

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036205**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.10.14**

(21) Номер заявки  
**201891489**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.12.22**

(51) Int. Cl. **A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АМОРФНЫЙ  
ЛЕНАЛИДОМИД И АНТИОКСИДАНТ**

---

(31) **15202069.9**

(32) **2015.12.22**

(33) **EP**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/EP2016/082318**

(87) **WO 2017/109041 2017.06.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СИНТОН Б.В. (NL)**

(72) Изобретатель:  
**Виванкос Мартинес Марта, Альварес  
Фернандес Лисардо (ES), Велада  
Кальсада Хосе (NL)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **US-A1-2012046315**

DATABASE WPI Section Ch, Week 201435  
Thomson Scientific, London, GB; Class A96,  
AN 2014-K57600 XP002767155, LAI S; LIU  
F: "Pharmaceutical composition used for treating  
myelodysplastic syndrome, comprises lenalidomide,  
carrier, solubilizer, disintegrant, lubricant, glidant, and  
binder", -& CN 103 705 485 A (GUANGZHOU DIQI  
MEDICAL TECHNOLOGY CO LTD) 9 April 2014  
(2014-04-09) page 8 - page 17; examples 1-12

**GOMATHI THANDAPANI ET AL.:**  
"Studies on drug-polymer interaction, in vitro  
release and cytotoxicity from chitosan particles  
excipient", INTERNATIONAL JOURNAL OF  
PHARMACEUTICS, vol. 468, no. 1, 15 April 2014  
(2014-04-15), pages 214-222, XP029029813, ISSN:  
0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2014.04.026  
abstract, page 215, right-hand column, last paragraph -  
page 216, left-hand column, paragraph 2, page 216;  
table 1 page 217, left-hand column, last paragraph -  
page 217, right-hand column, paragraph 1, page 219,  
left-hand column, last paragraph - page 220, left-hand  
column, paragraph 1

**WO-A1-2013165973**

**WO-A2-2010100476**

**WO-A1-2014160686**

DATABASE WPI Section Ch, Week 200969  
Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN  
2009-P17646 XP002767156, GONG Y; HAN M;  
YAO Z: "Pharmaceutical composition prepared  
by dissolving water-insoluble medicine and solid  
dispersing carrier in organic solvent, uniformly  
spraying on blank pill core, and drying", -& CN 101  
537 184 A (HANGZHOU ZHONGMEI HUADONG  
PHARM CO LTD) 23 September 2009 (2009-09-23)  
page 8; example 6

---

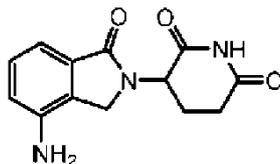
(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аморфный леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль с синтетическим антиоксидантом и одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Изобретение также относится к способу получения таких композиций и применению указанной композиции в качестве лекарственного средства, особенно в лечении множественной миеломы и миелодиспластических синдромов.

---

**B1****036205****036205 B1**

### Уровень техники настоящего изобретения

Леналидомид, химически (RS)-3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион формулы (I)



представляет собой фармацевтически активное соединение, применяемое в лечении множественной миеломы и миелодиспластических синдромов.

Соединение было открыто Селдженом (Celgene) и раскрыто в EP 925294. Леналидомид является активным ингредиентом медицинского продукта, продаваемого под торговой маркой Ревлимид®.

Леналидомид проявляет полиморфизм. В WO 2005023192 раскрыты кристаллические формы леналидомида, его способ получения, композиции, содержащие эти кристаллические формы, и его применение для лечения заболеваний. Полиморф В является наиболее стабильной формой и присутствует в продаваемых таблетках. Композиции, содержащие как аморфный, так и кристаллический леналидомид, также раскрыты в этой заявке. Другие полиморфные формы леналидомида описаны в WO 2011111053. Таким образом, из уровня техники следует, что леналидомид очень легко кристаллизуется. Кроме того, в нашей лаборатории было установлено опытным путем, что полиморфные переходы леналидомида происходят довольно легко, особенно в лекарственном продукте.

