

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390411** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/48* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.22

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПОМАЛИДОМИД**

(31) **P-202200025**

(72) Изобретатель:

(32) **2022.02.25**

Писанец Гаспер, Кораса Клемен (SI)

(33) **SI**

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Хмара М.В. (RU)

КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и фармацевтическим лекарственным формам, содержащим помалидомид, возможно в комбинации с одним или более другими активными фармацевтическими веществами, и гидроксипропилцеллюлозой с низкой степенью замещения. Фармацевтические композиции и фармацевтические лекарственные формы физически и химически стабильны и просты в изготовлении. Фармацевтические композиции и фармацевтические лекарственные формы представлены в твердой форме, подходящей для перорального введения. В соответствии с настоящим изобретением также предложены способы изготовления данных фармацевтических композиций и фармацевтических дозированных форм.

202390411

A2

A2

202390411

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПОМАЛИДОМИД

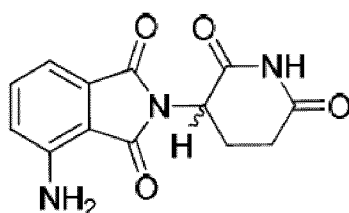
[1] Приоритет испрашивается по патентной заявке Словении No. P-2022000025, которая была подана 25 февраля 2022 года.

5 [2] Изобретение относится к фармацевтическим композициям и фармацевтическим лекарственным формам, содержащим помалидомид, возможно в комбинации с одним или несколькими другими активными фармацевтическими веществами, и гидроксипропилцеллюлозой с низкой степенью замещения. Данные фармацевтические композиции и фармацевтические лекарственные формы являются физически и химически стабильными, и простыми в изготовлении. Фармацевтические композиции и фармацевтические лекарственные формы предложены в твердой форме, подходящей для перорального введения. В соответствии с настоящим изобретением также предложены способы получения данных фармацевтических композиций и фармацевтических лекарственных форм.

15 [3] Помалидомид используют для лечения рака. В комбинации с бортезомибом и дексаметазоном он показан при лечении взрослых пациентов с множественной миеломой. В комбинации с дексаметазоном он показан при лечении взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой.

[4] Помалидомид доступен на рынке в форме твердых капсул, содержащих 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг помалидомида на капсулу. Капсулы, продаваемые под торговым наименованием Имновид (Imnovid), содержат помалидомид, маннит, прежелатинизированный крахмал и стеарилфумарат натрия.

[5] Химическое наименование помалидомида - (R,S)-4-Амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион. Помалидомид имеет следующую структуру



25 [6] Помалидомид имеет один стереохимический центр. Действующее вещество представлено в виде рацемической смеси, оптического вращения не наблюдается.

[0007] Помалидомид представляет собой кристаллический негигроскопичный желтый порошок, который слабо растворим в ацетоне, ацетонитриле, метилхлориде, метилэтилкетоне и тетрагидрофуране; очень слабо растворим в абсолютном этаноле, этилацетате, гептане, метаноле, 2-пропаноле и толуоле; и практически нерастворим в воде.

[0008] Помалидомид по классификации биофармацевтической классификационной системы (BCS) относится к классу IV, характеризуясь низкой проницаемостью и низкой

растворимостью. Лекарственные средства класса IV по BCS обладают большим количеством характеристик, которые проблематичны для эффективной оральной и пероральной доставки. Некоторые из связанных с этим проблем включают низкую растворимость в воде, плохую проницаемость, неравномерное и плохое всасывание, изменчивость между субъектами и интрасубъектную изменчивость и значительное установленное влияние приема пищи, что приводит к низкой и вариабельной биодоступности. Составление и разработка эффективной системы доставки препаратов IV класса по BCS - чрезвычайно сложные задачи для любого специалиста по разработке составов.

10 [0009] Как сообщается в Европейском публичном экспертном отчете (EPAR), у помалидомида проявляются проблемы нестабильности в условиях ускоренного старения и при комнатной температуре в присутствии определенных вспомогательных веществ, таких как безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, безводный двухосновный фосфат кальция, кроскармеллоза натрия, и стеарат магния.

15 [0010] В документах предшествующего уровня техники уже представлены некоторые композиции помалидомида.

[0011] В WO 2010135396 раскрыт препарат с немедленным высвобождением в форме капсулы или таблетки, которая содержит помалидомид и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из крахмала, маннита или их смеси. Особенно предпочтительным является препарат, содержащий смесь прежелатинизированного крахмала и высушенного распылением маннита.

[0012] В CN 108014080 раскрыта таблетка в виде гранул помалидомида и способ ее получения.

25 [0013] В WO 2018024646 раскрыта капсула, содержащая помалидомид, мальтодекстрин и наполнитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы и лактата кальция.

[0014] В WO 2019185862 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая помалидомид в кристаллической форме А, стабилизатор, выбранный из мальтита, сахарозы, лактита и их смесей, причем указанная композиция содержит менее 50 масс.% неорганических фосфатов, лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Было обнаружено, что наличие мальтита, лактита и сахарозы улучшает стабильность, тогда как наличие фосфатов приводит к нестабильности. Также было показано, что наличие микрокристаллической целлюлозы приводит к неполному растворению.

[0015] В WO 2021209919 раскрыты препараты, содержащие безводную лактозу в качестве разбавителя и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве связующего.

