

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490725 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.19

(22) Дата подачи заявки
2022.09.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/4166* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

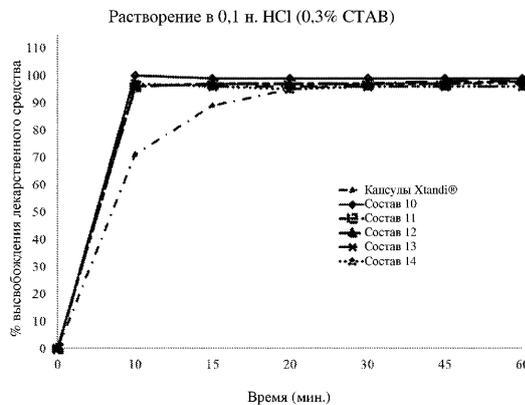
(54) ЖИДКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ЭНЗАЛУТАМИДА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 202111044703
(32) 2021.10.01
(33) IN
(86) PCT/IB2022/059345
(87) WO 2023/053084 2023.04.06
(71) Заявитель:
ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Падхи БиджайКумар, Бирадар
Шайлеш Вишванатх, Сонга Амбедкар
Сунил (IN)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В изобретении описаны жидкие фармацевтические композиции для перорального применения, содержащие энзалутамид, и терапевтические способы их применения.



A1

202490725

202490725

A1

ЖИДКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ЭНЗАЛУТАМИДА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Индии № 202111044703, поданной 1 октября 2021 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В данном документе описаны жидкие фармацевтические композиции для перорального применения, содержащие энзалутамид, и терапевтические варианты их применения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Энзалутамид представляет собой низкомолекулярный ингибитор андрогенных рецепторов. Было показано, что энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогена с андрогенными рецепторами и, следовательно, ингибирует ядерную транслокацию андрогенных рецепторов и их взаимодействие с ДНК. Энзалутамид показан для применения в лечении пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы и метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы.

[0004] Твердые композиции на основе энзалутамида для перорального применения были одобрены для использования. XTANDI® доступен в лекарственных формах, представляющих собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой, и желатиновую мягкую капсулу, заполненную жидкостью. Таблетки доступны в дозах 40 мг и 80 мг. Каждая капсула содержит 40 мг энзалутамида в виде раствора в каприлокапроилполиоксиглицеридах и бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, желатин, раствор сорбита и сорбитана, глицерин, очищенную воду, диоксид титана, поливинилацетат и черный оксид железа в качестве неактивных ингредиентов. Рекомендованная доза XTANDI® составляет 160 мг один раз в день. Таким образом, пациенты должны принимать четыре капсулы по 40 мг, четыре таблетки по 40 мг или две таблетки по 80 мг в день как дозу однократного приема.

[0005] Жидкие композиции на основе энзалутамида для перорального применения раскрыты в WO 2018/037310. Тем не менее, раскрытые составы включают большие количества LABRASOL® и пропиленгликоля. Сообщается, что LABRASOL® имеет горький вкус (см., например, Isabelle *et. al*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 142: 128–140 (2019)), таким образом, композиции по WO 2018/037310 не являются приятными на вкус.

[0006] Таким образом, остается потребность в фармацевтических композициях на основе энзалутамида и, в частности, в жидких композициях на основе энзалутамида для перорального применения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном документе представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие (i) энзалутамид, (ii) необязательно масло, (iii) поверхностно-активное вещество и/или солюбилизатор, (iv) дополнительное поверхностно-активное вещество, (v) антиоксидант, (vi) необязательно ингибитор осаждения и (vii) необязательно воду.

[0008] В одном аспекте представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие:

- (i) от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 85% вес/вес одного из поверхностно-активного вещества и солюбилизатора или их обоих,

где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата, а солюбилизатор предусматривает один или несколько, выбранных из солюбилизаторов на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, солюбилизаторов на основе полиглицерилолеата и солюбилизаторов на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата;

- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа

II, поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I и поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;

- (v) от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта, предусматривающего одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (БНА), бутилгидрокситолуола (БНТ), аргинина, цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфата натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата, гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола;
- (vi) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы; и
- (vii) необязательно воду (например, от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес воды).

[0009] В другом аспекте представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие:

- (i) от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 65% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе

полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата;

- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, поверхностно-активных веществ на основе олеоилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеоилмакроголглицерида и линолеоилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I и поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;
- (v) от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта, предусматривающего одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (БНА), бутилгидрокситолуола (БНТ), аргинина, цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфата натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата, гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола;
- (vi) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы; и
- (vii) необязательно воду (например, от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес воды).

[0010] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 20 мг до приблизительно 45 мг энзалутамида на 1 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 160 мг энзалутамида на 2,5-6,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 160 мг энзалутамида на 6,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 160 мг энзалутамида на 6,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция является приятной на вкус.

[0011] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит масло. В случае присутствия композиция может содержать от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% вес/вес масла, необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла или эфирного масла и от приблизительно 3% до приблизительно 15% вес/вес растительного масла. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ароматизированное масло, выбранное из одного или нескольких из масла мяты перечной, масла солодки, ирисового масла и масла семян аниса. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит растительное масло, выбранное из одного или нескольких из кукурузного масла, льняного масла и рапсового масла.

[0012] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 5% до приблизительно 65% вес/вес поверхностно-активного вещества, включая от приблизительно 5% до приблизительно 55% вес/вес поверхностно-активного вещества, например, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата. В любых вариантах осуществления композиция может содержать от приблизительно 5% до приблизительно 50% вес/вес поверхностно-активного вещества.

[0013] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество предусматривает поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината и поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла, где необязательно поверхностно-активное

вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS, и/или поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой PEG-35 касторовое масло.

[0014] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит или дополнительно содержит солюбилизатор. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 10% до приблизительно 65% вес/вес солюбилизатора, например, где солюбилизатор предусматривает один или несколько, выбранных из солюбилизаторов на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, солюбилизаторов на основе полиглицерилстеарата и солюбилизаторов на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноостеарата. В некоторых вариантах осуществления солюбилизатор предусматривает солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления солюбилизатор представляет собой ACCONON® MC8-2.

[0015] В любых вариантах осуществления композиция может содержать от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес/вес, или от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес, или от приблизительно 5% до приблизительно 20% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления дополнительное поверхностно-активное вещество предусматривает поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I или поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II, где необязательно поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12, поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS, поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I представляет собой CAPMUL® MCM, и/или поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-8.

[0016] В некоторых вариантах осуществления антиоксидант предусматривает одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (BHA), бутилгидрокситолуола (BHT), аргинина, цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфита натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата, гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из DL-метионина, BHA и BHT. В некоторых вариантах осуществления

антиоксидант предусматривает DL-метионин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 0,05% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта.

[0017] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ингибитор осаждения. В случае присутствия композиция может содержать от приблизительно 0,5% до приблизительно 1% вес/вес ингибитора осаждения. Ингибитор осаждения может предусматривать солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, где необязательно ингибитор осаждения представляет собой SOLUPLUS®. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит масло и ингибитор осаждения.

[0018] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит от приблизительно 10% до приблизительно 35% вес/вес соразтворителя, где соразтворитель предусматривает один или несколько, выбранных из моноэтилового эфира диэтиленгликоля, гликофуrolа и N-метилпирролидона. В некоторых вариантах осуществления соразтворитель представляет собой соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

[0019] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно или несколько из подсластителя и ароматизирующего средства. В некоторых вариантах осуществления подсластитель предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы, глицирризината аммония, сахарина, аспартама, ацесульфамата калия, цикламата, эритритола и неотама, и ароматизирующее средство предусматривает один или несколько, выбранных из ароматизатора «ваниль», ароматизатора «банан», ароматизатора «грейпфрут», ароматизатора «клубника», ароматизатора «малина», ароматизатора «жевательная резинка» и ароматизатора «карамель». В некоторых вариантах осуществления подсластитель предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и ароматизирующее средство предусматривает один или несколько, выбранных из ароматизатора «ваниль» и ароматизатора «банан».

[0020] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла; при этом присутствует поверхностно-активное вещество и представляет собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината; дополнительное поверхностно-активное вещество представляет собой дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, присутствует солюбилизатор и представляет собой солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой

кислоты, присутствует ингибитор осаждения и представляет собой ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля и присутствует вода.

[0021] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла; поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината или комбинацию поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината и поверхностно-активного вещества на основе полиоксизтилированного касторового масла, где необязательно поверхностно-активное вещество представляет собой витамин Е TPGS или витамин Е TPGS и PEG-35 касторовое масло; дополнительное поверхностно-активное вещество представляет собой дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида, дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I или дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II; и присутствует ингибитор осаждения и представляет собой ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля.

[0022] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

[0023] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из DL-метионина, ВНА и ВНТ. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0024] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит: (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель;

(x) необязательно ароматизирующее средство и

(xi) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0025] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0026] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

[0027] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-

поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0028] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) антиоксидант;
- (viii) необязательно подсластитель;
- (ix) необязательно ароматизирующее средство и
- (x) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0029] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0030] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(iii) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(iv) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(v) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(vi) антиоксидант;

(vii) необязательно подсластитель;

(viii) необязательно ароматизирующее средство и

(ix) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0031] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0032] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0033] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает аргинин или цистеин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0034] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

[0035] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой

кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицерризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0036] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 1,0% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 3,5% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 13% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;
- (v) приблизительно 12% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 20% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;
- (vii) приблизительно 26% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (viii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (ix) приблизительно 21% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;
- (x) антиоксидант;
- (xi) необязательно подсластитель и
- (xii) необязательно ароматизирующее средство.

[0037] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-

активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицерризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0038] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 4% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 1,5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 5% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 17% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;
- (v) приблизительно 6% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 25% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;
- (vii) приблизительно 40% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (viii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (ix) антиоксидант;
- (x) необязательно подсластитель и
- (xi) необязательно ароматизирующее средство.

[0039] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000

сукцината; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицерризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0040] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 12% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 13% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;
- (v) приблизительно 18% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 20% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;
- (vii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) приблизительно 30% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;
- (ix) антиоксидант;
- (x) необязательно подсластитель и
- (xi) необязательно ароматизирующее средство.

[0041] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного

касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0042] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монокаприлокапрата глицерина типа I;
- (v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
 - (ix) необязательно подсластитель и
 - (x) необязательно ароматизирующее средство.

[0043] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенное ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I представляет собой CAPMUL® MCM; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0044] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель и
- (x) необязательно ароматизирующее средство.

[0045] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-8; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0046] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель и

(x) необязательно ароматизирующее средство.

[0047] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицерризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0048] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 12% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 15% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;

(v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 19% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(vii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) приблизительно 28% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;

(ix) антиоксидант;

(x) необязательно подсластитель и

(xi) необязательно ароматизирующее средство.

[0049] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеоилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0050] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель и

(x) необязательно ароматизирующее средство.

[0051] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солубилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0052] Также представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие:

- (i) приблизительно 160 мг энзалутамида в объеме от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 6,0 мл;
- (ii) от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 55% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата;
- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида,

поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II и поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II; и

- (v) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы.

[0053] Также представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие:

- (i) от приблизительно 3% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 55% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата;
- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких

поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II и поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II; и

- (v) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы.

[0054] В некоторых вариантах осуществления композиция упакована в виде однократной дозы, содержащей 160 мг энзалутамида. В некоторых вариантах осуществления однократная доза характеризуется объемом от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 6,0 мл.

[0055] В некоторых вариантах осуществления композиция не включает поверхностно-активного вещества/солюбилизатора на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида, где необязательно исключенные поверхностно-активное вещество/солюбилизатор на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида представляют собой одно или оба из LABRASOL® и LABRASOL® ALF. Варианты осуществления, исключаящие поверхностно-активные вещества/солюбилизаторы на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида, все еще могут (необязательно) предусматривать солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты (например, ACCONON® MC8 2, солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты).

[0056] В некоторых вариантах осуществления композиция не включает полиэтиленгликоля, где необязательно исключенный полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль-300 (PEG-300) и/или полиэтиленгликоль-400 (PEG-400). В

некоторых вариантах осуществления композиция не включает пропиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления композиция не включает этанола.

[0057] Также в данном документе представлены способы введения энзалутамида нуждающемуся в этом субъекту, включающие пероральное введение любой из описанных в данном документе композиций.

[0058] Также представлены способы лечения рака предстательной железы, включающие пероральное введение любой из описанных в данном документе композиций нуждающемуся в этом субъекту.

[0059] Также в данном документе представлены описанные в данном документе жидкие фармацевтические композиции для перорального применения, предназначенные для применения в лечении рака предстательной железы.

[0060] Также в данном документе представлены варианты применения энзалутамида в получении лекарственного препарата для лечения рака предстательной железы, где лекарственный препарат содержит описанную в данном документе жидкую фармацевтическую композицию для перорального применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0061] На фиг. 1 проиллюстрирован профиль растворения составов 1 и 2, описанных в таблице 1, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0062] На фиг. 2 проиллюстрированы профили растворения составов 3, 4, 5 и 6, описанных в таблице 1, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0063] На фиг. 3 проиллюстрированы профили растворения составов 7, 8 и 9, описанных в таблице 2, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0064] На фиг. 4 представлены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после введения составов 1 и 2, описанных в таблице 1, или капсул XTANDI® самцам собак породы бигль.

[0065] На фиг. 5 представлены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после введения составов 7, 8 и 9, описанных в таблице 2, или капсул XTANDI® самцам собак породы бигль.

[0066] На фиг. 6 проиллюстрирован профиль растворения составов 1, 2, 3 и 4, описанных в таблице 1, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0067] На фиг. 7 проиллюстрирован профиль растворения составов 5, 6, 7, 8 и 9, описанных в таблицах 1 и 2, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0068] На фиг. 8 проиллюстрированы профили растворения составов 10, 11, 12, 13 и 14, описанных в таблице 3, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0069] На фиг. 9 проиллюстрированы профили растворения составов 15, 16 и 17, описанных в таблице 4, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0070] На фиг. 10 проиллюстрирован профиль растворения составов 10, 11, 12, 13 и 14, описанных в таблице 3, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0071] На фиг. 11 проиллюстрирован профиль растворения составов 15, 16 и 17, описанных в таблице 4, и капсул XTANDI® в качестве эталонной композиции.

[0072] На фиг. 12 представлены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после введения состава 10 или капсул XTANDI® субъекту-человеку.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0073] В настоящем изобретении представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, которые предусматривают терапевтически эффективную дозу энзалутамида в удобном объеме композиции. Описанные в данном документе композиции являются в основном приятными на вкус. Таким образом, описанные в данном документе композиции могут способствовать соблюдению и точному выполнению режима лечения пациентами. Кроме того, описанные в данном документе композиции обеспечивают снижение количества принимаемых пациентом единиц дозирования при терапии энзалутамидом, что может быть особенно важно для целевой популяции пациентов, которая включает пожилых пациентов, у которых могут быть трудности с глотанием, и пациентов с дисфагией. Как более подробно описано ниже, композиции могут включать (i) энзалутамид, (ii) необязательно масло, выбранное из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла, (iii) поверхностно-активное вещество и/или солюбилизатор, (iv) дополнительное поверхностно-активное вещество, (v) антиоксидант, (vi) необязательно ингибитор осаждения и (v) необязательно воду.

Определения

[0074] Технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значения, обычно понятные специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение, если не указано иное. Любые подходящие материалы и/или способы, известные специалисту в данной области, могут применяться для осуществления настоящего изобретения с учетом руководства, представленного в данном документе; однако, конкретные материалы и способы описаны для наглядности. Материалы, реагенты и т. п., на которые приводится ссылка в нижеизложенных описании и примерах, могут быть получены из коммерческих источников, если не указано иное.

[0075] Применяемые в данном документе формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если явно не указана только форма единственного числа.

[0076] Применяемый в данном документе термин «приблизительно» в случае использования с числовым значением означает указанное числовое значение, а также плюс или минус 10% от числового значения. Например, термин «приблизительно 10» следует понимать и как «10», и как «9–11».

[0077] Применяемая в данном документе фраза в форме «А/В» или в форме «А и/или В» означает (А), (В) или (А и В); фраза в форме «по меньшей мере одно из А, В и С» означает (А), (В), (С), (А и В), (А и С), (В и С) или (А, В и С).