Леналидомид слабо растворим в воде. Обычные подходы к повышению растворимости заключаются в микронизировании АФИ. Тем не менее в нашей лаборатории было установлено опытным путем, что микронизация леналидомида дает частично аморфное твердое вещество, которое легко превращается в другие кристаллические формы. Известно, что в целом растворимость аморфных форм выше по сравнению с растворимостью кристаллических форм. В связи с этим было бы желательно получить стабильный аморфный леналидомид и найти надежный способ получения такого стабильного аморфного леналидомида.

В WO 2010054833 и WO 2009114601 раскрыты твердые дисперсии, содержащие аморфный леналидомид.

Было обнаружено, что аморфный леналидомид образует больше примесей, особенно окислительных примесей, по сравнению с кристаллическим леналидомидом, что очень затрудняет применение аморфного леналидомида в коммерческом масштабе.

Ревлимид® находится на рынке в виде кристаллической формы, продаваемый состав, который был подвергнут расширенным исследованиям стабильности, не содержит антиоксиданта.

WO 2010061209 относится к новым кристаллическим формам леналидомида, в описании упоминается, что консерванты и хелатирующие агенты могут быть добавлены для улучшения стабильности при хранении. Однако эта заявка не предполагает, что замена кристаллического леналидомида на аморфный леналидомид приведет к дополнительным проблемам в стабильности.

Таким образом, ввиду проблем в стабильности аморфного леналидомида существует потребность в фармацевтических композициях, содержащих аморфный леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль, которые являются стабильными и пригодными для применения в коммерческом масштабе.

#### Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аморфный леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль с синтетическим антиоксидантом и одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Оно также предоставляет способ получения указанного аморфного леналидомида, включающий стадии:

- растворение леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли с полимером и синтетическим антиоксидантом;
- распыление или распылительная сушка раствора со стадии а) на носителе для получения гранулы;
- смешивание гранул с дополнительными эксципиентами;
- необязательное инкапсулирование смеси со стадии с).

Альтернативный способ получения композиций аморфного леналидомида по настоящему изобретению включает стадии:

- растворение леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли с полимером;
- распыление или распылительная сушка раствора со стадии а) на носителе для получения гранулы;
- смешивание гранул с синтетическим антиоксидантом и дополнительными эксципиентами;
- необязательное инкапсулирование смеси со стадии с).

Указанная фармацевтическая композиция может быть применена в качестве лекарственного средства, особенно в лечении множественной миеломы и миелодиспластических синдромов.

#### Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аморфный лена-

лидомид или его фармацевтически приемлемую соль с синтетическим антиоксидантом и одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Лекарственные средства, которые могут существовать в аморфной или кристаллической форме, имеют тенденцию кристаллизоваться со временем, когда они присутствуют в аморфном состоянии, потому что кристаллическая форма лекарственного средства является более низким энергетическим состоянием, чем аморфная форма.

В WO 2010/061209 показано, что консерванты и хелатирующие агенты могут быть добавлены к их композициям кристаллического полиморфного леналидомид для улучшения стабильности при хранении.

Кристаллический леналидомид находится на европейском рынке с 2007 года как Ревлид®. Этот коммерческий состав не содержит антиоксидантов. Чтобы получить одобрение ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам), лекарственное средство должно соответствовать руководящим принципам и должно быть подвержено программе тщательной проверки стабильности, включая стресс-исследования. В научной оценке ЕМА Ревлида (26/6/2007) было указано, что все результаты сохранялись в пределах требований спецификации. Таким образом, можно сделать вывод, что кристаллический продаваемый леналидомид не имеет проблем с окислением.

