và nhiệt độ thiết bị ngưng nằm trong khoảng từ -19°C đến -20°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 40°C.

Theo phương pháp tương tự được mô tả trong Ví dụ 3.1, các sản phẩm sấy phun sau đây được điều chế:

SDP chứa ARN-509 : EUDRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG theo tỷ lệ 1:0,75:2,25 (được sấy phun từ một hỗn hợp trong điclometan/metanol 40/60)

SDP chứa ARN-509 : EUĐRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG theo tỷ lệ 1:2,25:0,75 (được sấy phun từ một hỗn hợp trong diclometan/metanol 50/50)

Ví dụ 3.2: Điều chế các viên nén chứa hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: EUĐRAGIT® L 100-55:HPMCAS LG là 1:1,5:1,5

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| Bột được sấy phun của Ví dụ 3.1 (SDP) | 240,0 mg |
| Silic oxit keo khan                   | 9,1 mg   |
| Natri croscarmellose                  | 35,0 mg  |
| Xenluloza vi tinh thể silic hóa       | 412,4 mg |
| Magie stearat                         | 3,5 mg   |
| (lượng cho 1 viên)                    |          |

SDP, một phần (2955/4124) 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 (950 µm) 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 (1169/4124), 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.

Theo phương pháp tương tự được mô tả trong Ví dụ 3.2, các viên nén của Ví dụ 3.3 và 3.4 sau đây được điều chế:

#### Viên nén Ví dụ 3.3

|                                                                       |          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|
| SDP chứa ARN-509:EUĐRAGIT® L 100-55 :HPMCAS LG theo tỷ lệ 1:0,75:2,25 | 240,0 mg |
| Silic oxit keo khan                                                   | 9,1 mg   |
| Natri croscarmellose                                                  | 35,0 mg  |
| Xenluloza vi tinh thể silic hóa                                       | 412,4 mg |

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Magie stearat      | 3,5 mg |
| (lượng cho 1 viên) |        |

## Viên nén Ví dụ 3.4

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| SDP chứa ARN-509:EUĐRAGIT® L 100-55 |          |
| :HPMCAS LG theo tỷ lệ 1:2,25:0,75   | 240,0 mg |
| Silic oxit keo khan                 | 9,1 mg   |
| Natri croscarmellose                | 35,0 mg  |
| Xenluloza vi tinh thể silic hóa     | 412,4 mg |
| Magie stearat                       | 3,5 mg   |
| (lượng cho 1 viên)                  |          |

Ví dụ 4.1: Điều chế hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: EUĐRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG là 1:1,5:1,5 bằng phương pháp ép đùn nóng chảy (HME)

|                                         |          |
|-----------------------------------------|----------|
| ARN-509                                 | 250,0 mg |
| Euđragit® L-100-55                      | 375,0 mg |
| HPMCAS LG                               | 375,0 mg |
| (Lượng báo cáo là cho 1 g sản phẩm HME) |          |

HPMCAS LG, EUĐRAGIT® 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 một máy ép đùn phù hợp, nhiệt độ tối đa 165°C, tốc độ vít 80 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.

Ví dụ 4.2: Điều chế các viên nén chứa hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509 : EUĐRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG là 1:1,5:1,5

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| Bột HME của Ví dụ 4.1 | 240,0 mg |
| Silic oxit keo khan   | 9,1 mg   |
| Natri croscarmellose  | 35,0 mg  |

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Xenluloza vi tinh thể silic hóa | 412,4 mg |
| Magie stearate                  | 3,5 mg   |
| (lượng cho 1 viên)              |          |

Xenluloza vi tinh thể silic hóa, natri croscarmellose, silic oxit keo khan và chất nóng chảy ép được được rây (950  $\mu$ m) và được trộn 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 5.1: Điều chế hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: EUĐRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG là 1:0,75:2,25 bằng phương pháp ép đùn nóng chảy (HME)

|                                         |          |
|-----------------------------------------|----------|
| ARN-509                                 | 250,0 mg |
| Eudragit® L-100-55                      | 187,5 mg |
| HPMCAS LG                               | 562,5 mg |
| (Lượng báo cáo là cho 1 g sản phẩm HME) |          |

HPMCAS LG, EUĐRAGIT® 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 một máy ép đùn phù hợp, nhiệt độ tối đa 170°C, tốc độ vít 80 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.