[0078] Применяемые в данном документе термины «содержащий» и «включающий» используются широко для обозначения того, что описанные композиции, способы и наборы включают по меньшей мере указанные элементы и могут включать другие элементы, которые конкретно не указаны. Фразу «состоящий по сути из» применяют для включения тех конкретно изложенных элементов и дополнительных элементов, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявленного изобретения, такие как вещества, которые не оказывают существенного отрицательного влияния на растворимость энзалутамида в композиции или вкусовые качества композиции.

[0079] Используемый в данном документе термин «субъект» обозначает любое млекопитающее, включая людей. Например, субъект может страдать от состояния или быть подвержен риску развития состояния, которое может быть подвергнуто лечению или предупреждено с помощью энзалутамида, или может принимать энзалутамид для других целей.

[0080] Термины «вводить», «введение» и «осуществлять введение», применяемые в данном документе, относятся к обеспечению, предоставлению, введению дозы и/или назначению, например, медицинским работником, или его или ее уполномоченным представителем, или под его или ее руководством, а также введению, приему или употреблению, осуществляемым, например, с помощью медицинского работника или субъектом.

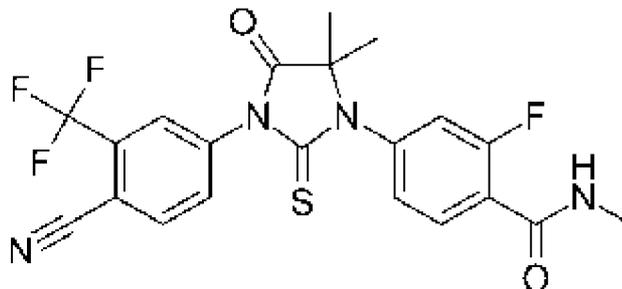
[0081] Термины «лечить», «осуществлять лечение» или «лечение», применяемые в данном документе, включают облегчение, смягчение или ослабление заболевания или состояния или одного или нескольких их симптомов, независимо от того, считается ли заболевание или состояние «вылеченным» или «излеченным», и независимо от того, все ли симптомы устранены.

[0082] Применяемые в данном документе фразы «терапевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективная доза» относятся к количеству или дозе, которые обеспечивают специфический фармакологический эффект, для которого лекарственное средство вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Следует подчеркнуть, что терапевтически эффективное количество не всегда будет эффективно в лечении целевых состояний, даже если такие количество или доза считаются специалистами в данной области терапевтически эффективными количеством или дозой. Исключительно в целях удобства иллюстративные дозы и терапевтически эффективные количества представлены ниже в отношении взрослых субъектов-людей. Специалист в данной области техники может регулировать такие количества в соответствии со стандартными практиками, как это необходимо для лечения конкретного субъекта и/или состояния/заболевания.

[0083] Раскрытие конкретных соединений в рамках конкретных категорий (например, «поверхностно-активное вещество», «солюбилизатор», «дополнительное поверхностно-активное вещество», «ингибитор осаждения» и т. д.) не обязательно является ограничивающим. Специалисты в данной области техники будут понимать, что данное соединение может проявлять более чем одну функцию в данной композиции или может проявлять другую функцию в зависимости от композиции, в которой оно применяется.

Энзалутамид

[0084] Активный ингредиент описанных в данном документе композиций представляет собой энзалутамид. Энзалутамид имеет химическое название 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, молекулярную формулу $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ и молекулярный вес 464,44. Он зарегистрирован под регистрационным номером CAS 915087-33-1. Структурная формула энзалутамида представлена ниже:



[0085] Описанные в данном документе композиции могут содержать энзалутамид в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать энзалутамид в количестве от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес, включая приблизительно 2,5% вес/вес, приблизительно 3% вес/вес,

приблизительно 4% вес/вес, приблизительно 5% вес/вес, приблизительно 6% вес/вес и любое значение между ними. Описанная в данном документе композиция может содержать от приблизительно 20 мг до приблизительно 45 мг энзалутамида на 1 мл композиции, включая от приблизительно 30 мг до приблизительно 45 мг энзалутамида на 1 мл композиции, включая приблизительно 20 мг, приблизительно 21 мг, приблизительно 22 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 24 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 26 мг, приблизительно 27 мг, приблизительно 28 мг, приблизительно 29 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 31 мг, приблизительно 32 мг, приблизительно 33 мг, приблизительно 34 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 36 мг, приблизительно 37 мг, приблизительно 38 мг, приблизительно 39 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 41 мг, приблизительно 42 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 44 мг и приблизительно 45 мг на 1 мл. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит приблизительно 15 мг энзалутамида на 1 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит приблизительно 27 мг энзалутамида на 1 мл композиции. В других вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит приблизительно 30 мг энзалутамида на 1 мл композиции. В других вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит приблизительно 40 мг энзалутамида на 1 мл композиции.

[0086] Как отмечалось выше, энзалутамид, как правило, назначали в дозе, составляющей приблизительно 160 мг/день. Таким образом, описанная в данном документе композиция может предусматривать терапевтически эффективную дозу (например, приблизительно 160 мг) в удобном объеме композиции, таком как объем, составляющий от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 6,0 мл, включая объем, составляющий приблизительно 5 мл, и включая объем, составляющий приблизительно 6 мл. Способность обеспечивать терапевтически эффективную дозу энзалутамида в таком удобном объеме жидкой фармацевтической композиции для перорального применения является целесообразной с точки зрения удобства пациента и может способствовать соблюдению пациентом режима лечения и тем самым улучшить терапевтический результат.

[0087] Описанные в данном документе композиции могут быть представлены в любой лекарственной форме, подходящей для жидкой фармацевтической композиции для перорального применения, включая нерасфасованную лекарственную форму или стандартную лекарственную форму. Для нерасфасованной лекарственной формы объем композиции, обеспечивающий множество доз (например, 150 мл или более), может быть представлен в бутылке. Для стандартной лекарственной формы объем композиции,

обеспечивающий однократную дозу (например, от 3,5 до 6,0 мл), может быть представлен в бутылке или пакете (например, упаковке-стике или саше). В качестве альтернативы для стандартной лекарственной формы объем композиции, обеспечивающий однократную дозу или ее часть, может быть помещен в одну или несколько капсул. Например, объем композиции, обеспечивающий $\frac{1}{4}$ дозы (такой как 1-1,25 мл или 1,5 мл), может быть помещен в одну капсулу, в результате чего 4 капсулы смогут обеспечить полную дозу. Аналогичным образом объем, обеспечивающий $\frac{1}{2}$ дозы (такой как 2-2,5 мл или 3 мл), может быть помещен в одну капсулу, в результате чего 2 капсулы смогут обеспечить полную дозу. Аналогичным образом объем, обеспечивающий $\frac{1}{3}$ дозы (такой как 1 мл при дозе, составляющей 6 мл) может быть помещен в одну капсулу, в результате чего 3 капсулы смогут обеспечить полную дозу.

[0088] Таким образом, описанные в данном документе композиции могут быть упакованы в стандартные лекарственные формы (однократные дозы), содержащие приблизительно 160 мг (включая 160 мг) энзалутамида на стандартную лекарственную форму (на однократную дозу). Например, описанные в данном документе композиции могут быть упакованы в бутылки, флаконы, пакеты, упаковки-стики, саше и т. д. с однократной дозой, каждый из которых содержит приблизительно 160 мг (включая 160 мг) энзалутамида.

[0089] Как проиллюстрировано в приведенных ниже примерах, описанная в данном документе композиция может демонстрировать *in vitro* профили растворения энзалутамида, сравнимые с таковыми для капсул XTANDI®. Дополнительно или в качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может демонстрировать *in vivo* фармакокинетические профили, сравнимые с фармакокинетическими профилями капсул XTANDI®, что может быть отражено в профилях зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после введения. В качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может достигать фармакокинетического профиля, который не сравним с фармакокинетическим профилем XTANDI®, но является терапевтически эффективным, например, терапевтически эффективным для лечения рака предстательной железы.

[0090] Как отмечалось выше, описанные в данном документе композиции, как правило, включают (i) энзалутамид, (ii) необязательно масло, (iii) поверхностно-активное вещество и/или солюбилизатор, (iv) дополнительное поверхностно-активное вещество, (v) антиоксидант, (vi) необязательно ингибитор осаждения и (vii) необязательно воду. В некоторых вариантах осуществления композиции включают (i) энзалутамид, (ii) масло, выбранное из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и

эфирного масла, (iii) поверхностно-активное вещество, (iv) дополнительное поверхностно-активное вещество, (v) антиоксидант, (vi) солюбилизатор, (vii) ингибитор осаждения и (viii) воду. В некоторых вариантах осуществления композиции включают (i) энзалутамид, (ii) поверхностно-активное вещество, (iii) дополнительное поверхностно-активное вещество, (iv) антиоксидант, (v) солюбилизатор, (vi) ингибитор осаждения и (vii) воду. В некоторых вариантах осуществления композиции включают (i) энзалутамид, (ii) масло, выбранное из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла, (iii) поверхностно-активное вещество, (iv) дополнительное поверхностно-активное вещество, (v) антиоксидант и (vi) ингибитор осаждения. В некоторых вариантах осуществления композиции включают (i) энзалутамид, (ii) масло, выбранное из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла, (iii) поверхностно-активное вещество, (iv) дополнительное поверхностно-активное вещество, (v) антиоксидант, (vi) солюбилизатор и (vii) ингибитор осаждения. Энзалутамид обсуждается выше, другие компоненты обсуждаются, в свою очередь, ниже.

Масло

[0091] Описанные в данном документе композиции необязательно могут содержать масло. Масло в основном выполняет для энзалутамида функцию среды-носителя, или диспергирующего средства, или их обоих. Масло может представлять собой одно или несколько, выбранных из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла. В случае присутствия общее содержание масла в описанных в данном документе композициях может составлять от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес или от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% вес/вес.

[0092] В случае присутствия масло может предусматривать одно или несколько растительных масел. В случае присутствия растительное(-ые) масло(-а) может(-гут) присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать растительное(-ые) масло(-а) в общем количестве, составляющем от приблизительно 3% вес/вес до приблизительно 20% вес/вес. Таким образом, общее количество растительного масла, присутствующего в описанной в данном документе композиции, может составлять от приблизительно 3% вес/вес до приблизительно 20% вес/вес или от приблизительно 3% вес/вес до приблизительно 15% вес/вес, включая приблизительно 3% вес/вес, приблизительно 3,5% вес/вес, приблизительно 4% вес/вес, приблизительно 4,5% вес/вес, приблизительно 5% вес/вес, приблизительно 7% вес/вес, приблизительно 9% вес/вес, приблизительно 10% вес/вес, приблизительно 11% вес/вес, приблизительно 12% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес,

приблизительно 17% вес/вес, или приблизительно 20% вес/вес, или любое значение между ними.

[0093] Примеры подходящих растительных масел включают без ограничения кукурузное масло, льняное масло и рапсовое масло. Таким образом, например, описанная в данном документе композиция может содержать кукурузное масло. Например, описанная в данном документе композиция может содержать кукурузное масло в количестве, составляющем от приблизительно 3% вес/вес до приблизительно 20% вес/вес или от приблизительно 3% вес/вес до приблизительно 15% вес/вес, включая приблизительно 3,5% вес/вес, приблизительно 5% вес/вес, приблизительно 9% вес/вес, приблизительно 10% вес/вес, приблизительно 11% вес/вес и приблизительно 12% вес/вес.

[0094] Описанные в данном документе композиции могут содержать одно или несколько из ароматизированного масла и эфирного масла, которые могут выполнять функцию как компонента ароматизатора, так и компонента среды-носителя (и/или диспергирующего средства). В случае присутствия ароматизированное масло и/или эфирное масло может присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать ароматизированное масло и/или эфирное масло в общем количестве, составляющем от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 5% вес/вес. Таким образом, общее количество ароматизированного масла и эфирного масла, присутствующих в описанной в данном документе композиции, может составлять приблизительно 0,5% вес/вес, приблизительно 1,0% вес/вес, приблизительно 1,5% вес/вес, приблизительно 2,0% вес/вес, приблизительно 2,5% вес/вес, приблизительно 3,0% вес/вес, приблизительно 3,5% вес/вес, приблизительно 4,0% вес/вес, приблизительно 4,5% вес/вес, приблизительно 5,0% вес/вес или любое значение между ними.

[0095] Примеры подходящих ароматизированных масел включают без ограничения масло мяты перечной (которое также может быть отнесено к эфирному маслу), масло солодки, ирисовое масло и масло семян аниса. Таким образом, например, описанная в данном документе композиция может содержать масло мяты перечной. Например, описанная в данном документе композиция может содержать масло мяты перечной в количестве, составляющем от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 5% вес/вес, включая приблизительно 1% вес/вес, приблизительно 1,5% вес/вес, приблизительно 4,0% вес/вес, приблизительно 4,5% вес/вес или приблизительно 5,0 вес/вес.

[0096] Примеры подходящих эфирных масел включают без ограничения масла базилика (*Ocimum basilicum*), бергамота (*Citrus bergamia*), черного перца (*Piper nigrum*), коричника китайского (*Cinnamomum cassia*), коричника цейлонского (*Cinnamomum zeylanicum*),

шалфея мускатного (*Salvia sclarea*), гвоздичного дерева (*Eugenia caryophyllata*), кориандра (*Coriandrum sativum*), зиры (*Cuminum cyminum*), фенхеля обыкновенного (*Foeniculum vulgare*), пеларгонии ароматной (*Pelargonium graveolens*), имбиря обыкновенного (*Zingiber officinale*), грейпфрута (*Citrus X paradisi*), ягод можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis*), лимона (*Citrus limon*), Восточно-индийского лимонного сорго (*Cymbopogon flexuosus*), лайма (*Citrus aurantifolia*), майорана (*Origanum majorana*), мялисы лекарственной (*Melissa officinalis*), душицы обыкновенной (*Origanum vulgare*), мяты перечной (*Mentha piperita*), померанца (*Citrus aurantium*), ромашки римской (*Anthemis nobilis*), розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis*), мяты колосистой (*Mentha spicata*), мандарина (*Citrus reticulata*), тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris*), апельсина (*Citrus sinensis*) и кананги душистой (*Cananga odorata*).

Поверхностно-активные вещества

[0097] Описанные в данном документе композиции могут содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ. Примеры подходящих поверхностно-активных веществ включают поверхностно-активные вещества, характеризующиеся значением гидрофильно-липофильного баланса (HLB) от 4 до 16. Неограничивающие примеры подходящих поверхностно-активных веществ включают:

поверхностно-активные вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцинат, также известный как витамин E TPGS и токоферсолан);

поверхностно-активные вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, полиоксиэтилен-35 касторовое масло, также известное как PEG-35 касторовое масло, и макроголглицеринрицинолеат, такой как KOLLIPHOR® EL и KOLLIPHOR® ELP);

поверхностно-активные вещества на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла (например, полиоксил-40-гидрогенизированное касторовое масло, также известное как макроголглицерингидроксистеарат, такой как KOLLIPHOR® RH40);

поверхностно-активные вещества на основе полиоксилгидроксистеарата (например, полиоксил-15-гидроксистеарат, также известный как макрогол-(15)-гидроксистеарат, полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат и полиоксиэтилированная 12-гидроксистеариновая кислота, такая как KOLLIPHOR® HS 15);

поверхностно-активные вещества на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида (например, GELUCIRE® 44/14 и ACCONON® C-44);

поверхностно-активные вещества на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида (например, GELUCIRE® 50/13 и ACCONON® C-50);

поверхностно-активные вещества на основе полиоксилстеарата (например, полиоксилстеарат типа I, такой как GELUCIRE® 48/16);

поверхностно-активные вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS);

поверхностно-активные вещества на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида (например, LABRAFIL® M 2125 CS);

поверхностно-активные вещества на основе монокаприлокапрата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM), поверхностно-активные вещества на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8) и поверхностно-активные вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12) и

поверхностно-активные вещества на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида (например, LABRAFIL® M 2130 CS).

[0098] Таким образом, например, описанная в данном документе композиция может содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината, также известного как витамин E TPGS и токоферсолан); поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, полиоксиэтилен-35 касторового масла, также известного как PEG-35 касторовое масло и макроголглицеринрицинолеат, такой как KOLLIPHOR® EL и KOLLIPHOR® ELP); поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла (например, полиоксил-40-гидрогенизированного касторового масла, также известного как макроголглицерингидроксистеарат, такой как KOLLIPHOR® RH40); поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата (например, полиоксил-15-гидроксистеарата, также известного как макрогол-(15)-гидроксистеарат, полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат и полиоксиэтилированная 12-гидроксистеариновая кислота, такая как KOLLIPHOR® HS 15); поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида (например, GELUCIRE® 44/14 и ACCONON® C-44); поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида (например, GELUCIRE® 50/13 и ACCONON® C-50) и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата (например, полиоксилстеарата типа I, такого как GELUCIRE® 48/16).