35 Дополнительными вспомогательными веществами, присутствующими в композиции, являются микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния. Утверждается, что данные композиции стабильны при воздействии различных стандартных условий (условия ускоренного старения и условия долгосрочного хранения)

и демонстрируют высокую скорость растворения. Для сравнительных примеров без гидроксипропилметилцеллюлозы показано, что высокий профиль растворения не может быть достигнут.

5 [0016] В EP3900701 A1 раскрыта фармацевтическая композиция, которая содержит помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; по меньшей мере один наполнитель, который представляет собой изомальт; по меньшей мере одно связующее, которое представляет собой прежелатинизированный крахмал; по меньшей мере одно смазочное вещество, которое представляет собой стеарилфумарат натрия. Утверждается, что данная композиция характеризуется улучшенной конечной степенью
10 растворимости в нейтральных-средних кислых средах и превосходной стабильностью.

[0017] Как следует из предшествующего уровня техники, имеются некоторые противоречивые сведения о влиянии конкретных вспомогательных веществ на свойства фармацевтических композиций, содержащих помалидомид. Предшествующий уровень
15 техники показывает, что помалидомид подвержен взаимодействию со вспомогательными веществами и деградации, и дополнительно показано, что вспомогательные вещества влияют на профиль растворения, что чрезвычайно важно для лекарственного средства с низкой степенью растворимости в воде. По этим причинам остается потребность в фармацевтических композициях, обладающих требуемой физической и химической стабильностью и в то же время демонстрирующих высокий профиль растворения и
20 однородность дозирования по содержанию.

[0018] Таким образом, цель настоящего изобретения- предложить фармацевтические композиции и фармацевтические лекарственные формы, демонстрирующие требуемую физическую и химическую стабильность и в то же время проявляющие высокий профиль растворения и высокую степень однородности дозирования по содержанию.

25 [0019] Эта цель была достигнута за счет объекта данной патентной формулы.

Краткое изложение сущности изобретения

[0020] Первый аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, предпочтительно для перорального введения, содержащей
30 - помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль;
- гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС); и
-возможно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из связующих, разбавителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазочных веществ.

35 [0021] Второй аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме для перорального введения, содержащей фармацевтическую композицию согласно изобретению.

[0022] В соответствии с настоящим изобретением предложены фармацевтические композиции и фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, предназначенные для немедленного высвобождения (стандартного высвобождения), содержащие:

- 5 - помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль; и
- фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, представляющее собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС).

[0023] В частности, предложена фармацевтическая композиция, предпочтительно для перорального введения (предпочтительно капсула), содержащая помалидомид, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, включающей по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере одно скользящее вещество и по меньшей мере одно смазочное вещество.

15 [0024] Возможно, указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает разбавитель, выбранный из крахмала или сахарного спирта, и возможно один или более дополнительных разбавителей, возможно по меньшей мере один разрыхлитель, возможно по меньшей мере одно скользящее вещество и возможно по меньшей мере одно смазочное вещество.

20 [0025] Фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению проявляют превосходную химическую и физическую стабильность, стабильны при нормальных условиях хранения и в то же время обеспечивает улучшенную однородность дозирования по содержанию.

[0026] Фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению проявляют высокую стабильность при хранении, которая не ограничивается физической или химической нестабильностью активного вещества (активных веществ) или других веществ, присутствующих в композиции.

[0027] Фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению характеризуются хорошей физиологической переносимостью.

30 [0028] Фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению обеспечивают помалидомид и, возможно, один или более других активных фармацевтических ингредиентов с уровнем чистоты, однородности и биодоступности, необходимым для одобрения надзорными органами.

[0029] Фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению могут быть получены экономичным способом, пригодным для использования в промышленных масштабах. Было неожиданно установлено, что фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению могут быть получены простым

технологическим способом с использованием простого смешивания ингредиентов и заполнения полученной таким образом фармацевтической композиции (фармацевтической смеси) в капсулы, и дают превосходную физическую и химическую стабильность, однородность дозирования по содержанию и превосходный профиль растворения.

Определения

[0030] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно используют в качестве промежуточного соединения для приготовления фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению.

[0031] Фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой единицу для введения, содержащую терапевтическую дозу помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли, которая содержится в определенном количестве фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Помимо определенного количества фармацевтической композиции согласно изобретению, содержащей указанную терапевтическую дозу помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли, лекарственная форма согласно изобретению может содержать дополнительные элементы, например: покрытие или оболочка капсулы.

[0032] Если прямо не указано иное, все процентные доли представляют собой массовые проценты.

[0033] Кроме того, если прямо не указано иное, все процентные доли относятся к общей массе фармацевтической композиции (фармацевтической смеси). Термин «фармацевтическая смесь», используемый в данном документе, обозначает смесь, содержащую активный ингредиент (т.е. помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НПС) и возможно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Данную фармацевтическую смесь (фармацевтическую композицию) предпочтительно готовят для дальнейшей переработки в конечную фармацевтическую лекарственную форму, например, прессуют в таблетку, заполняют в капсулы и т.п. Термин «общая масса фармацевтической композиции» или «общая масса фармацевтической смеси» не включает массу покрытия таблетки или массу оболочки капсулы.