Ví dụ 5.2: Điều chế các viên nén chứa hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509 : EUĐRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG là 1:0,75:2,25

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Bột HME của Ví dụ 5.1           | 240,0 mg |
| Silic oxit keo khan             | 9,1 mg   |
| Natri croscarmellose            | 35,0 mg  |
| Xenluloza vi tinh thể silic hóa | 412,4 mg |
| Magie stearat                   | 3,5 mg   |

(lượng cho 1 viên)

Xenluloza vi tinh thể silic hóa, natri croscarmellose, silic oxit keo khan và chất nóng chảy ép được được rây (950  $\mu$ m) và được trộn 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 6.1: Điều chế hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509: EUDRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG là 1:2,25:0,75 bằng phương pháp ép đùn nóng chảy (HME)

|                                         |          |
|-----------------------------------------|----------|
| ARN-509                                 | 250,0 mg |
| Eudragit® L-100-55                      | 562,5 mg |
| HPMCAS LG                               | 187,5 mg |
| (Lượng báo cáo là cho 1 g sản phẩm HME) |          |

HPMCAS LG, 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 một máy ép đùn phù hợp, nhiệt độ tối đa 165°C, tốc độ vít 80 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.

Ví dụ 6.2: Điều chế các viên nén chứa hệ phân tán rắn có tỷ lệ ARN-509 : EUDRAGIT® L 100-55 : HPMCAS LG là 1:2,25:0,75

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Bột HME của Ví dụ 6.1           | 240,0 mg |
| Silic oxit keo khan             | 9,1 mg   |
| Natri croscarmellose            | 35,0 mg  |
| Xenluloza vi tinh thể silic hóa | 412,4 mg |
| Magie stearate                  | 3,5 mg   |
| (lượng cho 1 viên)              |          |

Xenluloza vi tinh thể silic hóa, natri croscarmellose, silic oxit keo khan và chất nóng chảy ép được được rây (950  $\mu\text{m}$ ) và được trộn 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 7: Nghiên cứu độ hòa tan trong ống nghiệm

##### Phương pháp hòa tan

Các viên nén được cho vào 300 ml SGFsp (pepsin của môi trường dịch vị mô phỏng (Simulated Gastric Fluid sine pepsin)) trong 15 phút, khuấy, tốc độ 100 vòng/phút, sau đó cho vào 900 ml FaSSIF (dịch ruột mô phỏng ở trạng thái nhịn ăn), khuấy, tốc độ 100 vòng/phút. Đo% ARN-509 hòa tan bằng UHPLC-Phát hiện UV ở 242 nm.

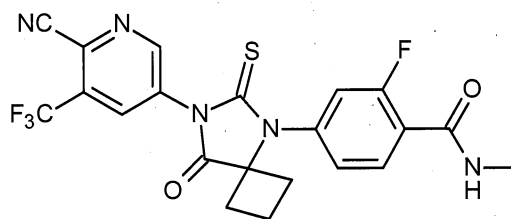
Liều lượng mỗi bình là 120 mg. Sử dụng viên nén 60 mg. Hai viên nén một bình.