[0099] В случае присутствия поверхностно-активное(-ые) вещество(-ва) может(-гут) присутствовать в описанной в данном документе композиции в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может включать одно

или несколько из данных поверхностно-активных веществ в общем количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 65% вес/вес, включая приблизительно 5% вес/вес, приблизительно 5,5% вес/вес, приблизительно 6% вес/вес, приблизительно 6,5% вес/вес, приблизительно 7% вес/вес, приблизительно 10% вес/вес, приблизительно 12% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес, приблизительно 17% вес/вес, приблизительно 20% вес/вес, приблизительно 22% вес/вес, приблизительно 25% вес/вес, приблизительно 30% вес/вес, приблизительно 35% вес/вес, приблизительно 40% вес/вес, приблизительно 45% вес/вес, приблизительно 50% вес/вес, приблизительно 55% вес/вес, приблизительно 60% вес/вес, или приблизительно 65% вес/вес, или любое значение между ними. Если применяют комбинации поверхностно-активных веществ, каждое из них может присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать относительно большое количество одного поверхностно-активного вещества и относительно небольшое количество другого(-их) или может содержать относительно равные их количества.

Дополнительные поверхностно-активные вещества

[0100] Описанные в данном документе композиции, как правило, дополнительно содержат одно или несколько поверхностно-активных веществ в качестве дополнительных поверхностно-активных веществ. Одно или несколько дополнительных поверхностно-активных веществ могут быть выбраны из поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS); поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида (например, LABRAFIL® M 2125 CS); поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида (например, LABRAFIL® M 2130 CS); поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8); поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM) и поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12). Одно или несколько дополнительных поверхностно-активных веществ могут присутствовать в описанной в данном документе композиции в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может включать одно или несколько из данных дополнительных поверхностно-активных веществ в общем количестве, составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес, включая от приблизительно 5% до приблизительно 20% вес/вес, включая приблизительно 5% вес/вес, приблизительно 6% вес/вес, приблизительно 7% вес/вес, приблизительно 8% вес/вес,

приблизительно 9% вес/вес, приблизительно 10% вес/вес, приблизительно 11% вес/вес, приблизительно 12% вес/вес, приблизительно 13% вес/вес, приблизительно 14% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес, приблизительно 16% вес/вес, приблизительно 17% вес/вес, приблизительно 18% вес/вес, приблизительно 19% вес/вес, приблизительно 20% вес/вес и любое значение между ними. Если применяют комбинации дополнительных поверхностно-активных веществ, каждое из них может присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать относительно большое количество одного дополнительного поверхностно-активного вещества и относительно небольшое количество другого(-их) или может содержать относительно равные их количества.

[0101] В конкретных вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин Е TPGS). Например, описанная в данном документе композиция может включать витамин Е TPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая приблизительно 6% вес/вес, или от приблизительно 14% вес/вес до приблизительно 17% вес/вес, включая приблизительно 14% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес, приблизительно 16% вес/вес или приблизительно 17% вес/вес. В других конкретных вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин Е TPGS) и поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, PEG-35 касторовое масло, такое как KOLLIPHOR® ELP), например, содержит витамин Е TPGS и PEG-35 касторовое масло (например, KOLLIPHOR® ELP) в общем количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, например, приблизительно 12% вес/вес или приблизительно 18% вес/вес витамина Е TPGS и приблизительно 21% вес/вес или приблизительно 30% вес/вес PEG-35 касторового масла (например, KOLLIPHOR® ELP).

[0102] В соответствии с любым из данных вариантов осуществления композиция может дополнительно содержать дополнительное поверхностно-активное вещество, такое как поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® М 1944 CS), например, в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес. Например, описанная в данном документе композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® М 1944 CS) в количестве, составляющем приблизительно 12%

вес/вес, приблизительно 13% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес или приблизительно 17% вес/вес. В конкретных примерах описанная в данном документе композиция может включать витамин Е ТPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая приблизительно 6% вес/вес, и поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® М 1944 CS) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 17% вес/вес. В качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может включать витамин Е ТPGS и PEG-35 касторовое масло (например, KOLLIPHOR® ELP) в общем количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, например, приблизительно 12% вес/вес витамина Е ТPGS и приблизительно 21% PEG-35 касторового масла (например, KOLLIPHOR® ELP), и поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® М 1944 CS) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 13% вес/вес. В качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может включать витамин Е ТPGS и PEG-35 касторовое масло (например, KOLLIPHOR® ELP) в общем количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, например, приблизительно 18% вес/вес витамина Е ТPGS и приблизительно 30% PEG-35 касторового масла (например, KOLLIPHOR® ELP), и поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® М 1944 CS) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 13% вес/вес. В качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может включать витамин Е ТPGS и PEG-35 касторовое масло (например, KOLLIPHOR® ELP) в общем количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, например, приблизительно 17% вес/вес витамина Е ТPGS и приблизительно 28% PEG-35 касторового масла (например, KOLLIPHOR® ELP), и поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® М 1944 CS) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 15% вес/вес.

[0103] В качестве альтернативы композиция может дополнительно содержать дополнительное поверхностно-активное вещество, такое как поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM), например, в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес. Например, описанная в данном документе композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем приблизительно 7% вес/вес. В конкретных примерах описанная в данном документе композиция может включать витамин E TPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая приблизительно 17% вес/вес, и поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 7% вес/вес.

[0104] В качестве альтернативы композиция может дополнительно содержать дополнительное поверхностно-активное вещество, такое как поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8), например, в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес. Например, описанная в данном документе композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем приблизительно 7% вес/вес. В конкретных примерах описанная в данном документе композиция может включать витамин E TPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая приблизительно 17% вес/вес, и поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 7% вес/вес.

[0105] В качестве альтернативы композиция может дополнительно содержать дополнительное поверхностно-активное вещество, такое как поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12),

например, в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес. Например, описанная в данном документе композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем приблизительно 6% вес/вес или приблизительно 7% вес/вес. В конкретных примерах описанная в данном документе композиция может включать витамин E TPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая приблизительно 17% вес/вес, и поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 7% вес/вес. В качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может включать витамин E TPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая приблизительно 15% вес/вес, и поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 7% вес/вес. В качестве дополнительной альтернативы описанная в данном документе композиция может включать витамин E TPGS в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, включая от приблизительно 14% вес/вес до приблизительно 17% вес/вес, включая приблизительно 14% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес, приблизительно 16% вес/вес или приблизительно 17% вес/вес, и поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12) в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества в количестве, составляющем от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 30% вес/вес или от приблизительно 5% вес/вес до приблизительно 25% вес/вес, включая приблизительно 6% вес/вес или приблизительно 7% вес/вес.

Ингибиторы осаждения

[0106] Описанная в данном документе композиция необязательно может содержать ингибитор осаждения. Неограничивающие примеры подходящих ингибиторов осаждения включают один или несколько солубилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®),

солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля (например, KOLLIPHOR® P188 или P407), солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона (например, KOLLIDON® K-30), солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата (например, KOLLIDON® VA-64), солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля (например, KOLLICOAT® IR), солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (также известной как НМРС и гипромеллоза) и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы (например, ACOAT®). Ингибитор осаждения может применяться в любом подходящем количестве. Например, композиция может содержать один или несколько ингибиторов осаждения в общем количестве, составляющем от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 5% вес/вес или от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 1% вес/вес, включая приблизительно 0,5% вес/вес, приблизительно 0,75% вес/вес, приблизительно 1% вес/вес, приблизительно 1,5% вес/вес, приблизительно 2% вес/вес, приблизительно 2,5% вес/вес, приблизительно 3% вес/вес, приблизительно 3,5% вес/вес, приблизительно 4% вес/вес, приблизительно 4,5% вес/вес, приблизительно 5% вес/вес и любое значение между ними. Например, описанная в данном документе композиция может содержать солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®) в количестве, составляющем от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 5% вес/вес, включая приблизительно 0,5% вес/вес, или приблизительно 0,65% вес/вес, или приблизительно 0,75% вес/вес.

Соразтворитель

[0107] Описанные в данном документе композиции необязательно могут содержать один или несколько соразтворителей. Неограничивающие примеры подходящих соразтворителей включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (например, TRANSCUTOL® HP или TRANSCUTOL® P), эфир полиэтиленгликоля и тетрагидрофурфурилового спирта (например, гликофурол) и N-метилпирролидон (например, PHARMASOLVE™ V). Соразтворитель может присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может включать соразтворитель в количестве, составляющем от приблизительно 10% вес/вес до приблизительно 35% вес/вес, включая приблизительно 10% вес/вес, приблизительно 15% вес/вес, приблизительно 19% вес/вес, приблизительно 20% вес/вес, приблизительно 25% вес/вес, приблизительно 30% вес/вес, приблизительно 35% вес/вес и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит в качестве соразтворителя моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (например,

TRANSCUTOL® HP или TRANSCUTOL® P), например, в количестве, составляющем приблизительно 20% вес/вес или 25% вес/вес композиции.

Солюбилизаторы

[0108] Описанные в данном документе композиции могут содержать один или несколько солюбилизаторов. Неограничивающие примеры подходящих солюбилизаторов включают солюбилизаторы, характеризующиеся значением HLB 11–15, такие как солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, такие как солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8-2), солюбилизаторы на основе полиглицерилолеата (например, полиглицерил-10-олеат, такой как CAPROL® PGE 860), солюбилизаторы на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата (например, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат или полисорбат-80). В некоторых вариантах осуществления композиция не включает солюбилизатора/поверхностно-активного вещества на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида (например, не включает LABRASOL® и не включает LABRASOL® ALF). Варианты осуществления, исключаящие солюбилизаторы/поверхностно-активные вещества на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида, все еще могут (необязательно) предусматривать солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого каприлокапроилполиоксилглицерида/каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8 2, солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты).

[0109] В случае присутствия солюбилизатор может присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать один или несколько солюбилизаторов в общем количестве, составляющем от приблизительно 10% вес/вес до приблизительно 65% вес/вес, например, приблизительно 15% вес/вес, приблизительно 20% вес/вес, приблизительно 25% вес/вес, приблизительно 27% вес/вес, приблизительно 30% вес/вес, приблизительно 35% вес/вес, приблизительно 40% вес/вес, приблизительно 45% вес/вес, приблизительно 50% вес/вес, приблизительно 55% вес/вес, приблизительно 60% вес/вес, приблизительно 65% вес/вес или любое значение между ними. Если применяют комбинации солюбилизаторов, каждый из них может присутствовать в любом подходящем количестве.

[0110] Описанная в данном документе композиция может содержать солюбилизатор, выбранный из одного или нескольких солюбилизаторов на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты, таких как солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого каприлокапроилполиоксилглицерида и

каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8-2), солюбилизаторов на основе полиглицерилолеата (например, полиглицерил-10-олеат, такой как CAPROL® PGE 860), солюбилизаторов на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата (например, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат или полисорбат-80). Солюбилизатор может применяться в относительно больших количествах, например, составляющих от приблизительно 10% до приблизительно 65% вес/вес, как раскрыто выше. Например, описанная в данном документе композиция может содержать солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого

каприлокапроилполиоксилглицерида/каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8-2), например, в количестве, составляющем от приблизительно 10% до приблизительно 65% вес/вес, включая приблизительно 25% вес/вес, приблизительно 40% вес/вес, приблизительно 55% вес/вес или приблизительно 60% вес/вес.

[0111] Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит комбинацию солюбилизатора и ингибитора осаждения, например, солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого каприлокапроилполиоксилглицерида/каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8-2) и ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®). Например, описанная в данном документе композиция может содержать приблизительно 25% вес/вес, приблизительно 40% вес/вес, приблизительно 55% вес/вес или приблизительно 60% вес/вес, включая количество, составляющее от приблизительно 55% вес/вес до приблизительно 60% вес/вес, солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого каприлокапроилполиоксилглицерида/каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8-2) и от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 0,75% вес/вес, включая количество, составляющее приблизительно 0,5% вес/вес, или приблизительно 0,65% вес/вес, или приблизительно 0,75% вес/вес, солюбилизатора на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®).

Антиоксиданты

[0112] Описанные в данном документе композиции, как правило, содержат один или несколько антиоксидантов. Неограничивающие примеры подходящих антиоксидантов включают DL-метионин, бутилгидроксианизол (BHA), бутилгидрокситолуол (BHT), аргинин, цистеин, аскорбилпальмитат, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, пропилгаллат, гамма-линоленовую кислоту, аскорбиновую кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и альфа-токоферол. Таким образом, в

соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления описанная в данном документе композиция может содержать антиоксидант. Например, описанная в данном документе композиция может содержать один или несколько антиоксидантов, выбранных из DL-метионина, ВНА и ВНТ. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать один или несколько из DL-метионина, аргинина и цистеина. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать DL-метионин. Антиоксидант(ы) может(-гут) присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать один или несколько антиоксидантов в общем количестве, составляющем от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,0% вес/вес, включая от приблизительно 0,05% до приблизительно 1,0% вес/вес, включая любое значение между ними.

Подсластители/ароматизирующие средства

[0113] Описанные в данном документе композиции необязательно могут содержать один или несколько подсластителей и/или одно или несколько ароматизирующих средств. Примеры подходящих подсластителей включают без ограничения сукралозу, глицирризиновую кислоту и ее соли (например, глицирризинат аммония), сахарин, аспартам, ацесульфам калия, цикламат, эритритол и неотам. Таким образом, в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления описанная в данном документе композиция может содержать подсластитель. Например, описанная в данном документе композиция может содержать один или несколько подсластителей, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония. Подсластитель(-и) может(-гут) присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать один или несколько подсластителей в общем количестве, составляющем от приблизительно 0,015% вес/вес до приблизительно 0,75% вес/вес или от приблизительно 0,015% вес/вес до приблизительно 2% вес/вес, включая любое значение между ними.

[0114] Примеры подходящих ароматизирующих средств включают без ограничения ароматизатор «ваниль», ароматизатор «банан», ароматизатор «грейпфрут», ароматизатор «клубника», ароматизатор «малина», ароматизатор «жевательная резинка» и ароматизатор «карамель». Таким образом, в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления описанная в данном документе композиция может содержать ароматизирующее средство. Например, описанная в данном документе композиция может содержать ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан». Ароматизирующее(-ие) средство(-а) может(-гут) присутствовать в любом подходящем количестве. Например, описанная в данном документе композиция может содержать одно или несколько

ароматизирующих средств в общем количестве, составляющем от приблизительно 0,01% вес/вес до приблизительно 1,0% вес/вес, включая любое значение между ними.

Вода

[0115] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция содержит воду (например, очищенную воду). В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес, включая приблизительно 1% вес/вес, приблизительно 1,5% вес/вес, приблизительно 2% вес/вес, приблизительно 2,5% вес/вес, приблизительно 3% вес/вес, приблизительно 3,5% вес/вес, приблизительно 4% вес/вес, приблизительно 4,5% вес/вес и 5% вес/вес.

Дополнительные компоненты

[0116] Описанная в данном документе композиция необязательно может дополнительно содержать один или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых компонентов, подходящих для применения в жидкой фармацевтической композиции для перорального применения. Например, описанная в данном документе композиция необязательно может дополнительно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как модификаторы вязкости (например, загустители), разбавители, средства для регулирования уровня pH, красители, другие ароматизирующие средства, другие средства, маскирующие вкусовые характеристики, другие консерванты и т. д.