[0034] Согласно настоящему изобретению, и если не указано иное, все количественные указания представлены по массе или масс./масс. соотношению, соответственно. Если помалидомид или какой-либо дополнительный активный фармацевтический ингредиент присутствует в форме фармацевтически приемлемой соли, следует учитывать массу всей соли, включая массовый компонент противоиона. Если помалидомид или какой-либо дополнительный активный фармацевтический ингредиент присутствует в форме

сольвата или гидрата, то дополнительную массу, связанную с растворителем или водными компонентами в данном веществе, не следует принимать во внимание. То есть теоретическая масса безводного чистого вещества (или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата или сольвата, если применимо) должна быть рассчитана и принята во внимание в рамках настоящего изобретения.

Помалидомид или его физиологически приемлемая соль

[0035] В фармацевтической композиции по настоящему изобретению помалидомид или его физиологически приемлемая соль могут присутствовать в любой известной форме или в любых полиморфных формах, известных из уровня техники. Если прямо не указано иное, термин «*помалидомид*», используемый в данном документе, обозначает помалидомид во всех формах.

[0036] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать помалидомид или его физиологически приемлемую соль в кристаллической форме или в аморфной форме.

[0037] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит помалидомид или его физиологически приемлемую соль преимущественно в кристаллической форме.

[0038] Помалидомид или его физиологически приемлемая соль в соответствии с изобретением могут характеризоваться распределением частиц по размерам (PSD), определяемым методом лазерной дифракции, таким как Malvern Master Sizer.

[0039] В предпочтительных вариантах осуществления помалидомид или его физиологически приемлемая соль в фармацевтической композиции по настоящему изобретению характеризуется значением $D(0,9)$ менее 50 мкм, предпочтительно от 0,1 мкм до 30 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 20 мкм.

[0040] В предпочтительных вариантах осуществления помалидомид или его физиологически приемлемая соль в фармацевтической композиции по настоящему изобретению характеризуется значением $D(0,5)$ менее 20 мкм, предпочтительно менее 10 мкм.

[0041] В предпочтительных вариантах осуществления помалидомид или его физиологически приемлемая соль в фармацевтической композиции согласно изобретению характеризуется значением $D(0,1)$ менее 5 мкм, предпочтительно от 0,1 мкм до 2 мкм.

[0042] В предпочтительных вариантах осуществления количество помалидомида или его физиологически приемлемой соли в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет от 0,05 масс.% до 10 масс.% , предпочтительно от 0,1 масс.% до 5 масс. % и более предпочтительно от 0,1 масс.% до 3 масс.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

Комбинации с дополнительными АФИ

5 [0043] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль;
- один или более других активных фармацевтических ингредиентов; и
- фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, представляющее собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС).

10 [0044] В предпочтительных вариантах осуществления указанные один или более других активных фармацевтических ингредиентов выбраны из группы, состоящей из активных ингредиентов, обладающих противораковой активностью у человека, таких как
15 моноклональное антитело, полученное из IgG1, которое связывается со специфическим внеклеточным эпитопом рецептора CD38, например даратумумаб, элотузумаб, изатуксимаб, дексаметазон, преднизолон, бортезомиб, циклофосфамид; и ингибиторы протеасом, такие как карфилзомиб и иксазомиб.

[0045] Хотя и предполагается, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению помимо помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли может
20 содержать один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, в других предпочтительных вариантах осуществления помалидомид или его фармацевтически приемлемая соль является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, который содержится в фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

25 L-НРС

[0046] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС). Используемый в
данном документе термин «гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения» может быть сокращен как L-НРС.

30 [0047] Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (L-НРС) относится к производным целлюлозы, имеющим степень замещения гидроксипропокси-группами, которая не превышает 20%, как правило, менее 15% от гидроксильных групп целлюлозы. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения применяется в качестве связующего и разрыхлителя.

35 [0048] Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения коммерчески доступна в виде ряда различных сортов, которые характеризуются разными размерами частиц, разными формами и разными степенями замещения.

[0049] L-НПС доступна от Shin-Etsu Chemical co. Ltd, например, под типами LH-11, LH-21, LH-22, LH-31, LH-32, LH-B1, NBD-022, NBD-021 и NBD-020. Данные типы различаются по гранулометрическому составу, характеризующемуся средним размером частиц и 90% кумулятивным размером частиц, и по степени замещения, характеризующейся содержанием гидроксипропокси-группы (%), данные характеристики представлены в таблице ниже:

Сорт	Содержание гидроксипропокси-группы (%)	Средний размер частиц (мкм)	90 % кумулятивный размер частиц (мкм)
LH-11	11	55	175
LH-21	11	45	135
LH-22	8	45	135
LH-B1	11	55	125
LH-31	11	20	70
LH-32	8	20	70
NBD-022	8	45	100
NBD-021	11	45	100
NBD-020	14	45	100

[0050] Предпочтительно L-НПС имеет степень замещения гидроксипропокси-группами от 8 до 11% и 90% кумулятивный размер частиц в диапазоне от 100 до 150 мкм.

10 [0051] Предпочтительно L-НПС соответствует фармакопее США (USP) или Европейской фармакопее в официальной версии, действующей на 1 января 2023 года.