Неожиданно было обнаружено, что замена кристаллического леналидомид на аморфный леналидомид оказывает отрицательное влияние на химическую стабильность соединения. В частности, наблюдалась окислительная дегградация аморфного леналидомид. Это происходит даже при использовании материала для упаковки с высокой степенью защиты, такого как Al/Al. Увеличение этих окислительных примесей присуще аморфной форме и не наблюдается с другими формами, как форма А или В (эти полиморфы описаны на WO 2005023192).

Дегградация аморфного леналидомид влияет на стабильность фармацевтического препарата, что затрудняет его применение в коммерческих масштабах. Наблюдаемая окислительная дегградация аморфного леналидомид была неожиданной, поскольку сухая кристаллическая форма, как известно, очень стабильна.

Соответственно было бы желательно предоставить фармацевтический аморфный леналидомид, который имеет более высокую растворимость, чем композиция кристаллического леналидомид, но менее подвержен окислительной дегградации.

В контексте настоящего описания термин "окислительная дегградация" относится к химической реакции леналидомид с кислородом во время получения и/или хранения с образованием окислительных примесей.

Способ избежания окислительных примесей заключается в использовании материала для упаковки с высокой степенью защиты, такого как Al/Al. Однако изобретатели обнаружили, что эта упаковка не препятствует возникновению окислительной дегградации.

Другим способом предотвращения окислительной дегградации является использование антиоксидантов.

Антиоксиданты представляют собой вещества, добавляемые в небольших количествах к углеводам, которые подвержены окислению. Антиоксиданты работают по-разному. Антиоксиданты могут быть природными, например аскорбиновая кислота, витамин Е, винная кислота или лимонная кислота, или синтетическими. Синтетические антиоксиданты можно классифицировать на первичные и вторичные антиоксиданты. В первичных антиоксидантах (также называемых ловушками свободных радикалов) антиоксидантная активность реализуется путем передачи электрона или атома водорода радикальному производному. Эти антиоксиданты обычно представляют собой стерически затрудненные амины (п-фенилендиамин, триметилдигидрохинолины, алкилированные дифениламины) или замещенные фенольные соединения с одной или несколькими объемными функциональными группами, такими как третичный бутил обычно в положении 2,6. Бутилированный гидрокситолуол (БГТ) является обычным примером стерически затрудненного фенольного антиоксиданта. Первичные антиоксиданты являются ловушками свободных радикалов, которые объединяются с перокси-радикалами и разрушают автокаталитический цикл. Во вторичных антиоксидантах (также называемых деструкторами пероксидов) активность осуществляется удалением окислительного катализатора и, как следствие, предотвращением инициирования окисления. Примерами антиоксиданта типа деструктора пероксидов являются соединения, содержащее трехвалентный фосфор и двухвалентную серу, такие как сульфиды, тиодипропионаты и органофосфиты.

Антиоксидантная эффективность связана с энергией активации, константами скорости, окислительно-восстановительным потенциалом, легкостью, с которой антиоксидант тратится или разрушается (легкость и восприимчивость к теплу), и антиоксидантной растворимостью.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что только синтетические антиоксиданты стабилизируют аморфный леналидомид. Поэтому подходящими антиоксидантами для использования в соответствии с изобретением являются синтетические антиоксиданты. Предпочтительными антиоксидантами являются первичные синтетические антиоксиданты, более предпочтительными являются фенольные замещенные соединения, а еще более предпочтительными являются монофенольные антиоксиданты, наиболее предпочтительными антиоксидантами являются БГТ или БГА. БГТ и БГА прерывают

свободнорадикальную цепную реакцию, передавая  $H^\bullet$  свободным радикалам, образующимся при окислении, сами становясь радикалами. Эти радикальные интермедиаты стабилизируются резонансной делокализацией электрона внутри ароматического кольца и образованием хиноновых структур.