Исключенные компоненты

[0117] Как указано выше, в WO 2018/037310 раскрыты композиции на основе энзалутамида, которые включают большие количества LABRASOL® и пропиленгликоля. В частности, в WO 2018/037310 раскрыты композиции на основе энзалутамида, которые включают один или несколько из LABRASOL®, LABRASOL® ALF, полиэтиленгликоля-300 (PEG-300) и полиэтиленгликоля-400 (PEG-400) в качестве «поверхностно-активных веществ», а также раскрыты композиции на основе энзалутамида, которые включают пропиленгликоль и/или этанол в качестве растворителя. В композициях по настоящему изобретению не требуются такие компоненты. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция не включает поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида, как раскрыто в WO 2018/037310 (например, LABRASOL®, LABRASOL® ALF, которые в WO 2018/037310 отнесены к поверхностно-активным веществам, но также могут рассматриваться в качестве солюбилизаторов), и не включает полиэтиленгликоля (например, PEG 300, PEG 400). В дополнительных

конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция дополнительно или в качестве альтернативы не включает пропиленгликоля и не включает этанола. То есть в конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция не включает каких-либо поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида (например, LABRASOL®, LABRASOL® ALF) и не включает полиэтиленгликоля (например, PEG-300, PEG-400). В дополнительных конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция не включает пропиленгликоля и не включает этанола. В дополнительных конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция не включает каких-либо поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида (например, LABRASOL®, LABRASOL® ALF), пропиленгликоля и этанола. В других конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция не включает количеств поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида (например, LABRASOL®, LABRASOL® ALF), полиэтиленгликоля (например, PEG-300, PEG-400), пропиленгликоля или этанола, применяемых в композициях по WO 2018/037310. Например, в конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция не включает от приблизительно 30% до приблизительно 90% вес/вес одного или нескольких поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида и полиэтиленгликоля. В дополнительных конкретных вариантах осуществления любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, композиция дополнительно или в качестве альтернативы не включает пропиленгликоля и не включает этанола. Как отмечалось выше, варианты осуществления, исключаящие солюбилизаторы/поверхностно-активные вещества на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида (например, LABRASOL®, LABRASOL® ALF), все еще могут (необязательно) предусматривать солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты (например, ACCONON® MC8-2, солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты).

Композиции

[0118] Ниже раскрыты в качестве конкретных иллюстративных варианты осуществления композиций, описанных в данном документе.

[0119] В одном аспекте представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие:

- (i) от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 85% вес/вес одного из поверхностно-активного вещества и солюбилизатора или их обоих,

где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата, а солюбилизатор предусматривает один или несколько, выбранных из солюбилизаторов на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, солюбилизаторов на основе полиглицерилолеата и солюбилизаторов на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата;

- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I и поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;

- (v) от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта, предусматривающего одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (БНА), бутилгидрокситолуола (БНТ), аргинина,

цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфита натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата, гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола;

- (vi) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы; и
- (vii) необязательно воду (например, от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес воды).

[0120] В другом аспекте представлены жидкие фармацевтические композиции на основе энзалутамида для перорального применения, содержащие:

- (i) от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 65% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество содержит одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината, также известного как витамин E TPGS и токоферсолан); поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, полиоксиэтилен-35 касторового масла, также известного как PEG-35 касторовое масло и макроголглицеринрицинолеат, такой как KOLLIPHOR® EL и KOLLIPHOR® ELP); поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла (например, полиоксил-40-гидрогенизированного касторового масла, также известного как макроголглицерингидроксистеарат, такой как KOLLIPHOR® RH40); поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата (например, полиоксил-15-гидроксистеарата, также известного как макрогол-(15)-гидроксистеарат, полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат и полиоксиэтилированная 12-

гидроксистеариновая кислота, такая как KOLLIPHOR® HS 15); поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида (например, GELUCIRE® 44/14 и ACCONON® C-44); поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида (например, GELUCIRE® 50/13 и ACCONON® C-50) и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата (например, полиоксилстеарата типа I, такого как GELUCIRE® 48/16);

(iv) от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12), поверхностно-активных веществ на основе олеоилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS), поверхностно-активных веществ на основе линолеоилмакроголглицерида и линолеоилполиоксилглицерида (например, LABRAFIL® M 2125 CS), поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида (например, LABRAFIL® M 2130 CS), поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8) и поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM);

(v) от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта, предусматривающего одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (BHA), бутилгидрокситолуола (BHT), аргинина, цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфита натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата, гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола;

(vi) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®), солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля (например, KOLLIPHOR® P 188 или P407), солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона (например, KOLLIDON® K-30), солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата (например, KOLLIDON® VA-64), солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля (например, KOLLICOAT® IR), солюбилизаторов на основе НМРС и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы (например, ACOAT®),
и

(vii) необязательно от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес воды.

[0121] В случае присутствия масла может составлять от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% вес/вес композиции, где необязательно композиция содержит от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла или эфирного масла и от приблизительно 3% до приблизительно 15% вес/вес растительного масла. Дополнительно или в качестве альтернативы композиция может содержать от приблизительно 5% до приблизительно 50% вес/вес поверхностно-активного вещества. Дополнительно или в качестве альтернативы композиция может содержать от приблизительно 5% до приблизительно 20% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества. Дополнительно или в качестве альтернативы композиция необязательно может содержать от приблизительно 0,5% до приблизительно 1% вес/вес ингибитора осаждения.

[0122] Как отмечалось выше, описанная в данном документе композиция может содержать комбинацию поверхностно-активных веществ, такую как комбинация любых двух или больше поверхностно-активных веществ, перечисленных выше в пункте (iii). В некоторых вариантах осуществления, содержащих комбинацию поверхностно-активных веществ, одно из поверхностно-активных веществ представляет собой поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, PEG-35 касторовое масло, такое как KOLLIPHOR® ELP). Например, описанная в данном документе композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS) и поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, PEG-35 касторовое масло, такое как KOLLIPHOR® ELP). В качестве альтернативы описанная в данном документе композиция может содержать один тип поверхностно-активного вещества, такой как поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS).

[0123] В дополнение к одному или нескольким поверхностно-активным веществам описанная в данном документе композиция дополнительно содержит дополнительное поверхностно-активное вещество. Например, композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS), поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, PEG-35 касторовое масло, такое как KOLLIPHOR® ELP) и дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеоилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS). В другом примере композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS) и дополнительное поверхностно-активное вещество на основе

олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS). В другом примере композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS) и дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I (например, CAPMUL® MCM). В другом примере композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS) и дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа I (например, CAPMUL® PG-8). В другом примере композиция может содержать поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (например, витамин E TPGS) и дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-12).

[0124] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит от приблизительно 10% до приблизительно 35% вес/вес соразтворителя, выбранного из одного или нескольких из моноэтилового эфира диэтиленгликоля (например, TRANSCUTOL® HP или TRANSCUTOL® P), эфира полиэтиленгликоля и тетрагидрофурурилового спирта (например, гликофуrola) и N-метилпирролидона (например, PHARMASOLVE™ V).

[0125] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит или дополнительно содержит от приблизительно 10% до приблизительно 65% вес/вес солюбилизатора, предусматривающего один или несколько, выбранных из солюбилизаторов на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, таких как солюбилизаторы на основе полиэтиленгликолевого каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида (например, ACCONON® MC8-2), солюбилизаторов на основе полиглицерилолеата (например, полиглицерил-10-олеат, такой как CAPROL® PGE 860) и солюбилизаторов на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата (например, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат или полисорбат-80).

[0126] В любых вариантах осуществления масло может предусматривать масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла, поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (такое как витамин E TPGS), дополнительное поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS), и ингибитор осаждения может

представлять собой солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®).

[0127] В качестве альтернативы масло может предусматривать масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла, поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (такое как витамин Е TPGS) и поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла (например, PEG-35 касторовое масло, такое как KOLLIPHOR® ELP), дополнительное поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида (например, LABRAFIL® M 1944 CS), и ингибитор осаждения может представлять собой солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®).

[0128] В качестве альтернативы масло может предусматривать масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла, поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (такое как витамин Е TPGS), дополнительное поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8), и ингибитор осаждения может представлять собой солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®).

[0129] В качестве альтернативы масло может предусматривать масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла, поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (такое как витамин Е TPGS), дополнительное поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (например, CAPMUL® PG-8), и ингибитор осаждения может представлять собой солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®).

[0130] В качестве альтернативы масло может предусматривать масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла, поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината (такое как витамин Е TPGS),

дополнительное поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II (такое как CAPMUL® PG-12), и ингибитор осаждения может представлять собой солюбилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (например, SOLUPLUS®).

[0131] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
 - (ix) необязательно подсластитель;
 - (x) необязательно ароматизирующее средство и
 - (xi) воду в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

[0132] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из DL-метионина, ВНА и ВНТ. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0133] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0134] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0135] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель;

(x) необязательно ароматизирующее средство и

(xi) воду в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

[0136] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицерризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0137] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) антиоксидант;

(viii) необязательно подсластитель;

(ix) необязательно ароматизирующее средство и

(x) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0138] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0139] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(iii) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(iv) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(v) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(vi) антиоксидант;

(vii) необязательно подсластитель;

(viii) необязательно ароматизирующее средство и

(ix) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0140] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе

токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0141] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
 - (ix) необязательно подсластитель;
 - (x) необязательно ароматизирующее средство и
 - (xi) воду в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[0142] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант

предусматривает аргинин или цистеин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0143] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

[0144] В конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; и антиоксидант предусматривает DL-метионин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль» и «банан».

[0145] В других конкретных вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 1,0% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 3,5% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 13% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида, такого как LABRAFIL® M 1944 CS;
- (v) приблизительно 12% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, такого как витамин E TPGS;
- (vi) приблизительно 20% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля, такого как TRANSCUTOL® HP или TRANSCUTOL® P;
- (vii) приблизительно 26% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, такого как солюбилизаторы на основе каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида, например, ACCONON® MC8-2;
- (viii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, такого как SOLUPLUS®;
- (ix) приблизительно 21% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла, такого как PEG-35 касторовое масло, например, KOLLIPHOR® ELP;
- (x) антиоксидант;
- (xi) необязательно подсластитель и
- (xii) необязательно ароматизирующее средство.

[0146] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного

касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0147] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 4% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 1,5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 5% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе олеоилполиоксил-6-глицерида, такого как LABRAFIL® M 1944 CS;
- (v) приблизительно 6% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, такого как поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината (витамин E TPGS);
- (vi) приблизительно 25% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля, такого как TRANSCUTOL® HP или TRANSCUTOL® P;
- (vii) приблизительно 40% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, такого как солюбилизатор на основе каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида или ACCONON® MC8-2;
- (viii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, такого как SOLUPLUS®;
- (ix) антиоксидант;
- (x) необязательно подсластитель и
- (xi) необязательно ароматизирующее средство.

[0148] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; поверхностно-активное вещество на основе олеоилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых

глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0149] В конкретных вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 12% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 13% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида, такого как LABRAFIL® М 1944 CS;
- (v) приблизительно 18% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, такого как витамин Е ТPGS;
- (vi) приблизительно 20% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля, такого как TRANSCUTOL® HP или TRANSCUTOL® P;
- (vii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, такого как SOLUPLUS®;
- (viii) приблизительно 30% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла, такого как PEG-35 касторовое масло, например, KOLLIPHOR® ELP;
- (x) антиоксидант;
- (xi) необязательно подсластитель и
- (xii) необязательно ароматизирующее средство.

[0150] В конкретных вариантах осуществления ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® М 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин Е ТPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой

SOLUPLUS®; поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0151] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монокаприлокапрата глицерина типа I, такого как CAPMUL® MCM;
- (v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, такого как поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината (витамин E TPGS);
- (vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, такого как солюбилизатор на основе каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида или ACCONON® MC8-2;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, такого как SOLUPLUS®;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель и
- (x) необязательно ароматизирующее средство.

[0152] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I представляет собой CAPMUL® MCM; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-

поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0153] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II, такого как CAPMUL® PG-8;
- (v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, такого как поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината (витамин E TPGS);
- (vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, такого как солюбилизатор на основе каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида или ACCONON® MC8-2;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, такого как SOLUPLUS®;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель и
- (x) необязательно ароматизирующее средство.

[0154] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-8; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант

предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0155] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, такого как CAPMUL® PG-12;
- (v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, такого как поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината (витамин E TPGS);
- (vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, такого как солюбилизатор на основе каприлокапроилполиоксилглицерида и каприлокапроилмакроголглицерида или ACCONON® MC8-2;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, такого как SOLUPLUS®;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель и
- (x) необязательно ароматизирующее средство.

[0156] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и

бутилгидрокситолуола (ВНТ); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0157] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 12% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 15% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;
- (v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 19% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;
- (vii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля;
- (viii) приблизительно 28% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;
- (ix) антиоксидант;
- (x) необязательно подсластитель и
- (xi) необязательно ароматизирующее средство.

[0158] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS; соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (ВНА) и бутилгидрокситолуола (ВНТ); при этом присутствует подсластитель, и он

предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

[0159] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения содержит:

- (i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель и
- (x) необязательно ароматизирующее средство.

[0160] В дополнительных конкретных вариантах осуществления вышеизложенного ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной; растительное масло представляет собой кукурузное масло; дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12; поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината; солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2; ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®; антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT); при этом присутствует подсластитель, и он предусматривает один или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает «ваниль».

Терапевтические способы/варианты применения

[0161] В настоящем изобретении также предусмотрены варианты применения описанных в данном документе композиций в способах лечения, которые включают пероральное введение описанной в данном документе жидкой фармацевтической композиции на основе энзалутамида для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Например, субъект может быть субъектом-человеком, страдающим раком предстательной железы, и, как правило, является субъектом мужского пола. Рак предстательной железы может представлять собой прогрессирующий рак предстательной железы, включая рак предстательной железы, который не отвечает на гормональную терапию или хирургическое лечение с целью снижения уровня тестостерона или который распространился на другие части тела. Композиция может быть введена в любой терапевтически эффективной дозе в соответствии с любым подходящим режимом введения доз. Например, композиция может быть введена один раз в день в количестве, которое обеспечивает суточную дозу энзалутамида, составляющую приблизительно 160 мг.

ПРИМЕРЫ

[0162] Следующие конкретные примеры описанных в данном документе композиций включены в качестве иллюстративных примеров. Эти примеры не предназначены для ограничения каким-либо образом объема настоящего изобретения. Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Пример 1

[0163] Составы, содержащие 160 мг энзалутамида на однократную дозу состава, получали с компонентами, указанными в нижеприведенных таблице 1, таблице 2, таблице 3 и таблице 4.

Таблица 1.

Материалы	Категория	Соста	Соста	Соста	Соста	Соста	Соста
		в 1	в 2	в 3	в 4	в 5	в 6
		%	%	%	%	%	%
Энзалутамид	API	3,12% (160,0 0 мг)	4,17% (160,0 0 мг)	3,11% (160,0 0 мг)	2,98% (160,0 0 мг)	2,98% (160,0 0 мг)	2,98% (160,0 0 мг)
Масло мяты перечной	Ароматизир ованное масло	0,98%	1,30%	4,86%	4,65%	4,65%	4,65%

Материалы	Категория	Соста	Соста	Соста	Соста	Соста	Соста
		в 1	в 2	в 3	в 4	в 5	в 6
		%	%	%	%	%	%
Рафинированное кукурузное масло	Масло	3,55%	4,75%	11,76%	11,25%	11,25%	11,25%
Labrafil® M 1944 CS (олеилполиоксил-6-глицериды)	Дополнительное поверхностно-активное вещество	12,77%	17,08%	12,74%	--	--	--
Сармол МСМ (монокаприлокапрат глицерина)	Дополнительное поверхностно-активное вещество	--	--	--	7,25%	--	--
Сармол РG-8 (монокаприлат пропиленгликоля)	Дополнительное поверхностно-активное вещество	--	--	--	--	7,25%	--
Сармол РG-12 (монолаурат пропиленгликоля)	Дополнительное поверхностно-активное вещество	--	--	--	--	--	7,25%
Коллипор® ELP (полиоксил-35 касторовое масло)	Поверхностно-активное вещество	20,48%	--	29,17%	--	--	--
Витамин Е ТPGS (D-α-токоферол-полиэтиленглико)	Поверхностно-активное вещество	12,29%	6,52%	17,50%	16,73%	16,73%	16,73%

Материалы	Категория	Соста в 1	Соста в 2	Соста в 3	Соста в 4	Соста в 5	Соста в 6
		%	%	%	%	%	%
Глицирризинат аммония	Подсластите ль	0,05%	0,07%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Всего		100%	100%	100%	100%	100%	100%

Таблица 2.