[0052] Количество L-НПС в фармацевтической композиции предпочтительно составляет по меньшей мере 30 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 35 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 40 масс.%, в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

15 [0053] Количество L-НПС в фармацевтической композиции как правило находится в диапазоне примерно от 30 масс.% до 99,9 масс.% от фармацевтической композиции. Предпочтительно количество L-НПС составляет от 40 масс.% до 80 масс.%, в частности от 40 масс.% до 70 масс.%, в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

20 [0054] L-НПС предпочтительно находится в однородной смеси с помалидомидом или его физиологически приемлемой солью. Помалидомид или его физиологически приемлемую соль предпочтительно подвергают прямому воздействию L-НПС. Таким образом, L-НПС и помалидомид или его физиологически приемлемая соль предпочтительно содержатся не
25 в отдельных фазах фармацевтической композиции, а в виде смеси, предпочтительно в виде порошкообразной смеси.

Другие вспомогательные вещества

[0055] Фармацевтическая композиция, предпочтительно для перорального введения, согласно настоящему изобретению содержит помалидомид или его физиологически приемлемую соль, L-НРС и возможно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, включающей по меньшей мере одно связующее, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере одно скользящее вещество и по меньшей мере одно смазочное вещество.

[0056] Предпочтительно указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает:

- 10 - разбавитель, выбранный из крахмала или сахарного спирта;
- возможно один или более дополнительных разбавителей,
- возможно, по меньшей мере один разрыхлитель,
- возможно, по меньшей мере одно скользящее вещество, и
- возможно, по меньшей мере одно смазочное вещество.

15 [0057] Связующие, разбавители, разрыхлители, скользящие и смазочные вещества известны специалисту в данной области техники. В этой связи можно сослаться, например, на R. Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 9-е изд., 2020.

Разбавители

20 [0058] Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать один или более разбавителей.

[0059] Разбавители предпочтительно выбраны из:

- полисахаридов (например, крахмалы),
- моносахаридов,
- 25 -дисахаридов,
- олигосахаридов,
- сахарных спиртов, и
- их смесей.

30 [0060] Крахмал может быть выбран из частично или полностью прежелатинизированного крахмала, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, крахмала тапиоки, картофельного крахмала и любой их смеси.

[0061] Моносахариды, дисахариды, олигосахариды и сахарные спирты могут быть выбраны из глюкозы, фруктозы, сахарозы, рафинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритрита, сорбита, изомальта, мальтита, ксилита, лактита, 35 прессуемых сахаров и их смесей.

[0062] Предпочтительно, разбавитель выбирают из крахмала, прежелатинизированного крахмала, маннита, мальтита, лактита и изомальта.

[0063] Предпочтительно разбавитель не выбирают из лактозы, кальциевых солей фосфорной кислоты или угольной кислоты или серной кислоты, таких как гидрофосфат кальция безводный или гидрат или карбонат кальция.

5 [0064] Было внезапно обнаружено, что конкретная комбинация вспомогательных веществ, т.е. смесь гидроксилпропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НПС) и разбавителя, дает фармацевтическую композицию помалидомида, демонстрирующую требуемую химическую стабильность, однородность дозирования и профиль растворения.

10 [0065] Было обнаружено, что оптимальные результаты достигаются при использовании определенного соотношения L-НПС целлюлозы и разбавителя. Разбавитель предпочтительно выбирают из крахмала, прежелатинизированного крахмала или сахарного спирта, выбранного из группы, состоящей из маннита, лактита, изомальта, сорбита и мальтита. Комбинация L-НПС с изомальтом является особенно предпочтительной.

15 [0066] Типичное массовое соотношение L-НПС и разбавителя в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может составлять от 100:1 до 0,5:1, предпочтительно от 20:1 до 0,5:1, более предпочтительно от 5:1 до 1:1.

20 [0067] Разбавители присутствуют в количествах, предпочтительно находящихся в диапазоне от примерно 0,5 масс.% до примерно 50 масс.%, предпочтительно от 10 масс.% до 50 масс.%, более предпочтительно от 20 масс.% до 50 масс.% от общей массы фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

25 [0068] Предпочтительно комбинированное общее количество L-НПС и одного или более разбавителей, предпочтительно изомальта, маннита и/или прежелатинизированного крахмала составляет по меньшей мере 70 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 72,5 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 75 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 77,5 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80 масс.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 82,5 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и, в частности, по меньшей мере 87,5 масс.% от общей массы фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

30

Разрыхлители

[0069] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать один или более разрыхлителей.

35 [0070] Разрыхлители предпочтительно выбирают из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, крахмалгликолята натрия, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, карбоксиметилкрахмала, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы

кальция), полакрилина калия, альгиновой кислоты или альгинатов, альгината натрия и/или кальция, полиакрилатов, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, камеди и их смеси, но не ограничиваются ими.

5 [0071] Разрыхлители предпочтительно выбирают из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала или карбоксиметилкрахмала.

10 [0072] Разрыхлители присутствуют в количестве, предпочтительно находящемся в диапазоне от примерно 0,5 масс.% до примерно 25 масс.%, предпочтительно от 0,5 масс.% до 15 масс.%, более предпочтительно от 1 масс.% до 10 масс. % от общей массы фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

Смазочные вещества

[0073] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать одно или более смазочных веществ.