В фармацевтической композиции по изобретению синтетический антиоксидант присутствует в количестве от 0,001 до 5% от общей массы, предпочтительно от 0,03 до 3% от общей массы, еще более предпочтительно от 0,05 до 0,85 от общей массы, еще более предпочтительно от 0,05 до 0,5 от общей массы, еще более предпочтительно от 0,04 до 0,1% от общей массы.

Существуют различные способы получения аморфного леналидомида. Среди них путем образования комплексов включения, таких как циклодекстрины, адсорбаты, такие как силоид, или твердых дисперсий. В предпочтительном варианте осуществления изобретения аморфный леналидомид стабилизируется в твердой дисперсии полимера.

Стабилизация аморфного леналидомида была объяснена эффектом антипластификации, поскольку твердые дисперсии обычно имеют более высокие температуры стеклования, чем чистое аморфное лекарственное средство, приводя, таким образом к более низкой молекулярной подвижности, что препятствует фазовому переходу. Стабильность также может быть обусловлена образованием специфических взаимодействий между лекарственным средством и полимером, таких как водородные связи. Полимеры, которые обычно используются для стабилизации аморфного состояния в твердой дисперсии, включают, но не ограничиваются ими, НРМС, НРМСАС, НРМСР, САР, Eudragit и N-винилпирролидоны. Предпочтительными полимерами для использования в настоящем изобретении являются пирролидоны, такие как ПВП или соПВП.

В предпочтительном варианте осуществления композиции содержат леналидомид и полимер, присутствующие в массовых соотношениях от 1:1 до 1:6, от 1:2 до 1:5, наиболее предпочтительно от 1:4 до 1:5. Более высокие соотношения дают проблемы с растворением.

По меньшей мере основная часть леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли в композиции является аморфной. Термин "основная часть" леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли означает, что по меньшей мере 60% лекарственного средства находится в аморфной форме, а не в виде кристаллической формы. Предпочтительно леналидомид или его фармацевтически приемлемая соль в твердой дисперсии составляют по меньшей мере 80% в аморфной форме. Более предпочтительно леналидомид или его фармацевтически приемлемая соль в композиции являются "почти полностью аморфными", что означает, что количество леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли в аморфной форме составляет по меньшей мере 90%, как измерено с помощью порошковой рентгеновской дифракции или любого другого стандартного количественного измерения. Наиболее предпочтительно, чтобы леналидомид или его фармацевтически приемлемая соль в композиции находились в полностью аморфной форме в пределах обнаружения методов, используемых для характеристики.

Экспципенты, подлежащие использованию в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и являются теми экспципентами, которые обычно используются специалистом в данной области техники. В зависимости от дозированной формы, выбранной для фармацевтической композиции, специалист в данной области техники сможет выбрать подходящие фармацевтически приемлемые экспципенты. Предпочтительно дозированная форма представляет собой капсулу с немедленным высвобождением, и фармацевтически приемлемые экспципенты выбирают из одного или нескольких связующих веществ, разбавителей, дезинтеграторов, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ или регуляторов pH. Более предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит разбавитель, дезинтегратор и смазывающее вещество.

Разбавитель, подлежащий использованию в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой разбавитель, известный специалисту в данной области техники. В частности, разбавитель, подлежащий использованию в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой неорганический разбавитель, полисахарид, моно- или дисахарид или сахарный спирт. Особенно предпочтительным разбавителем является микрокристаллическая целлюлоза или безводный дикальцийфосфат.

Дезинтегратор, подлежащий использованию в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой дезинтегратор, известный специалисту в данной области техники. Подходящие дезинтеграторы, подлежащие использованию в соответствии с настоящим изобретением, выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, натрий кроскармеллозы, кросповидона или натрий крахмалгликолята. Особенно предпочтительным дезинтегратором является натрий кроскармеллоза и крахмал.

Смазывающее вещество, подлежащее использованию в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любое смазывающее вещество, известное специалисту в данной области техники. Стеарат магния является особенно предпочтительным смазывающим веществом.