Материалы	Категория	Состав 7	Состав 8	Состав 9
		%	%	%
Энзалутамид	API	3,03% (160,00 мг)	2,73% (160,00 мг)	3,11% (160,00 мг)
Масло мяты перечной	Ароматизированно е масло	4,73%	4,26%	0,97%
Рафинированное кукурузное масло	Масло	11,46%	10,32%	3,54%
Labrafil® M 1944 CS (олеoilполиоксил-6- глицериды)	Дополнительное поверхностно- активное вещество	15,00%	--	12,74%
Сарmul PG-12 (монолаурат пропиленгликоля)	Дополнительное поверхностно- активное вещество	--	6,65%	--
Kolliphor® ELP (полиоксил-35 касторовое масло)	Поверхностно- активное вещество	28,41%	--	20,42%
Витамин E TPGS (D-α- токоферол- полиэтиленгликоль-1000 сукцинат)	Поверхностно- активное вещество	17,05%	15,35%	12,25%
Ассонon® MC8-2 (полиэтиленгликолевые	Солубилизатор	--	59,70%	26,11%

Материалы	Категория	Состав 7	Состав 8	Состав 9
		%	%	%
каприлокапроилполиоксил -8-глицериды)				
Transcutol® НР (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля)	Сорастворитель	18,94%	--	19,50%
ВНА (бутилгидроксианизол)	Антиоксидант	0,05%	0,04%	0,05%
ВНТ (бутилгидрокситолуол)	Антиоксидант	0,05%	0,04%	0,05%
Soluplus® (сополимер поливинилкапролактam- поливинилацетат- полиэтиленгликоля)	Ингибитор осаждения	0,76%	0,68%	0,78%
Сукралоза	Подсластитель	0,47%	0,17%	0,49%
«Ваниль»	Ароматизирующее средство	0,01%	0,01%	0,01%
Глицирризинат аммония	Подсластитель	0,05%	0,04%	0,05%
Всего		100%	100%	100%

Таблица 3.

Материалы	Категория	Состав	Состав	Состав	Состав	Состав
		10	11	12	13	14
		%	%	%	%	%
Энзалутамид	API	2,63% (160,00 мг)	2,55% (160,00 мг)	2,55% (160,00 мг)	2,57% (160,00 мг)	2,95% (160,00 мг)
Масло мяты перечной	Ароматизированное масло	4,11%	3,99%	3,99%	4,01%	--
Рафинированное кукурузное масло	Масло	9,95%	9,65%	9,65%	9,71%	--
Сармил PG-12 (монолаурат пропиленгликоля)	Дополнительное поверхностно-активное вещество	6,42%	6,22%	6,22%	6,26%	7,20%
Витамин Е TPGS (D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцинат)	Поверхностно-активное вещество	14,81%	14,35%	14,35%	14,45%	16,62%
Ассонон® MC8-2 (полиэтиленгликолевые каприлокапроилполиоксил-8- глицериды)	Солубилизатор	57,58%	55,82%	57,42%	56,18%	64,64%
Soluplus® (сополимер поливинилкапролактам- поливинилацетат-полиэтиленгликоля)	Ингибитор осаднения	0,66%	0,64%	0,64%	--	0,74%
Очищенная вода	Растворитель	1,65%	3,19%	1,59%	3,21%	3,69%

Материалы	Категория	Состав	Состав	Состав	Состав	Состав
		10	11	12	13	14
		%	%	%	%	%
DL-метионин	Антиоксидант	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,06%
L-аргинин	Антиоксидант	--	--	--	--	--
L-цистеин	Антиоксидант	--	--	--	--	--
Сукралоза	Подсластитель	1,32%	1,28%	1,28%	1,28%	1,48%
«Ваниль 501441 А»	Ароматизирующее средство	0,20%	0,19%	0,19%	0,19%	0,22%
Глицирризинат аммония	Подсластитель	0,16%	1,88%	1,88%	1,89%	2,18%
Ароматизатор «банан 0527068»	Ароматизирующее средство	0,19%	0,19%	0,19%	0,19%	0,22%
Маскирующий ароматизатор* 5600208	Подсластитель	0,02%	--	--	--	--
ВНА (бутилгидроксианизол)	Антиоксидант	0,04%	--	--	--	--
ВНТ (бутилгидрокситолуол)	Антиоксидант	0,04%	--	--	--	--
Всего		100%	100%	100%	100%	100%

Таблица 4.

Материалы	Категория	Состав 15	Состав 16	Состав 17
		%	%	%
Энзалутамид	API	2,55% (160,00 мг)	2,55% (160,00 мг)	2,63% (160,00 мг)
Масло мяты перечной	Ароматизированное масло	3,99%	3,99%	4,11%
Рафинированное кукурузное масло	Масло	9,65%	9,65%	9,94%

Материалы	Категория	Состав 15	Состав 16	Состав 17
		%	%	%
Сармил PG-12 (монолаурат пропиленгликоля)	Дополнительное поверхностно- активное вещество	6,22%	6,22%	6,40%
Витамин Е ТPGS (D-α- токоферол- полиэтиленгликоль-1000 сукцинат)	Поверхностно- активное вещество	14,35%	14,35%	14,78%
Ассонон® MC8-2 (полиэтиленгликолевые каприлокапроилполиоксил -8-глицериды)	Солюбилизатор	55,82%	55,82%	57,48%
Soluplus® (сополимер поливинилкапролактан- поливинилацетат- полиэтиленгликоля)	Ингибитор осаждения	0,64%	0,64%	0,66%
Очищенная вода	Растворитель	3,19%	3,19%	1,64%
DL-метионин	Антиоксидант	--	--	0,05%
L-аргинин	Антиоксидант	0,05%	--	--
L-цистеин	Антиоксидант	--	0,05%	--
Сукралоза	Подсластитель	1,28%	1,28%	1,31%
«Ваниль 501441 А»	Ароматизирующее средство	0,19%	0,19%	0,20%
Глицирризинат аммония	Подсластитель	1,88%	1,88%	0,41%
Ароматизатор «банан 0527068»	Ароматизирующее средство	0,19%	0,19%	0,20%
Маскирующий ароматизатор 5600208*	Подсластитель	--	--	0,20%
ВНА (бутилгидроксианизол)	Антиоксидант	--	--	--
ВНТ (бутилгидрокситолуол)	Антиоксидант	--	--	--
Всего		100%	100%	100%

Материалы	Категория	Состав 15	Состав 16	Состав 17
		%	%	%

* Маскирующий ароматизатор поставлялся Bell Flavors & Fragrances GmbH и по химическому составу является аналогичным глицирризинату аммония.

[0164] Растворение *in vitro* и фармакокинетические свойства составов *in vivo* оценивали с использованием четырех капсул XTANDI® на сосуд для растворения в качестве эталонного продукта. Как отмечалось выше, капсулы XTANDI® представляют собой желатиновые мягкие капсулы, содержащие 40 мг энзалутамида в жидком составе.

[0165] Испытание «Растворение» *in vitro* проводили в соответствии с требованиями USP на аппарате II типа «Лопастная мешалка» при 50 об./мин. в 900 мл среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. раствор HCl с добавлением 0,3% бромида цетилтриметиламмония (СТАВ), поддерживаемой при температуре 37°C ± 0,5°C. Профили высвобождения составов 1 и 2 представлены на фиг. 1. Профили высвобождения составов 3, 4, 5 и 6 представлены на фиг. 2. Профили высвобождения составов 7, 8 и 9 представлены на фиг. 3. Профили высвобождения составов 10, 11, 12, 13 и 14 представлены на фиг. 8. Профили высвобождения составов 15, 16 и 17 представлены на фиг. 9. Составы продемонстрировали полное высвобождение энзалутамида и аналогичное высвобождение энзалутамида по сравнению с капсулами XTANDI®.

[0166] Испытание «Растворение» *in vitro* также проводили в соответствии с требованиями USP на аппарате II типа «Лопастная мешалка» при 100 об./мин. в 500 мл среды для растворения, представляющей собой 0,001 н. раствор HCl (без добавления СТАВ), поддерживаемой при температуре 37°C ± 0,5°C. Профили высвобождения представлены на фиг. 6 и 7, при этом профили высвобождения составов 1, 2, 3 и 4 представлены на фиг. 6, а профили высвобождения составов 5, 6, 7, 8 и 9 представлены на фиг. 7. Профили высвобождения составов 10, 11, 12, 13 и 14 представлены на фиг. 10. Профили высвобождения составов 15, 16 и 17 представлены на фиг. 11. Как указано в нижеприведенной таблице и фигурах, все составы высвобождали более 40% энзалутамида за 10 минут, по сравнению с капсулами XTANDI®, которые высвобождали менее 10%.

Время (мин.)	Составы (% высвобождения)									
	XTANDI®	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	6	97	41	97	78	72	86	96	97	97
20	--	--	24	97	78	70	87	--	--	97

30	24	97	26	97	75	65	82	96	98	99
90	16	97	25	97	63	60	68	95	94	94
120	--	--	25	97	56	63	60	96	--	97
240	11	91	--	97	50	60	65	97	85	94

Время (мин.)	Составы (% высвобождения)							
	10	11	12	13	14	15	16	17
10	96	95	81	98	95	86	87	88
20	94	92	84	95	92	89	84	86
30	89	93	85	64	83	89	84	83
90	75	81	88	40	71	95	76	81
120	69	80	87	52	68	87	80	77
240	78	85	79	48	65	86	84	83

[0167] Для испытания *in vivo* дозы энзалутамида, составляющие 160 мг, в виде вышеописанных состава 1 и состава 2 вводили самцам собак породы бигль и периодически определяли уровни энзалутамида в плазме крови на протяжении 96 часов. На ФИГ. 4 представлены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени. Как представлено на фигуре, состав 1 демонстрировал профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени, аналогичный профилю эквивалентной дозы капсул XTANDI® (четыре капсулы по 40 мг), тогда как состав 2 достигал более низких уровней в плазме крови, но с аналогичной кривой.

[0168] Кроме того, самцам собак породы бигль вводили дозы энзалутамида, составляющие 160 мг, в виде составов 7, 8 и 9 и периодически определяли уровни энзалутамида в плазме крови на протяжении 144 часов. На ФИГ. 5 представлены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени. Как представлено на фигуре, составы 7, 8 и 9 демонстрировали профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени, аналогичный профилю эквивалентной дозы капсул XTANDI® (четыре капсулы по 40 мг).

Пример 2

[0169] Показатель горечи описанных выше составов 1, 2, 7 и 9 оценивали с помощью системы для анализа вкусовых характеристик Insent TS-5000Z. Прибор TS-5000Z оснащен многочисленными искусственными липидными мембранами, обладающими разными характеристиками, предназначенными для оценки разных вкусовых аспектов (горький,

соленый, кислый, вязущий). Прибор измеряет электрический потенциал поверхности искусственной липидной мембраны прибора, на которую влияют контактирующие с мембраной испытуемые вещества. Например, испытуемые вещества могут изменять электрический потенциал за счет электростатического взаимодействия с гидрофильными группами липидной мембраны, за счет гидрофобного взаимодействия с гидрофобными группами липидной мембраны и т. д. Таким образом, измерение изменений потенциала мембран позволяет выявить вкусовые аспекты, например, горечь. Для этих экспериментов испытуемые образцы получали в виде 0,01% растворов состава на основе энзалутамида в 10 мМ КСl и использовали стандартный раствор горечи в виде 0,01 мМ гидрохлорида хинина.

[0170] Как указано в нижеприведенной таблице, составы 1, 2, 7, 8 и 9 не являются горькими по сравнению со стандартным раствором горечи (гидрохлорид хинина). Состав 8 продемонстрировал некоторое горькое послевкусие, а составы 1, 2 и 9 продемонстрировали минимальное горькое послевкусие, в то время как состав 7 не продемонстрировал горького послевкусия.

№ п/п	Описание	Мембранный потенциал в отношении горького вкуса (В)	Мембранный потенциал в отношении послевкусия (В)
1	Гидрохлорид хинина	48,60	3,04
2	Состав 1	9,58	1,23
3	Состав 2	10,87	1,68
4	Состав 7	-0,75	0,17
5	Состав 8	17,02	3,39
6	Состав 9	8,33	1,45

Пример 3

[0171] Стабильность описанных в примере 1 составов 8, 10 и 17 оценивали через 1 месяц и 3 месяца при 40°C и относительной влажности 75%. Результаты данного исследования представлены в нижеприведенной таблице.

Состав (антиоксидант)	Стадия	Примесь		
		% примеси диоксоимидазолина	% отдельной примеси с самым высоким содержанием	% общих примесей
08 (ВНА, ВНТ)	Начальная	0,32	0,08	0,45
	1 мес., 40°C/75% RH	0,44	BLOQ	0,49
	3 мес., 40°C/75% RH	0,53	0,06	0,59
10 (ВНА, ВНТ, DL-метионин)	Начальная	BLOQ	0,05	0,05
	1 мес., 40°C/75% RH	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	3 мес., 40°C/75% RH	BLOQ	BLOQ	BLOQ
17 (DL-метионин)	Начальная	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	1 мес., 40°C/75% RH	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	3 мес., 40°C/75% RH	BLOQ	BLOQ	BLOQ

BLOQ = ниже предела количественного определения, который составлял 0,11% вес/вес для примеси диоксоимидазолина, 0,05% вес/вес для отдельной примеси с самым высоким содержанием и 0,11% для общих примесей.

[0172] Целевые пределы содержания примесей для каждой категории составляли: примесь диоксоимидазолина – 0,2 % вес/вес, отдельная примесь с самым высоким содержанием – 0,2% вес/вес и общие примеси – 1,0% вес/вес. Составы, полученные с DL-метионином в качестве антиоксиданта (с ВНА и ВНТ или без них), удовлетворяли этим целям. Результаты продемонстрировали, что составы 10 и 17 были стабильны через три месяца, удовлетворяя требованиям Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH) по предельно допустимым нормам примесей.

Пример 4

[0173] Рандомизированное перекрестное исследование с двумя обработками и двумя последовательностями проводили для сравнения биодоступности описанного в таблице 3 состава 10 при дозе, составляющей 160 мг, с капсулами (4 x 400 мг) XTANDI® (энзалутамид) у 18 здоровых взрослых мужчин в условиях воздержания от приема пищи. В каждом периоде исследования однократную дозу композиции на основе энзалутамида вводили перорально утром после 10-часового воздержания от приема пищи в течение ночи. Воздержание от приема пищи обеспечивали в течение 4 часов после введения дозы. Количественное определение концентраций энзалутамида в плазме крови проводили путем серийного отбора образцов крови, а фармакокинетические (ПК) параметры определяли с помощью некомпартментного анализа. На ФИГ. 12 представлены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени. Пиковая концентрация в плазме крови (C_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени на протяжении 72 часов ($AUC_{0-72 \text{ ч.}}$) и время достижения пиковой концентрации в плазме крови (T_{max}) представлены в нижеприведенной таблице. Значения AUC рассчитывали с помощью линейно-логарифмического метода трапеций. Результаты показали, что состав 10 сравним с XTANDI®.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения, содержащая:

- (i) от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 85% вес/вес одного из поверхностно-активного вещества и солюбилизатора или их обоих, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата, а солюбилизатор предусматривает один или несколько, выбранных из солюбилизаторов на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, солюбилизаторов на основе полиглицерилолеата и солюбилизаторов на основе полиоксиэтилensorбитанмоноолеата;
- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I и поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;
- (v) от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта, предусматривающего одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (ВНА), бутилгидрокситолуола (ВНТ), аргинина, цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфата натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата, гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола;
- (vi) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе

привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы; и

(vii) необязательно от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес воды.

2. Жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения, содержащая:

(i) от приблизительно 2,5% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;

(ii) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;

(iii) от приблизительно 5% до приблизительно 65% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата;

(iv) от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, поверхностно-активных веществ на основе олеоилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеоилмакроголглицерида и линолеоилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I и поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;

(v) от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/вес антиоксиданта, предусматривающего одно или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (ВНА), бутилгидрокситолуола (ВНТ), аргинина, цистеина, аскорбилпальмитата, метабисульфита натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата,

гамма-линоленовой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола;

(vi) необязательно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы; и

(vii) необязательно от приблизительно 1% до приблизительно 5% вес/вес воды.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, содержащая от приблизительно 20 до приблизительно 45 мг энзалутамида на 1 мл композиции.

4. Композиция по п. 1 или п. 2, содержащая приблизительно 160 мг энзалутамида на 3,5-6,0 мл композиции.

5. Композиция по п. 1 или п. 2, содержащая приблизительно 160 мг энзалутамида на 6,0 мл композиции.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где присутствует масло.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где присутствует ингибитор осаждения.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где присутствуют масло и ингибитор осаждения.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая от приблизительно 5% до приблизительно 50% вес/вес поверхностно-активного вещества, от приблизительно 5% до приблизительно 20% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества и воду.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая: (a) от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% вес/вес масла, необязательно предусматривающего от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла или эфирного масла и от приблизительно 3% до приблизительно 15% вес/вес растительного масла, (b) от приблизительно 5% до приблизительно 50% вес/вес поверхностно-активного вещества, (c) от приблизительно 5% до приблизительно 20% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества и (d) от приблизительно 0,5% до приблизительно 1% вес/вес ингибитора осаждения.