15 [0074] Смазочные вещества предпочтительно выбирают, без ограничения, из следующего:

- жирные кислоты (т.е. карбоновые кислоты с 12-20 атомами углерода);
- сложные эфиры жирных кислот, включая глицериды, такие как глицерилмоностеарат, глицерилтрибегенат или глицерилдибегенат (например, 20 Compritol® 888);
- соли металлов и жирных кислот, включая соли магния, кальция, алюминия или цинка, и жирных кислот (например, стеарат магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния или олеат магния);
- гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое 25 масло;
- воски (например, Sterotex® NF, Lubriwax® [тип гидрогенизированного растительного масла], медовый воск или спермацет);
- борная кислота;
- стеарилфумарат натрия;
- 30 - полимеры (например, ПЭГ, макроголы);
- сложные эфиры сахаров, такие как моностеарат сорбитана и монопальмитат сахарозы, и
- любые их смеси.

35 [0075] Смазочные вещества предпочтительно выбирают из жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, включая глицерилтрибегенат или глицерилдибегенат, гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла, стеарилфумарата натрия или полимеров.

[0076] Смазочные вещества присутствуют в количестве, предпочтительно находящемся в диапазоне от примерно 0,025 масс.% до примерно 5 масс.%, предпочтительно от 0,05 масс.% до 3,0 масс.%, более предпочтительно от 0,1 масс.% до 2,0 масс.% .-% от общей массы фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

Скользящие вещества

[0077] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать одно или более скользящих веществ.

[0078] Скользящие вещества предпочтительно выбирают, но не ограничиваются ими, из коллоидного диоксида кремния (коллоидного кремнезема), талька, трисиликата магния и их смесей.

[0079] Предпочтительными скользящими веществами являются коллоидный диоксид кремния, тальк и любые их смеси.

[0080] Скользящие вещества присутствуют в количестве, находящемся предпочтительно в диапазоне от примерно 0,0 масс.% до примерно 5,0 масс.%, предпочтительно от 0,0 масс.% до 3,0 масс.%, более предпочтительно от 0 масс.% до 2 масс.% от общей массы фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

Отсутствие

[0081] Предпочтительно фармацевтическая композиция по существу не содержит лактозы, микрокристаллической целлюлозы и гидрофосфата кальция; более предпочтительно фармацевтическая композиция не содержит какой-либо лактозы, какой-либо микрокристаллической целлюлозы и какого-либо гидрофосфата кальция.

[0082] Предпочтительно фармацевтическая композиция не содержит кальциевых солей фосфорной кислоты или угольной кислоты, или серной кислоты, таких как безводный гидрофосфат кальция или гидрат, или карбонат кальция.

Предпочтительные подкомбинации

[0083] В частности, в настоящем документе предложены следующие пункты:

Пункт 1. Фармацевтическая композиция, предпочтительно для перорального введения, содержащая помалидомид и L-НПС и возможно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, включающей по меньшей мере одно связующее, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере одно скользящее вещество и по меньшей мере одно смазочное вещество.

Пункт 2. Фармацевтическая композиция по пункту 1, содержащая

- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли в кристаллической или аморфной форме;
- от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НПС;
- и возможно

- 5
- от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;
 - от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и
 - от 0,1 масс.% до 3 масс.% одного или более смазочных веществ;

в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

10 [0084] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или по существу состоит из следующего:

- помалидомид или его физиологически приемлемая соль,
- L-НПС,
- кросповидон,

15 - разбавитель, выбранный из изомальта, маннита и прежелатинизированного крахмала; и

- смазочное вещество, выбранное из стеарилфумарата натрия и глицерилбегената.

20 [0085] Вышеупомянутые компоненты фармацевтической композиции согласно изобретению могут присутствовать в относительных количествах, как показано в следующей таблице. Указание количеств в следующих таблицах можно понимать как указание в массовых долях фармацевтической композиции (фармацевтической смеси):

[масс.-%]	Вариант осущ-я 1	Вариант осущ-я 2	Вариант осущ-я 3
Помалидомид	от 0,5 до 10	от 0,1 до 5	от 0,1 до 3
L-НПС	от 30 до 99,9	от 40 до 80	от 40 до 70
Разбавитель	от 0,5 до 50	от 10 до 50	от 20 до 50
Разрыхлитель	от 0,5 до 25	от 0,5 до 15	от 1 до 10
Скользящее в-во	от 0 до 20	от 0 до 5	от 0 до 2
Смазочное в-во	от 0,025 до 5	от 0,05 до 3	от 0,1 до 2

25 [0086] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению включает

- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли в кристаллической или аморфной форме;
- от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НПС;
- и возможно

30 - от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;

- от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и

- от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;
в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

5 [0087] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит

- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли в кристаллической или аморфной форме;

- от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НПС;

- от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;

10 и возможно

- от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и

- от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;

в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

15 [0088] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит

- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли в кристаллической или аморфной форме;

- от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НПС;

20 - от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;

- от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей;

и возможно

- от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;

в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

25

[0089] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли в кристаллической или аморфной форме;

30 - от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НПС;

- от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;

- от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и

- от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;

в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

35

[0090] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли в кристаллической или аморфной форме;

- от 40 масс.% до 95 масс.%, предпочтительно от 40 до 50 масс.% L-НПС;

5 - от 10 до 50 масс.%, предпочтительно от 40 до 50 масс.% одного или более разбавителей; предпочтительно выбранных из изомальта, маннита и прежелатинизированного крахмала;

- от 1 масс.% до 10 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; предпочтительно кросповидона; и

10 - от 0,1 масс.% до 2 масс.%, предпочтительно от 0,1 масс.% до 1 масс.% одного или более смазочных веществ; предпочтительно стеарилфумарата натрия или глицерилбегената;

в расчете на общую массу фармацевтической композиции (фармацевтической смеси).