В процессе получения и хранения фармацевтических композиций по настоящему изобретению леналидомид или его фармацевтически приемлемая соль остаются в аморфной форме.

Настоящее изобретение также дополнительно предоставляет способ получения фармацевтических композиций, содержащих аморфный леналидомид, синтетический антиоксидант, полимер и один или

несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Леналидомид и полимер могут быть растворены в одном и том же растворителе или в разных растворителях и затем объединены.

В предпочтительном варианте способа по настоящему изобретению леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль растворяют в кислой воде или смеси кислой воды и полярного органического растворителя, и к этому раствору добавляют полимер. Предпочтительное соотношение органический растворитель:кислая вода составляет от 8:2 до 1:9, более предпочтительно 7:3 мас./мас. Предпочтительными полярными органическими растворителями являются спирты, в частности этанол или метанол, простые эфиры, в частности тетрагидрофуран, кетоны, в частности ацетон, и ацетонитрил. Предпочтительно используют 0,1 н водный раствор HCl или смесь ацетона и 0,1 н водного раствора HCl. Предпочтительное соотношение ацетон:0,1 н водный раствор HCl составляет 7:3 мас./мас. Это соотношение дает оптимальный профиль примесей.

Способы и оборудование для осуществления способа получения состава по настоящему изобретению хорошо известны в данной области техники.

В одном из возможных вариантов осуществления линалидомид или его фармацевтически приемлемую соль и полимер растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей, затем растворитель выпаривают и полученную смесь смешивают с синтетическим антиоксидантом и дополнительными эксципиентами.

Другим возможным способом является добавление синтетического антиоксиданта в качестве внутригранулярного эксципиента. Добавление синтетического антиоксиданта внутригранулярно является предпочтительным, поскольку антиоксидант лучше распределяется.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления линалидомид или его фармацевтически приемлемую соль растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей, добавляют полимер и синтетический антиоксидант и затем растворитель выпаривают с получением гранулы. Гранулу уплотняют посредством сухого гранулирования, измельчают и смешивают с дополнительными эксципиентами.

Добавление антиоксиданта в раствор имеет преимущество уменьшения окисляющих соединений в составе, которые могут поступать из полимера (такие как пероксиды), предотвращая таким образом увеличение примесей от окислительной деградации в процессе стабилизации.

Смеси, полученные после смешивания, могут быть дополнительно инкапсулированы.

Примерами оборудования для осуществления этого способа напыления являются псевдооживленный слой, смеситель с высоким усилием сдвига и распылительная сушка. Когда используется технология псевдооживленного слоя, дополнительно необходим фармацевтический носитель. Предпочтительными фармацевтическими носителями являются лактоза, целлюлоза, крахмал и фосфаты. Прежелатинизированный крахмал, МКЦ и фосфат кальция являются наиболее предпочтительными фармацевтическими носителями. Если используется МКЦ, то необходима дополнительная стадия для уплотнения конечных гранул. С МКЦ в качестве носителя получается более стабильная композиция.

Композиции по настоящему изобретению также могут быть получены горячим сплавлением леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли с синтетическим антиоксидантом и необязательным добавлением полимера. Этот процесс может быть осуществлен без использования растворителей.

Способ включает смешивание или гранулирование леналидомида с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами с последующим инкапсулированием с использованием оборудования и способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. В предпочтительном варианте способа по настоящему изобретению раствор линалидомида или его фармацевтически приемлемой соли, синтетического антиоксиданта и полимера распыляли над фармацевтическим носителем, например разбавителем, в псевдооживленном слое, и полученный гранулят/смесь прессовали и измельчали путем сухого гранулирования и, наконец, смешивали с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми внегранулярными эксципиентами, с последующим инкапсулированием. Предпочтительно раствор леналидомида, БГТ и со-ПВП в кислой воде/ацетоне распыляли над микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) в псевдооживленном слое, после чего гранулированную/порошкообразную смесь прессовали и измельчали путем сухого гранулирования и, наконец, смешивали с МКЦ, натрий кроскармеллозой и стеаратом магния, с последующим инкапсулированием. Предпочтительно используют НРМС или желатиновые капсулы.