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где поверхностно-активное вещество предусматривает поверхностно-активное вещество на основе токоферол-

полиэтиленгликоль сукцината и поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла, где необязательно поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин Е TPGS, и поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой PEG-35 касторовое масло.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где дополнительное поверхностно-активное вещество предусматривает поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I или поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II, где необязательно поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12, поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS, поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I представляет собой CAPMUL® MCM, и поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-8.

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор осаждения предусматривает солубилизатор на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, где необязательно ингибитор осаждения представляет собой SOLUPLUS®.

14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая от приблизительно 10% до приблизительно 35% вес/вес соразтворителя, где соразтворитель предусматривает один или несколько, выбранных из моноэтилового эфира диэтиленгликоля, гликофуrolа и N-метилпирролидона.

15. Композиция по п. 14, где соразтворитель представляет собой соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

16. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая или дополнительно содержащая от приблизительно 10% до приблизительно 65% вес/вес солубилизатора, где солубилизатор предусматривает один или несколько, выбранных из солубилизаторов на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты, солубилизаторов на основе полиглицерилолеата и солубилизаторов на основе полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата.

17. Композиция по п. 16, где солублилизатор предусматривает солублилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты, где необязательно солублилизатор представляет собой ACCONON® MC8-2.

18. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (ВНА) и бутилгидрокситолуола (ВНТ).

19. Композиция по п. 18, где антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из DL-метионина, аргинина и цистеина.

20. Композиция по п. 18, где антиоксидант предусматривает DL-метионин.

21. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая одно или несколько из подсластителя и ароматизирующего средства.

22. Композиция по п. 21, где подсластитель предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы, глицирризината аммония, сахарина, аспартама, ацесульфама калия, цикламата, эритритола и неотама, и ароматизирующее средство предусматривает один или несколько, выбранных из ароматизатора «ваниль», ароматизатора «банан», ароматизатора «грейпфрут», ароматизатора «клубника», ароматизатора «малина», ароматизатора «жевательная резинка» и ароматизатора «карамель».

23. Композиция по п. 21, где подсластитель предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония, и ароматизирующее средство предусматривает один или несколько, выбранных из ароматизатора «ваниль» и ароматизатора «банан».

24. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит ароматизированное масло, выбранное из одного или нескольких из масла мяты перечной, масла солодки, ирисового масла и масла семян аниса.

25. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит растительное масло, выбранное из одного или нескольких из кукурузного масла, льняного масла и рапсового масла.

26. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где:

присутствует масло, и оно предусматривает масло мяты перечной в качестве ароматизированного масла и кукурузное масло в качестве растительного масла;

поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината или комбинацию поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината и поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла, где необязательно поверхностно-активное

вещество представляет собой витамин Е ТPGS или где поверхностно-активное вещество представляет собой витамин Е ТPGS и PEG-35 касторовое масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество представляет собой дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II, дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида, дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I или дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II; и

присутствует ингибитор осаждения, и он представляет собой ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля.

27. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель;

(x) необязательно ароматизирующее средство и

(xi) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

28. Композиция по п. 27, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из DL-метионина, бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола;

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

29. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель;

(x) необязательно ароматизирующее средство и

(xi) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 3% вес/вес.

30. Композиция по п. 29, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает DL-метионин;

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

31. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;
- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (viii) антиоксидант;
- (ix) необязательно подсластитель;
- (x) необязательно ароматизирующее средство и
- (xi) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

32. Композиция по п. 31, где:

- ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;
- растительное масло представляет собой кукурузное масло;
- дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;
- поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;
- солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;
- ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;
- антиоксидант предусматривает DL-метионин;
- присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и
- присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

33. Композиция по любому из пп. 1-6, содержащая:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

- (iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;
- (iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (vii) антиоксидант;
- (viii) необязательно подсластитель;
- (ix) необязательно ароматизирующее средство и
- (x) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 3% вес/вес.

34. Композиция по п. 33, где:

- ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;
- растительное масло представляет собой кукурузное масло;
- дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;
- поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;
- солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;
- антиоксидант предусматривает DL-метионин;
- присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и
- присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

35. Композиция по любому из пп. 1-5, содержащая:

- (i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;
- (ii) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;
- (iii) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;
- (iv) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;
- (v) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;
- (vi) антиоксидант;
- (vii) необязательно подсластитель;

(viii) необязательно ароматизирующее средство и

(ix) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 3% вес/вес.

36. Композиция по п. 35, где:

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает DL-метионин;

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

37. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель;

(x) необязательно ароматизирующее средство и

(xi) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 3% вес/вес.

38. Композиция по п. 37, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает аргинин;

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

39. Композиция по п. 37, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает цистеин;

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

40. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 2,5% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель;

(x) необязательно ароматизирующее средство и

(xi) воду, которая присутствует в количестве приблизительно 1,5% вес/вес.

41. Композиция по п. 40, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

предусматривает DL-метионин;

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль» и ароматизатор «банан».

42. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 1,0% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 3,5% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 13% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;

(v) приблизительно 12% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 20% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(vii) приблизительно 26% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(viii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(ix) приблизительно 21% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;

(x) антиоксидант;

(xi) необязательно подсластитель и

(xii) необязательно ароматизирующее средство.

43. Композиция по п. 42, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS;

соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицерризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

44. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 4% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 1,5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 5% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 17% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;

(v) приблизительно 6% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 25% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(vii) приблизительно 40% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(viii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(ix) антиоксидант;

(x) необязательно подсластитель и

(xi) необязательно ароматизирующее средство.

45. Композиция по п. 44, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

46. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 12% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 13% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;

(v) приблизительно 18% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 20% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(vii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) приблизительно 30% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;

(ix) антиоксидант;

(x) необязательно подсластитель и

(xi) необязательно ароматизирующее средство.

47. Композиция по п. 46, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS;

соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

48. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монокаприлокапрата глицерина типа I;

(v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель и

(x) необязательно ароматизирующее средство.

49. Композиция по п. 48, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлокапрата глицерина типа I представляет собой CAPMUL® MCM;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

50. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель и

(x) необязательно ароматизирующее средство.

51. Композиция по п. 50, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-8;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (BHA) и бутилгидрокситолуола (BHT);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

52. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 11% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 55% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель и

(x) необязательно ароматизирующее средство.

53. Композиция по п. 52, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D- α -токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

54. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 12% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 15% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе олеилполиоксил-6-глицерида;

(v) приблизительно 17% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 19% вес/вес соразтворителя на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

(vii) приблизительно 0,75% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) приблизительно 28% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе полиоксиэтилированного касторового масла;

(ix) антиоксидант;

(x) необязательно подсластитель и

(xi) необязательно ароматизирующее средство.

55. Композиция по п. 54, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе олеилполиоксил-6-глицерида представляет собой LABRAFIL® M 1944 CS;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой витамин E TPGS;

соразтворитель на основе моноэтилового эфира диэтиленгликоля представляет собой TRANSCUTOL® HP;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

поверхностно-активное вещество на основе полиоксиэтилированного касторового масла представляет собой KOLLIPHOR® ELP;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

56. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:

(i) приблизительно 3% вес/вес энзалутамида;

(ii) приблизительно 5% вес/вес ароматизированного масла;

(iii) приблизительно 10% вес/вес растительного масла;

(iv) приблизительно 7% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества на основе монолаурата пропиленгликоля типа II;

(v) приблизительно 15% вес/вес поверхностно-активного вещества на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината;

(vi) приблизительно 60% вес/вес солюбилизатора на основе полиэтиленгликолевого глицерида каприловой/каприновой кислоты;

(vii) приблизительно 0,5% вес/вес ингибитора осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля;

(viii) антиоксидант;

(ix) необязательно подсластитель и

(x) необязательно ароматизирующее средство.

57. Композиция по п. 56, где:

ароматизированное масло представляет собой масло мяты перечной;

растительное масло представляет собой кукурузное масло;

дополнительное поверхностно-активное вещество на основе монолаурата пропиленгликоля типа II представляет собой CAPMUL® PG-12;

поверхностно-активное вещество на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината представляет собой поверхностно-активное вещество на основе D-α-токоферол-полиэтиленгликоль-1000 сукцината;

солюбилизатор на основе полиэтиленгликолевых глицеридов каприловой/каприновой кислоты представляет собой ACCONON® MC8-2;

ингибитор осаждения на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля представляет собой SOLUPLUS®;

антиоксидант предусматривает один или несколько, выбранных из бутилгидроксианизола (БНА) и бутилгидрокситолуола (БНТ);

присутствует подсластитель, и он предусматривает одно или несколько, выбранных из сукралозы и глицирризината аммония; и

присутствует ароматизирующее средство, и оно предусматривает ароматизатор «ваниль».

58. Жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения, содержащая:

- (i) приблизительно 160 мг энзалутамида в объеме приблизительно 2,5-6,0 мл;
- (ii) от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;
- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 55% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата;
- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе олеилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II и поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II; и
- (v) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы.

59. Жидкая фармацевтическая композиция на основе энзалутамида для перорального применения, содержащая:

- (i) от приблизительно 3% до приблизительно 6% вес/вес энзалутамида;
- (ii) от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% вес/вес масла, выбранного из одного или нескольких из растительного масла, ароматизированного масла и эфирного масла;

- (iii) от приблизительно 5% до приблизительно 55% вес/вес поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество предусматривает одно или несколько, выбранных из поверхностно-активных веществ на основе токоферол-полиэтиленгликоль сукцината, поверхностно-активных веществ на основе полиоксиэтилированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксил-гидрогенизированного касторового масла, поверхностно-активных веществ на основе полиоксилгидроксистеарата, поверхностно-активных веществ на основе лауроилполиоксилглицерида и лауроилмакроголглицерида, поверхностно-активных веществ на основе стеароилполиоксилглицерида и стеароилмакроголглицерида и поверхностно-активных веществ на основе полиоксилстеарата;
- (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 25% вес/вес дополнительного поверхностно-активного вещества, выбранного из одного или нескольких поверхностно-активных веществ на основе олеоилполиоксил-6-глицерида, поверхностно-активных веществ на основе линолеилмакроголглицерида и линолеилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе лауроилмакроголглицерида и лауроилполиоксилглицерида, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлокапрата глицерина типа I, поверхностно-активных веществ на основе монокаприлата пропиленгликоля типа II и поверхностно-активных веществ на основе монолаурата пропиленгликоля типа II; и
- (v) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес/вес ингибитора осаждения, выбранного из одного или нескольких солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоля, солюбилизаторов на основе поливинилпирролидона, солюбилизаторов на основе сополимера винилпирролидон-винилацетата, солюбилизаторов на основе привитого сополимера поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, солюбилизаторов на основе гидроксипропилметилцеллюлозы и солюбилизаторов на основе ацетат-сукцинат гипромеллозы.

60. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция является приятной на вкус.

61. Композиция по любому из предыдущих пунктов, упакованная в виде однократной дозы, содержащей 160 мг энзалутамида.

62. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция не включает поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида, где необязательно исключенные поверхностно-активное вещество/солюбилизатор на основе каприлокапроилполиоксил-8-глицерида представляют

собой LABRASOL® и/или LABRASOL® ALF, где необязательно композиция не включает LABRASOL® и не включает LABRASOL® ALF.

63. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция не включает полиэтиленгликоля, где необязательно исключенный полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль-300 (PEG-300) и/или полиэтиленгликоль-400 (PEG-400), где необязательно композиция не включает PEG-300 и не включает PEG-400.

64. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция не включает полиэтиленгликоля.

65. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция не включает этанола.

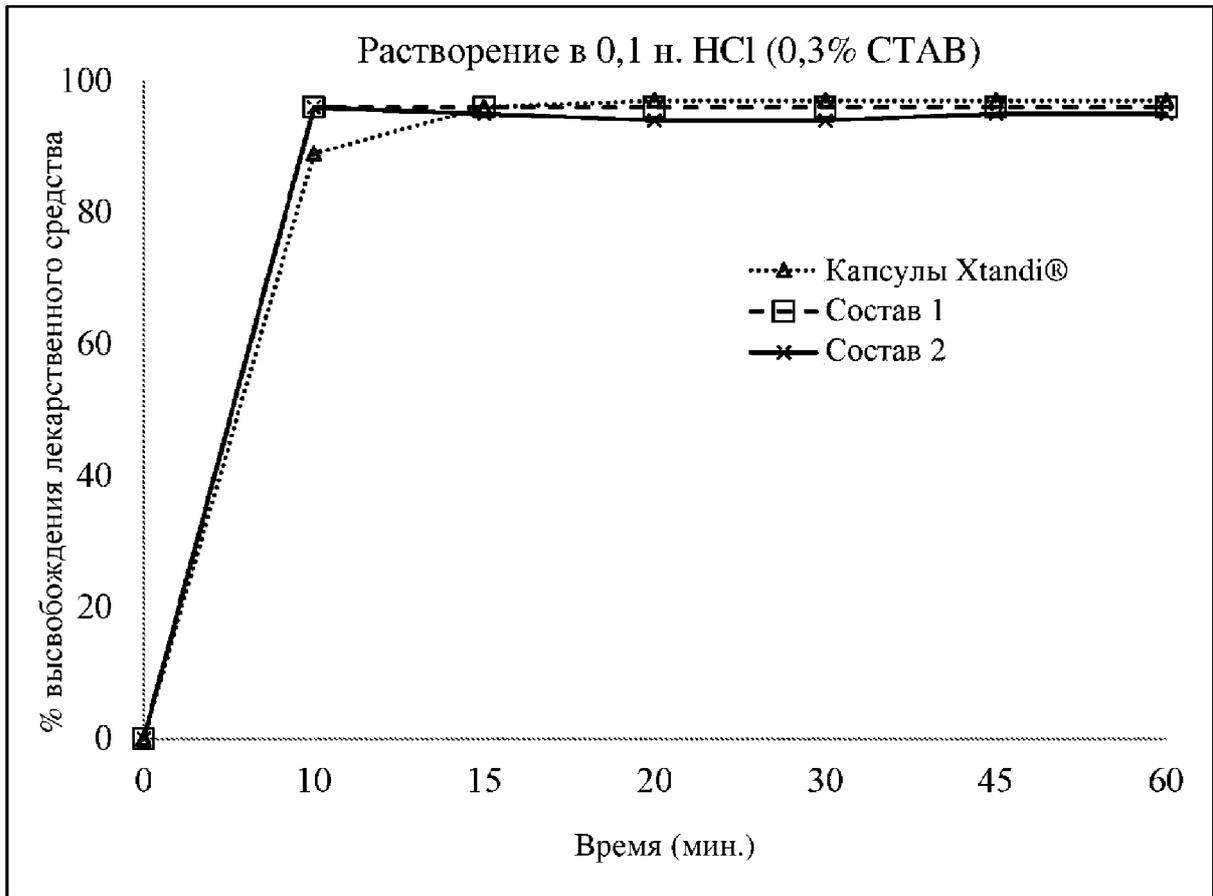
66. Способ введения энзалутамида нуждающемуся в этом субъекту, включающий пероральное введение композиции по любому из предыдущих пунктов.

67. Способ лечения рака предстательной железы, включающий пероральное введение композиции по любому из пп. 1-65 нуждающемуся в этом субъекту.