15 **Способ получения фармацевтической композиции**

[0091] Другой аспект изобретения относится к способу получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, описанной выше, причем указанный способ включает следующие стадии, на которых:

20 - смешивают помалидомид или его физиологически приемлемую соль, L-НПС и по меньшей мере одно вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ с образованием порошкообразной смеси, которую можно необязательно просеять перед смешиванием с получением смеси;

- просеивают смесь, возможно добавляют дополнительные вспомогательные вещества или смесь вспомогательных веществ; и

25 - возможно, перемешивают указанную смесь.

[0092] В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления способ получения фармацевтической композиции согласно изобретению включает следующие стадии, на которых:

30 - смешивают помалидомид или его физиологически приемлемую соль, часть L-НПС и возможно разбавителя в масс./масс. соотношении от 1:1 до 1:50, предпочтительно от 1:1,5 до 1:30, более предпочтительно от 1:2 до 1:25 и/или дополнительные вспомогательные вещества и просеивают указанную смесь;

- смешивают полученную выше смесь с другой частью L-НПС и разбавителя и/или дополнительными вспомогательными веществами в смесителе с получением

35 гомогенизированной смеси;

- возможно проводят сухое просеивание указанной смеси через сито для отделения слипшихся частиц и улучшения степени однородности дозирования по содержанию;

и

- добавляют смазочное вещество и/или скользящее вещество и возможно оставшуюся часть L-НПС и перемешивают указанную смесь с получением смеси.

Фармацевтическая лекарственная форма

5 [0093] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме для перорального введения, содержащей фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

[0094] Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно представляет собой твердую лекарственную форму. Предпочтительные твердые фармацевтические лекарственные формы согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, капсулы, порошки, таблетки, минитаблетки, микротаблетки, таблетки с покрытием или без покрытия, минитаблетки с покрытием или без покрытия, микротаблетки с покрытием или без покрытия, многослойные таблетки с покрытием или без покрытия, двухслойные таблетки с покрытием или без покрытия, пеллеты с покрытием, пилюли, пастилки и т.п.

[0095] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению представляет собой капсулу. Используемый в данном документе термин «капсула» охватывает капсулы всех форм и размеров. Капсулы могут быть выбраны из группы, включающей твердые желатиновые капсулы, капсулы из желатина/ПЭГ, капсулы из пуллулана, PVA капсулы, капсулы из крахмала и капсулы из твердой гидроксипропилметилцеллюлозы или гипромеллозы (HPMC), предпочтительно капсулы из твердого желатина, твердой гидроксипропилметилцеллюлозы или гипромеллозы (HPMC).

[0096] В других предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению представляет собой таблетку.

[0097] Для производства фармацевтических лекарственных форм (например, капсул или таблеток) в соответствии с изобретением предпочтительно, чтобы размер частиц всех вспомогательных веществ находился в одном диапазоне размеров частиц, чтобы свести к минимуму сегрегацию компонентов смеси. Средние размеры частиц (в частности, средневзвешенные размеры) используемых вспомогательных веществ предпочтительно независимо друг от друга находятся в диапазоне от 20 до 200 мкм, более предпочтительно в диапазоне от 50 до 150 мкм. Основными преимуществами использования вспомогательных веществ с одинаковым размером частиц являются высокая степень однородности дозирования по содержанию вследствие низкой склонности к сегрегации и хорошая

сыпучесть, обеспечивающая высокую степень однородности массы при различных скоростях заполнения капсул.

[0098] Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно подходит и предназначена для орального введения, предпочтительно для перорального введения.

[0099] Пероральная фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению предпочтительно содержит от 1 мг до 4 мг помалидомида или его физиологически приемлемой соли, например, 1 мг, 2 мг, 3 мг или 4 мг. Качественный состав предпочтительно одинаков для дозы 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг.

[0100] Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению обеспечивает немедленное высвобождение (обычное высвобождение) присутствующего(их) в ней активного(ых) ингредиента(ов).

Способ получения фармацевтической лекарственной формы

[0101] Другой аспект изобретения относится к способу изготовления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, описанной выше.

[0102] В предпочтительных вариантах осуществления, например, когда фармацевтическая лекарственная форма представляет собой капсулу, способ включает стадию заполнения капсулы заданным количеством фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0103] В других предпочтительных вариантах осуществления, например когда фармацевтическая лекарственная форма представляет собой таблетку, способ включает стадию прессования заданного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению в таблетку и, возможно, нанесение на таблетку пленочного покрытия.

[0104] Предпочтительно, способ изготовления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению включает способ изготовления фармацевтической композиции согласно изобретению, как описано выше.

Применение в медицине

[0105] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственная форма согласно изобретению может быть введена в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом, выбранным, без ограничения, из активных ингредиентов, обладающих противораковой активностью у человека, таких как моноклональное антитело, полученное из IgG1, которое связывается со специфическим внеклеточным эпитопом рецептора CD38, например даратумумаб, элотузумаб, изатуксимаб, дексаметазон, преднизолон, бортезомиб, циклофосфамид; и ингибиторы протеасом, например карфилзомиб или иксазомиб.

[0106] Указанный по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент может содержаться в фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению или в отдельной фармацевтической лекарственной форме.