##### Kết quả (% hòa tan dưới dạng hàm thời gian (phút)).

| Thời gian (phút)       | 5   | 14  | 20   | 25   | 35   | 45   | 60   | 75   | 105  | 135  | 285  |
|------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Các viên nén Ví dụ 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 |
| Các viên nén Ví dụ 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 |
| Các viên nén           | 4,6 | 7,1 | 77,1 | 77,5 | 75,9 | 72,5 | 69,1 | 64,2 | 65,2 | 61,0 | 57,1 |

| Thời gian<br>(phút)       | 5   | 14  | 20   | 25   | 35   | 45   | 60   | 75   | 105  | 135  | 285  |
|---------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ví dụ 3.4                 | 4,6 | 7,2 | 75,5 | 77,4 | 75,3 | 72,7 | 66,7 | 66,4 | 64,2 | 59,9 | 44,2 |
| Các viên nén<br>Ví dụ 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 |
| Các viên nén<br>Ví dụ 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 |
| Các viên nén<br>Ví dụ 6.2 | 2,2 | 3,4 | 76,7 | 85,2 | 85,1 | 78,5 | 49,8 | 21,4 | 17,7 | 17,1 | 15,7 |

## YÊU CẦU BẢO HỘ



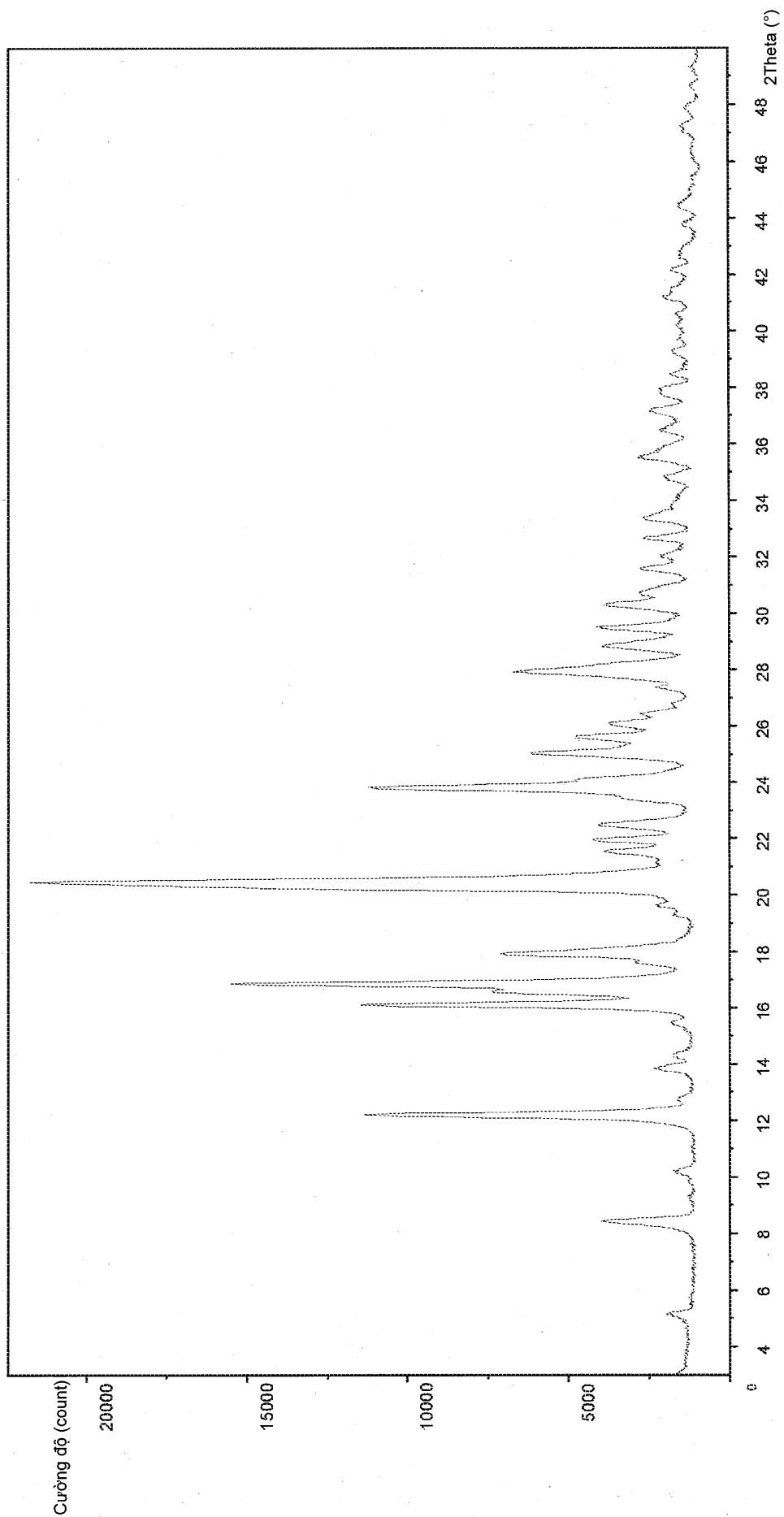
(ARN-509), chất đồng

1. Hệ phân tán rắn chứa (ARN-509), chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và hydroxypropyl metylxeluloza axetat succinat (HPMCAS).
2. Hệ phân tán rắn theo điểm 1, trong đó hệ phân tán bao gồm ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS.
3. Hệ phân tán rắn theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509:(chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) 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 của ARN-509:(chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS) trong hệ phân tán rắn là 1:3.
5. Hệ phân tán rắn theo điểm 3, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509:(chất đồng trùng hợp poly(meth)acrylat và HPMCAS) trong hệ phân tán rắn là 1:2.
6. Hệ phân tán rắn theo điểm 3, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của ARN-509:(chất đồng trùng hợp poly(meth)acrylat và HPMCAS) trong hệ phân tán rắn là 1:1.
7. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS trong hệ phân tán rắn nằm trong các khoảng từ 5:95 đến 95:5.
8. Hệ phân tán rắn theo điểm 7, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS trong hệ phân tán rắn nằm trong các khoảng từ 25:75 đến 75:25.
9. Hệ phân tán rắn theo điểm 8, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat với HPMCAS trong hệ phân tán rắn là 50:50.