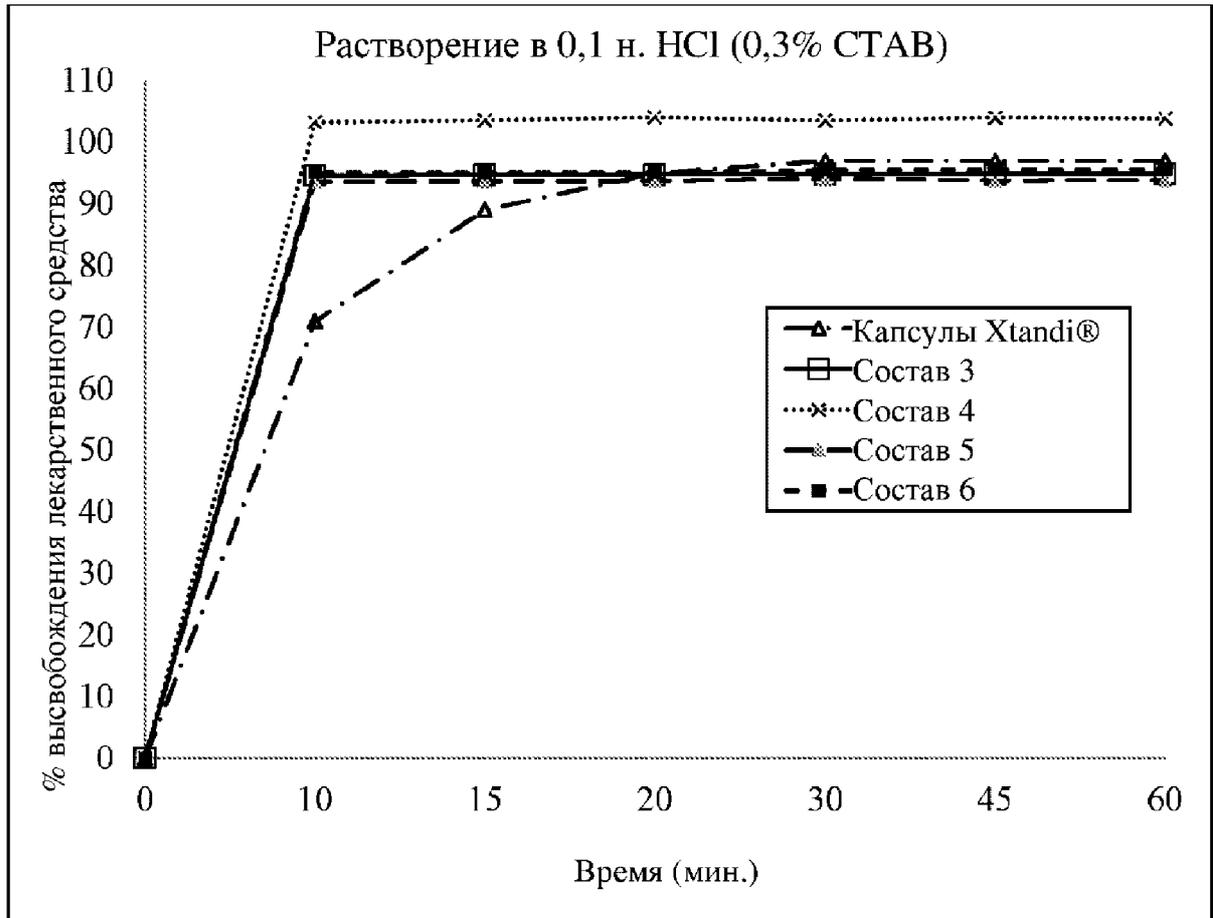
68. Жидкая фармацевтическая композиция для перорального применения по любому из пп. 1-65 для применения в лечении рака предстательной железы.

69. Применение энзалутамида в получении лекарственного препарата для лечения рака предстательной железы, где лекарственный препарат предусматривает жидкую фармацевтическую композицию для перорального применения по любому из пп. 1-65.