5 [0107] Фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению, предпочтительно пероральная фармацевтическая лекарственная форма, в особенности подходит для применения при лечении следующего: рак, расстройства, связанные с ангиогенезом, боль, включая, но не ограничиваясь этим, комплексный регионарный болевой синдром («CRPS»), дегенерацию желтого пятна («MD») и
10 сопутствующие синдромы, кожные заболевания, легочные заболевания, расстройства, связанные с асбестом, паразитарные заболевания, иммунодефицитные состояния, расстройства ЦНС, повреждение ЦНС, атеросклероз и сопутствующие расстройства, дисфункциональный сон и сопутствующие расстройства, гемоглобинопатия и сопутствующие расстройства
15 (например, анемия), расстройства, связанные с TNF α , и другие различные заболевания и расстройства, как подробно описано, например, в WO 2010 135396.

[0108] В другом варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению, предпочтительно пероральная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, пригодна для применения при
20 лечении рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы.

Примеры

[0109] Предпочтительные конкретные варианты осуществления согласно изобретению описаны в следующих примерах. Однако следует понимать, что
25 изобретение не ограничивается этими примерами.

[0110] На фигуре 1 представлен профиль растворения капсул, содержащих помалидомид, приготовленных в соответствии с примерами 1 и 5, и профиль растворения референсного лекарственного средства Имновид®, доступного на
30 рынке.

Способы

Сопутствующие вещества/примеси помалидомида посредством ВЭЖХ

[0111] Аналитический способ, используемый для определения примесей помалидомида, представлял собой способ градиентной ВЭЖХ с использованием
35 колонки YMC-Pack Pro с неподвижной фазой C18 с УФ-обнаружением при длине волны 240 нм. Подвижная фаза представляла собой комбинацию раствора дигидрофосфата калия (pH=2,5) и смеси метанол/ацетонитрил.

Профиль растворения

[0112] Профили растворения (особенно для определения немедленного высвобождения) можно определить с помощью испытания на растворение, проводимого на тестируемых композициях (капсулах) в соответствии с главой 711 (Растворение) Фармакопеи США (например, действующей на дату приоритета настоящей заявки), в частности при использовании устройства 2 в комбинации с японскими корзиночными грузилами.

[0113] Способ растворения помалидомида: устройство 2 с использованием японских корзиночных грузил, как описано в главе 711 (Растворение) Фармакопеи США, при следующих условиях: скорость перемешивания: 50 об/мин, температура: 37°C, среда растворения: 0,1 М соляная кислота, объем среды: 900 мл, время растворения: 50 мин, интервал отбора проб: 5 мин.

[0114] Профили растворения, представленные на фиг.1, определяли, как указано выше, при температуре: 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). Для установления профиля растворения аликвоты отбирали с равными интервалами в 5 минут из сосудов для растворения и определяли в них концентрацию лекарственного средства с помощью ВЭЖХ.

[0115] Однородность дозирования таблеток по содержанию характеризуется относительным стандартным отклонением (RSD) и показателем приемлемости (AV), которые определяются в соответствии со стандартными процедурами, описанными в Европейской фармакопее (2.9.40. Однородность единиц дозирования). Испытание на однородность дозирования препаратов, представленных в единицах дозирования, основано на определении индивидуального содержания действующего вещества в ряде единиц дозирования.

Примеры 1-4

[масс.-%]	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Помалидомид	2,04	2,04	2,04	2,04
L-НПС	44,89	44,89	44,89	64,89
Изомальт	44,89	/	44,89	24,89
Прежелатинизированный крахмал	/	44,89	/	/
Кросповидон	7,85	7,85	7,85	7,85
Стеарилфумарат натрия	0,33	0,33	/	0,33
Compritol® 888	/	/	0,33	/

[116] Помалидомид смешивают с частью L-НПС и изомальта или прежелатинизированного крахмала с получением гомогенного измельченного порошка. Полученный измельченный порошок просеивают. Оставшееся количество изомальта или прежелатинизированного крахмала, вторую часть L-НПС и кросповидон просеивают,

добавляют к измельченному порошку и перемешивают до получения гомогенной смеси. Стеарилфумарат натрия или Compritol® 888 смешивают с оставшимся количеством L-НПС, добавляют к смеси и перемешивают с получением гомогенизированной смеси для капсулирования. Данной смесью для капсулирования заполняют капсулы с получением

5

[117] Результат по профилю растворения для Примера 1 по сравнению с референсным продуктом представлен на фигуре 1.

[118] Результаты по химической стабильности для примера 1 представлены в таблице ниже:

Образец	Условия	Сопутствующ. в-ва - по отдельности	Сопутствующ. в-ва - суммарн. кол-во
Пример 1	40°C/75 % отн. вл. 1 мес, закр.	≤0.10 %	≤0.10 %
	45°C/75 % отн. вл. 1 мес, закр.	≤0.10 %	≤0.10 %

10

[119] Результат по однородности дозирования по содержанию (показатель приемлемости в %) для примера 1 составляет 4,5 %.