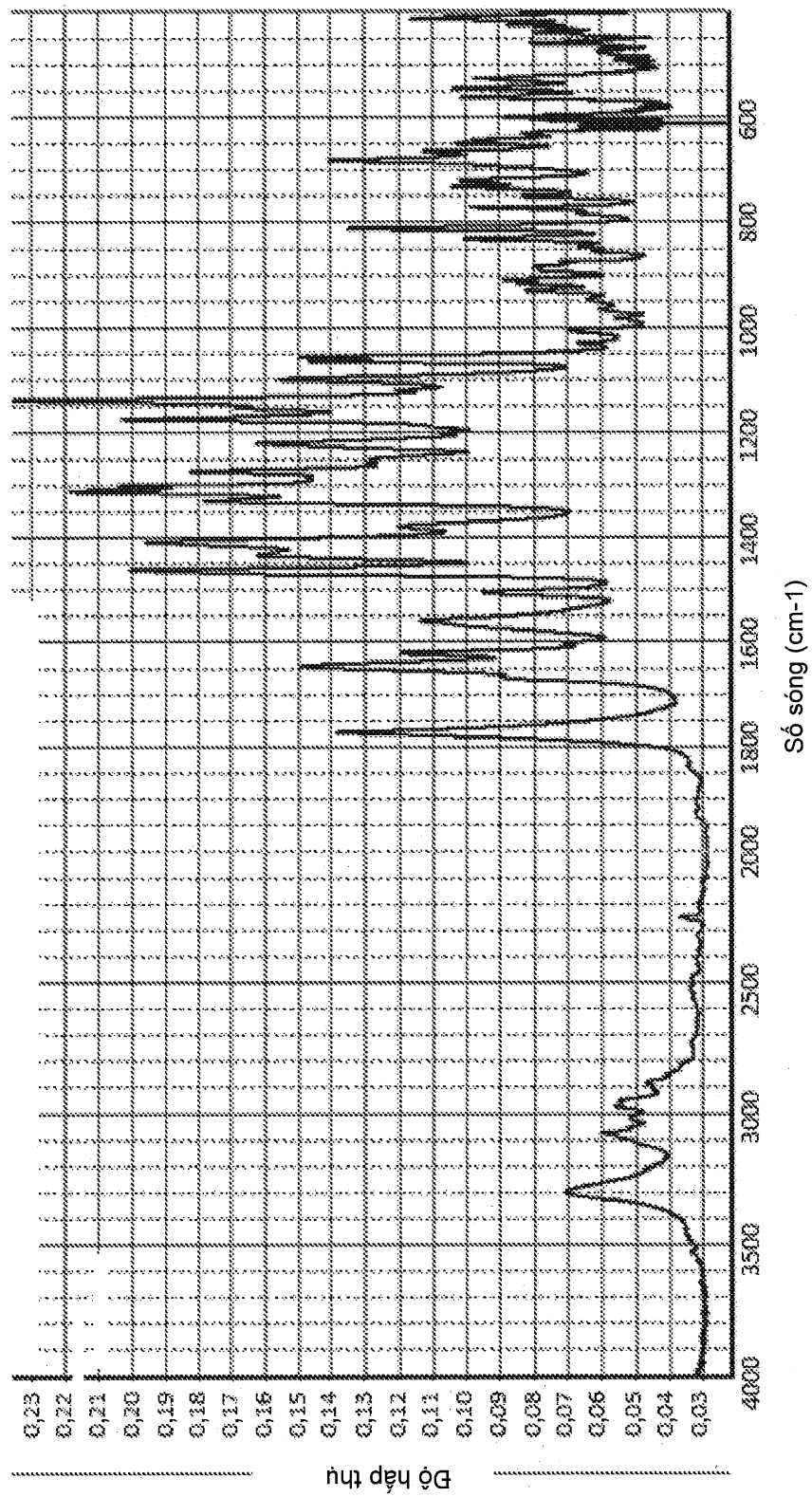
10. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó ARN-509 có mặt dưới dạng vô định hình.
11. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó hệ phân tán là dung dịch rắn.
12. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat là poly(axit metacrylic-co-etyl acrylat) 1:1.
13. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó HPMCAS là HPMCAS LG (loại hạt).
14. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, có thể thu được bằng phương pháp sấy phun.
15. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 13, có thể thu được bằng phương pháp ép đùn nóng chảy.
16. Hạt bao gồm hệ phân tán rắn như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên.
17. Hạt chứa hệ phân tán rắn như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 15.
18. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 15.
19. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hạt theo điểm 16 hoặc điểm 17.
20. Dược phẩm theo điểm 18 hoặc 19, trong đó dược phẩm này chứa 60 mg ARN-509.
21. Dược phẩm theo điểm 18 hoặc 19, trong đó dược phẩm này chứa 120 mg ARN-509.
22. Dược phẩm theo điểm 18 hoặc 19, trong đó dược phẩm này chứa 240 mg ARN-509.
23. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 22, trong đó trọng lượng hệ phân tán rắn nằm trong khoảng từ 20 đến 40 % tổng trọng lượng của dược phẩm.

24. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 23, trong đó chế phẩm có dạng viên nén.
25. Dược phẩm theo điểm 24, trong đó dược phẩm này thích hợp để sử dụng qua đường miệng.
26. Quy trình điều chế hệ phân tán rắn theo điểm 14 bao gồm bước trộn ARN-509, chất đồng trùng hợp poly(met)acrylat và HPMCAS trong dung môi phù hợp và bước sấy phun hỗn hợp này.
27. Quy trình theo điểm 26, trong đó dung môi phù hợp là hỗn hợp của điclometan và metanol.
28. Quy trình theo điểm 27, trong đó tỷ lệ theo trọng lượng của điclometan với metanol trong hỗn hợp là 50:50.
29. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 25, trong đó dược phẩm được sử dụng qua đường miệng.
30. Tổ hợp bao gồm dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 25 và chất chống ung thư khác.
31. Tổ hợp theo điểm 30, trong đó chất chống ung thư là chất ức chế sinh tổng hợp androgen.
32. Tổ hợp theo điểm 30, trong đó chất chống ung thư là abirateron axetat.
33. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 32, 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.