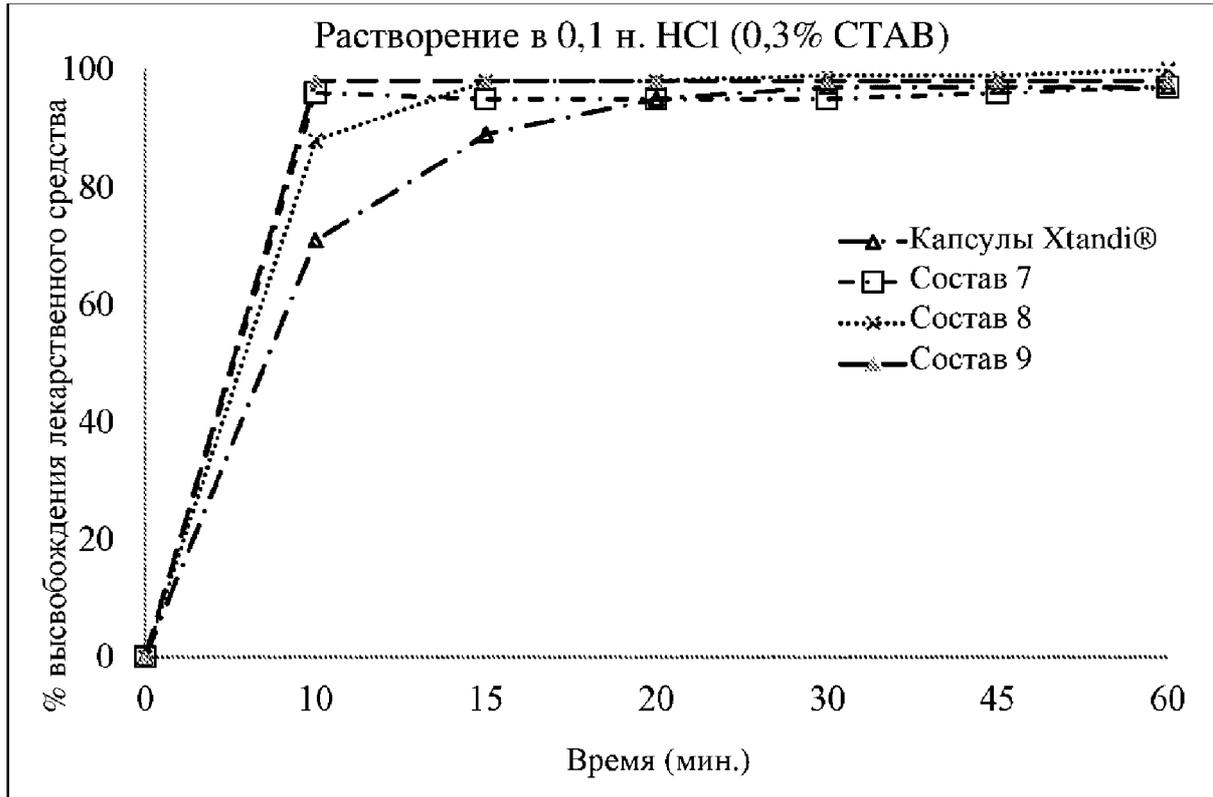
ФИГ. 1

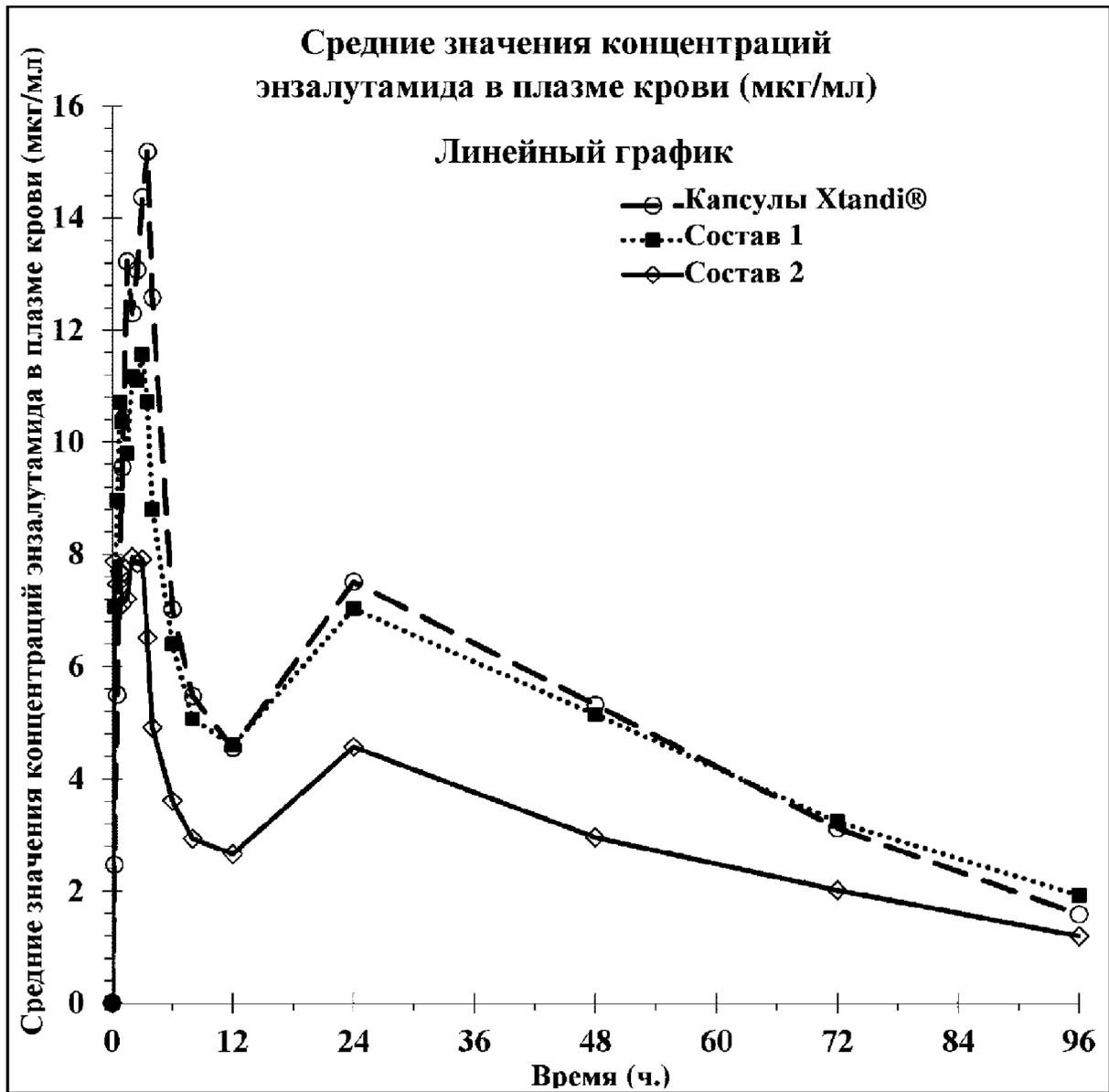


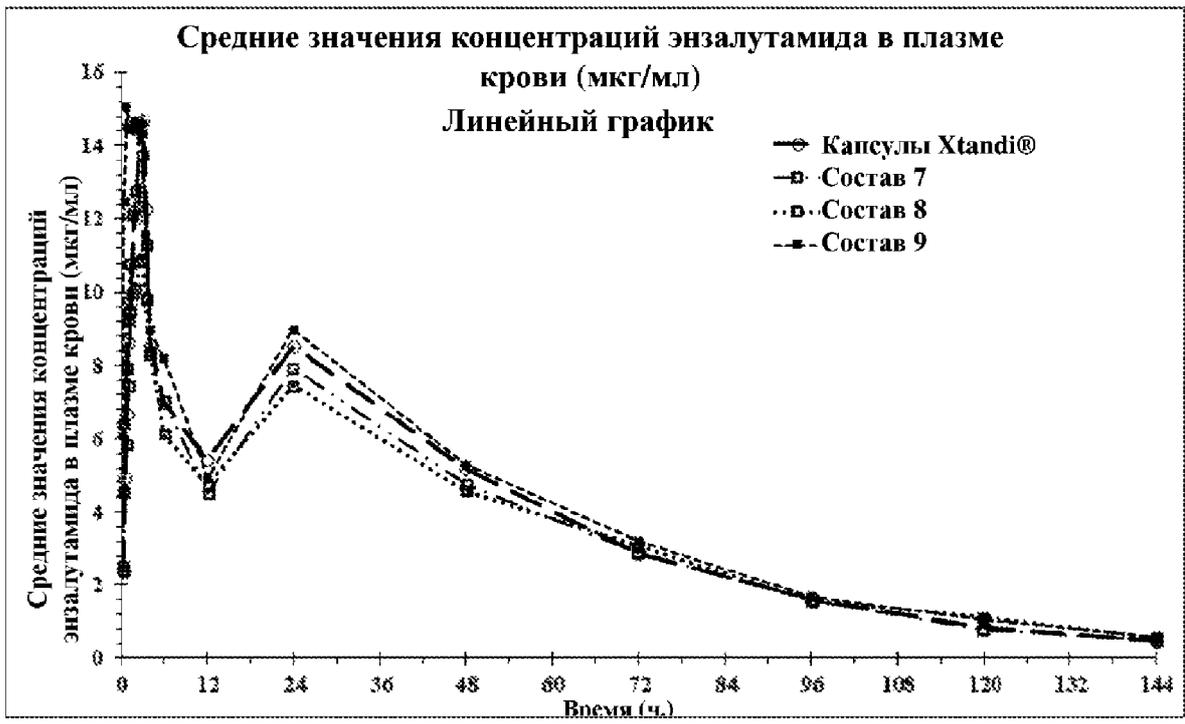
ФИГ. 2

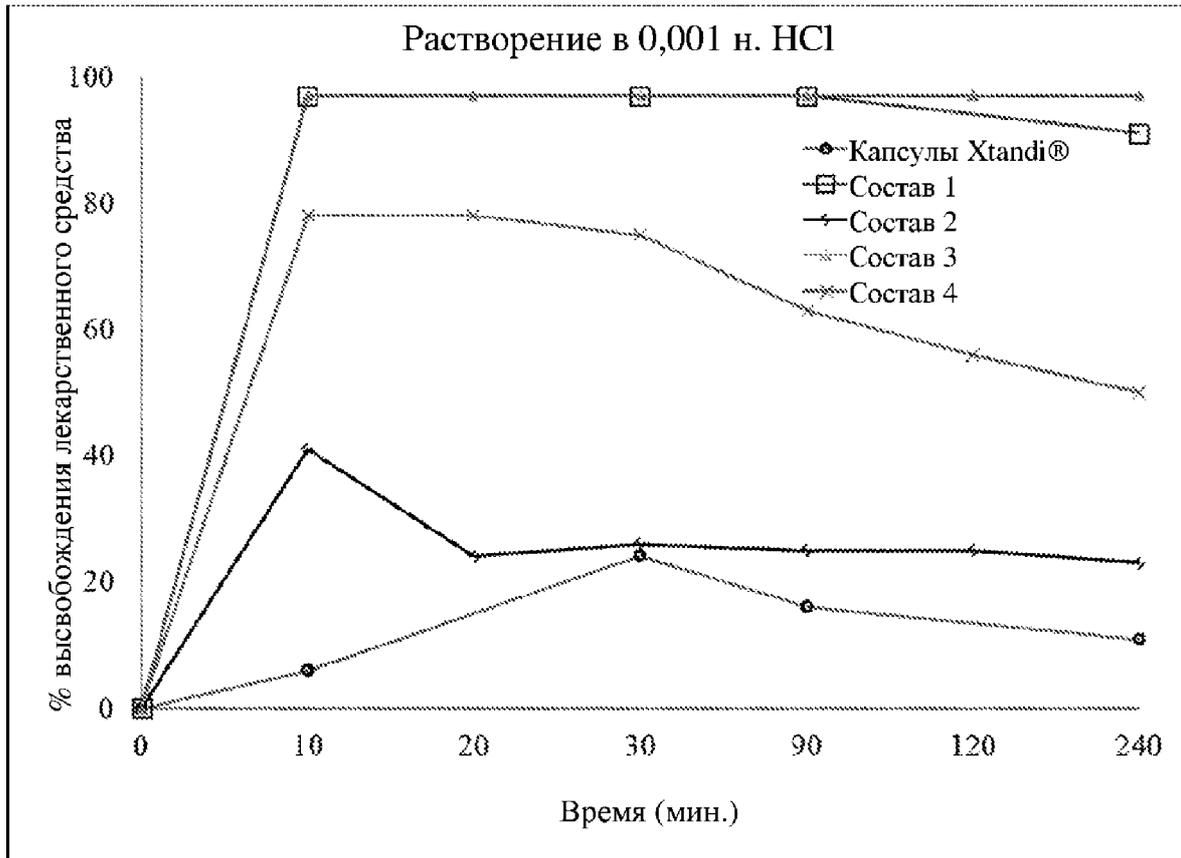


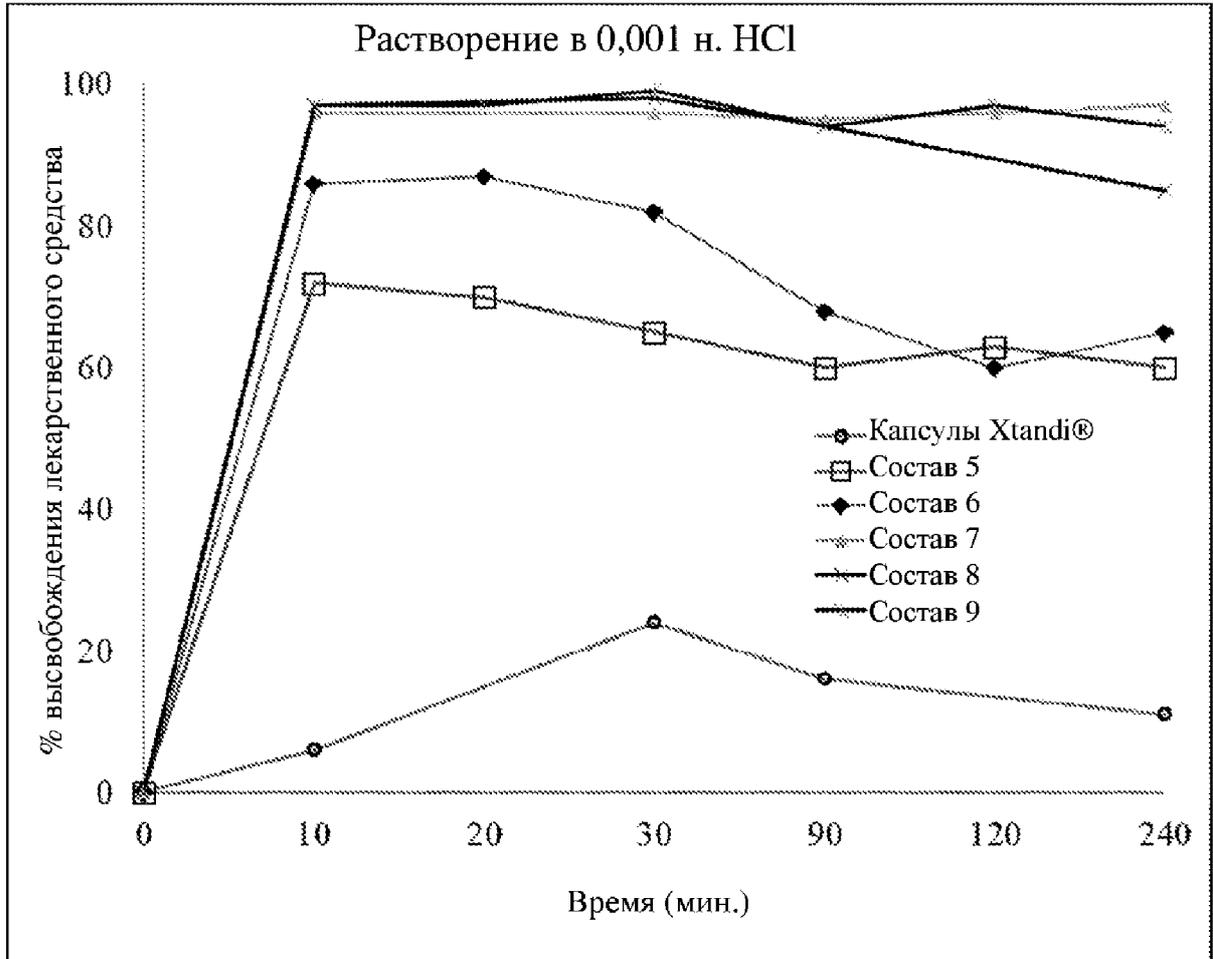
ФИГ. 3



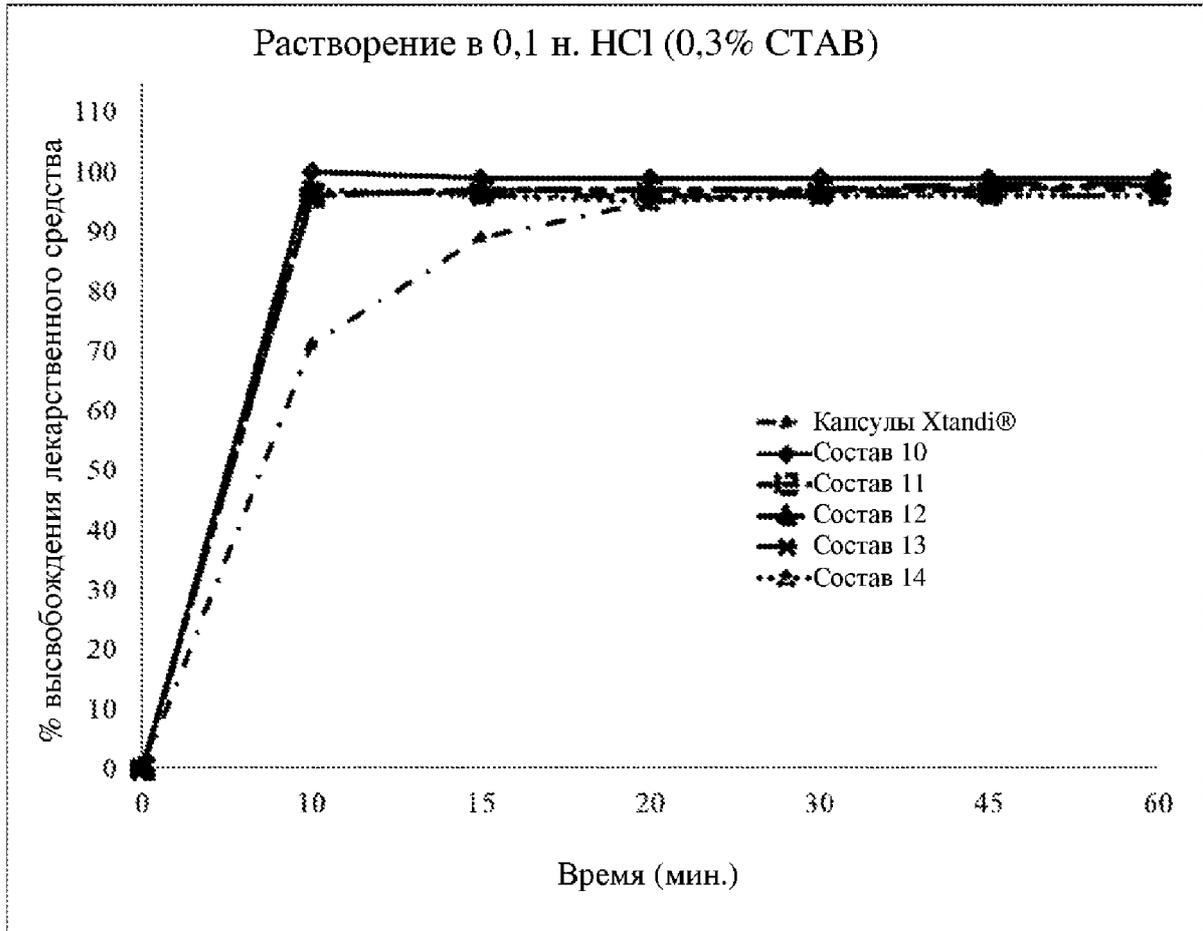




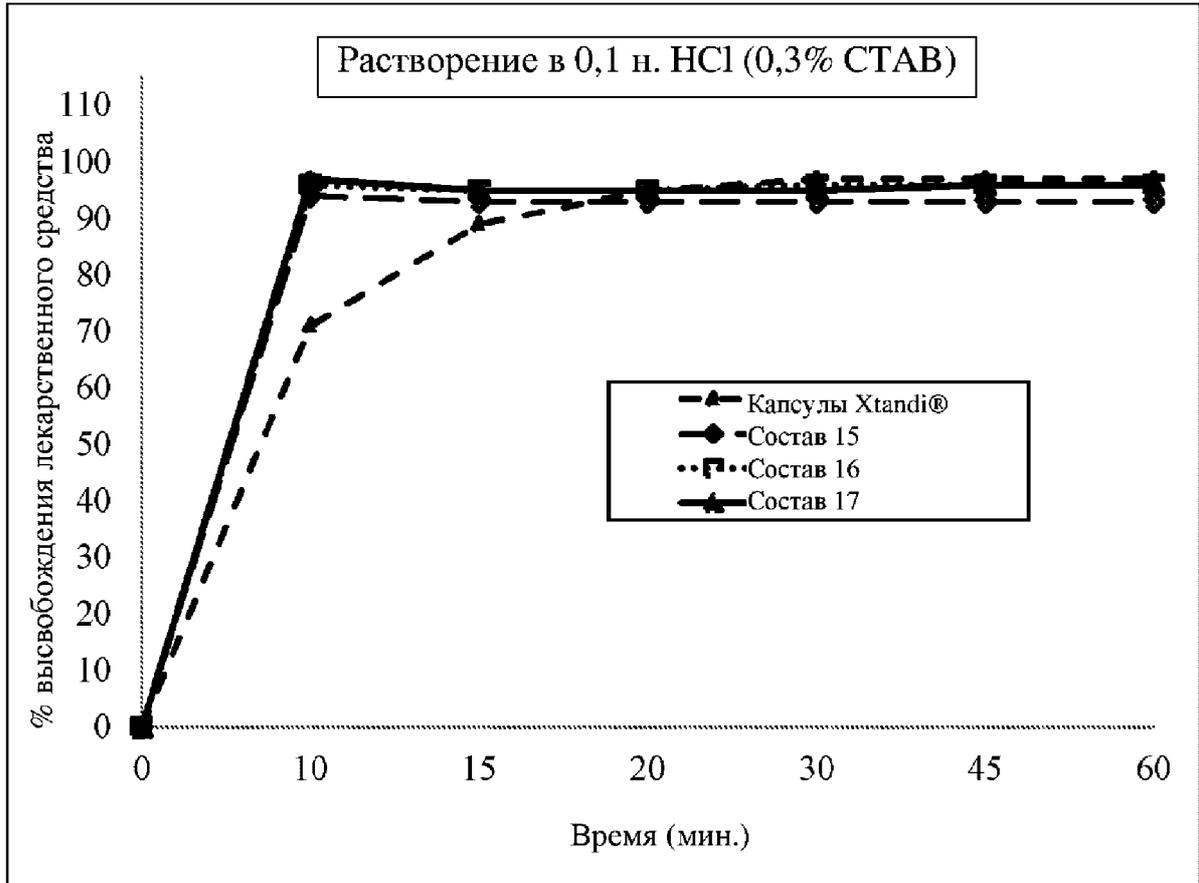




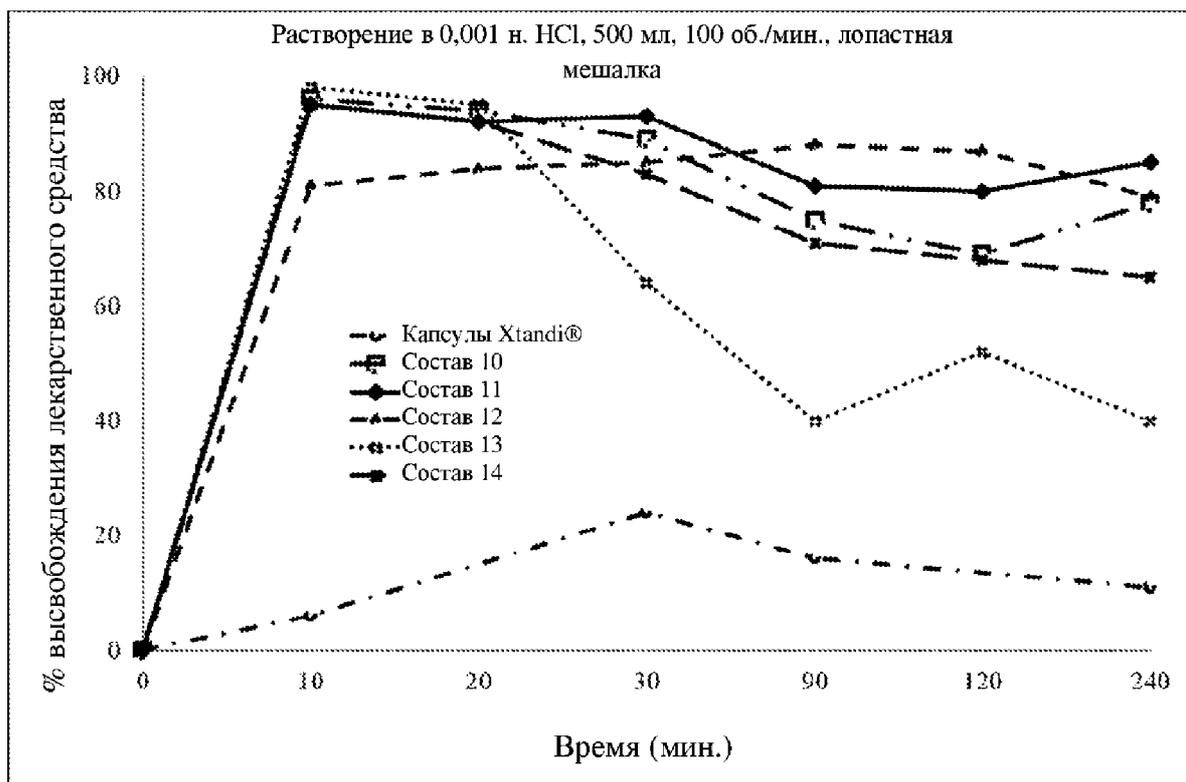
ФИГ. 8

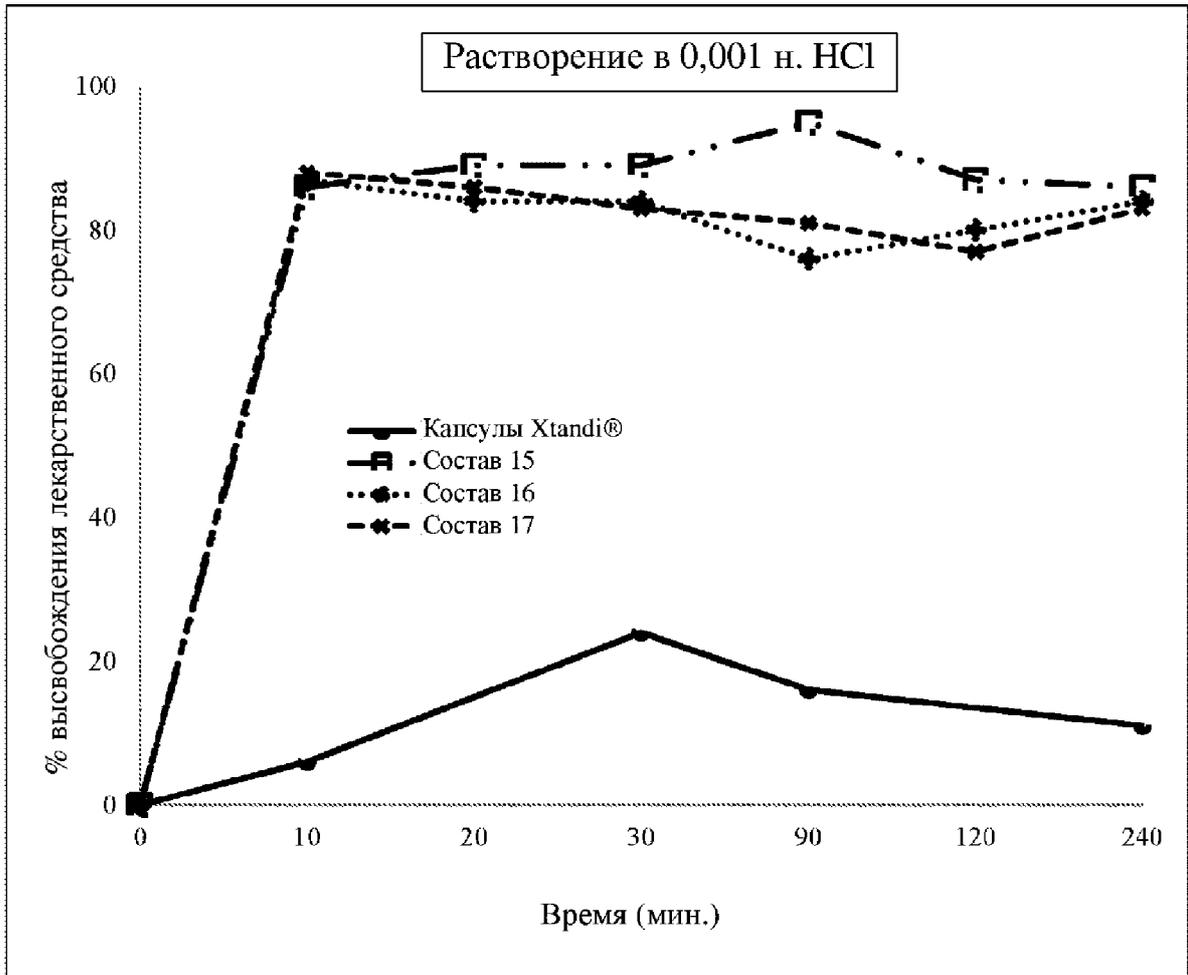


ФИГ. 9



ФИГ. 10





Средние значения концентраций энзалутамида в плазме
крови (нг/мл)
Линейный график