[120] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с примером 1 является биоэквивалентом референсного продукта имновид, что подтверждено в исследовании биоэквивалентности однократной дозы в условиях голодания. Было установлено, что все тестируемые параметры полностью находятся в пределах 80-125% биоэквивалентности

15

Примеры 5-8

[масс.-%]	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8
Помалидомид	2,21	2,21	2,21	2,21
L-НПС	44,61	44,61	64,61	89,61
Маннит	45,00	45,00	25,00	/
Кросповидон	7,85	7,85	7,85	7,85
Стеарилфумарат натрия	0,33	/	0,33	0,33
Compritol® 888	/	0,33	/	/

20

Способ изготовления

[121] Помалидомид смешивают с частью L-НПС и возможно маннита с получением гомогенного измельченного порошка. Приготовленный измельченный порошок просеивают. Оставшееся количество маннита, вторую часть L-НПС и кросповидон просеивают, добавляют к измельченному порошку и перемешивают до получения гомогенной смеси. Стеарилфумарат натрия или Compritol® 888 смешивают с оставшимся количеством L-НПС, добавляют к смеси и перемешивают с получением гомогенизированной смеси для капсулирования. Данной смесью для капсулирования

25

заполняют капсулы с получением конечной твердой фармацевтической лекарственной формы.

[122] Результат по профилю растворения для Примера 5 по сравнению с референсным продуктом представлен на фигуре 1.

- 5 [123] Результаты по химической стабильности для примера 5 представлены в таблице ниже:

Образец	Условия	Сопутствующ. в-ва - по отдельности	Сопутствующ. в-ва - суммарн. кол-во
Пример 5	40°C/75 % отн. вл. 1 мес, закр.	≤0,10 %	≤0,10 %
	45°C/75 % отн. вл. 1 мес, закр.	≤0,10 %	≤0,10 %

- 10 [124] Результат по однородности дозирования по содержанию (показатель приемлемости в %) для примера 5 составляет 9,5 %.

Примеры 9-11

- 15 [0125] На основе представленных выше примеров, которые относятся к фармацевтической лекарственной форме с дозировкой продукта 4 мг, можно получить разные дозировки продукта, т.е. 3 мг, 2 мг и 1 мг. Изменение дозировки приводит к корректировке количества помалидомида и разбавителя. В приведенных ниже примерах показаны композиции с разными дозировками, приготовленные на основе представленного выше Примера 1.

[масс.-%]	Пример 9	Пример 10	Пример 11
Помалидомид	1,53	1,02	0,51
L-НРС	44,89	44,89	44,89
Изомальт	45,40	45,91	46,42
Кросповидон	7,85	7,85	7,85
Стеарилфумарат натрия	0,33	0,33	0,33

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, предпочтительно для перорального введения, содержащая:
 - помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль;
 - гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС); и
 - возможно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из связующих, разбавителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазочных веществ.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой помалидомид или его фармацевтически приемлемая соль является находящаяся преимущественно в кристаллической форме.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, в которой количество L-НРС составляет по меньшей мере 30 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 35 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 40масс.%, в расчете на общую массу фармацевтической композиции.
4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит:
 - от 0,1 до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли;
 - от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НРС;
 - возможно, от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;
 - возможно, от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и
 - возможно, от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;в расчете на общую массу фармацевтической композиции.
5. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит:
 - от 0,1 до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли;
 - от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НРС;
 - от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;
 - возможно, от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и
 - возможно, от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;в расчете на общую массу фармацевтической композиции.
6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит:
 - от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно в кристаллической или аморфной форме;
 - от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НРС;
 - от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;

- от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и
 - возможно, от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;
в расчете на общую массу фармацевтической композиции.
7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих, которая содержит:
- от 0,1 масс.% до 3 масс.% помалидомида или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно в кристаллической или аморфной форме;
 - от 30 масс.% до 99,9 масс.% L-НПС;
 - от 10 масс.% до 50 масс.% одного или более разбавителей;
 - от 1 масс.% до 10 масс.% одного или более разрыхлителей; и
 - от 0,1 масс.% до 2 масс.% одного или более смазочных веществ;
в расчете на общую массу фармацевтической композиции.
8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанные один или более разбавителей выбраны из (i) полисахаридов (например, крахмалов), (ii) моносахаридов, (iii) дисахаридов, (iv) олигосахаридов, (v) сахарных спиртов и их смесей; предпочтительно из маннита, лактита, изомальта, сорбита и мальтита.
9. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где массовое соотношение L-НПС и разбавителя составляет от 100:1 до 0,5:1, предпочтительно от 20:1 до 0,5:1, более предпочтительно от 5:1 до 1:1.
10. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанные один или более разрыхлителей выбраны из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, крахмалгликолята натрия, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, карбоксиметилкрахмала, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и ее солей, полакрилина калия, альгиновой кислоты или альгинатов, альгината натрия и/или кальция, полиакрилатов, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, камеди и их смесей.
11. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное одно или более смазочных веществ выбраны из (i) жирных кислот; (ii) сложных эфиров жирных кислот, включая глицериды; (iii) солей металлов и жирных кислот; (iv) гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла; (v) восков; (vi) борной кислоты; (vii) стеарилфумарата натрия; (viii) полимеров; (ix) сложных эфиров сахаров и их смесей.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая по существу не содержит лактозы, микрокристаллической целлюлозы и гидрофосфата кальция.
13. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения, содержащая фармацевтическую композицию по любому из предшествующих пунктов.
14. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 13, которая представляет собой заполненную капсулу.

Способ растворения: 0,1 М HCl, 900 мл, лопастная мешалка, 50 об/мин., японские корзиночные грузила