В другом предпочтительном варианте способа по настоящему изобретению раствор леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли и полимера распыляли над фармацевтическим носителем, например разбавителем, в псевдооживленном слое, и полученный гранулят/смесь смешивали с синтетическим антиоксидантом и одним или несколькими фармацевтически приемлемыми внегранулярными эксципиентами с последующим инкапсулированием. Предпочтительно раствор леналидомида и ПВП в кислой воде/ацетоне распыляли над МКЦ в псевдооживленном слое, после чего гранулированную/порошкообразную смесь смешивали с БГТ, микрокристаллической целлюлозой или крахмалом, натрий кроскармеллозой и стеаратом магния с последующим инкапсулированием. Предпочтительно используют НРМС или желатиновые капсулы.

В предпочтительном варианте осуществления кристалл формы А леналидомида с порошковой рент-

геновской дифрактограммой, имеющей пики при значениях приблизительно 8, 14,5, 16, 17,5, 20,5, 24 и 26 градусов  $2\theta$ , используют в качестве исходного вещества для осуществления вышеуказанных способов.

Фармацевтические композиции, полученные в соответствии с настоящим изобретением, демонстрируют поведение растворимости, типичное для композиций с немедленным высвобождением. Композиции по настоящему изобретению демонстрируют скорость растворения по меньшей мере 85% за 15 мин при испытании в 900 мл искусственного желудочного сока с рН 1,2, рН 2, ацетатном буфере с рН 4,5 или фосфатном буфере с рН 6,8 в аппарате ФСША I при 100 об/мин в стандартных сосудах.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению упаковывают в материал для блистерной упаковки. Материалы для блистерной упаковки, которые подлежат использованию в соответствии с настоящим изобретением, могут представлять собой любой материал для блистерной упаковки, известный специалисту в данной области техники. Подходящие материалы для блистерной упаковки, подлежащие использованию в соответствии с настоящим изобретением, выбирают из группы Аklar, ПВХ/Alu, Дуплекс/Alu, Триплекс/Alu и Alu/Alu. Для обеспечения защиты композиций по настоящему изобретению, например от влаги, и тем самым предотвращения полиморфных превращений Аklar, Триплекс/Alu и Alu/Alu являются особенно предпочтительными материалами для блистерной упаковки.

После хранения фармацевтических композиций в этих материалах для блистерной упаковки в течение 1 месяца при 40°C/75% ОВ порошковый рентгеноструктурный анализ не показал отражений, соответствующих кристаллическому леналидомиду.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может применяться в качестве лекарственного средства. Фармацевтическая композиция в основном может применяться в лечении множественной миеломы и миелодиспластических синдромов.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации объема настоящего изобретения, но не для его ограничения.

Для обнаружения примесей использовали ВЭЖХ с аналитической колонкой, XSelect HSS T3 (Waters, 150×4,6 мм, d ч=2,5 мкм). Подвижная фаза А: фосфатный буфер рН 3,5. Подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN).

### Примеры

Пример 1. Леналидомид:ПВП (массовое соотношение 1:4).

Стабилизированный комплекс леналидомида с повидоном имеет соотношение АФИ:ПВП=1:4 мас./мас.

(1) Растворение: добавляют 298,25 г повидона и растворяют в 1704 мл ацетона: 0,1 н HCl (7:3 мас./мас.) в условиях нагревания (50°C) и перемешивания. После полного растворения повидона 74,56 г леналидомида включают в раствор.

(2) Распыление: полученный раствор (1) распыляют в оборудовании с псевдооживленным слоем над наполнителем (972,74 г безводного дикальцийфосфата) с последующей сушкой, получая гранулы.

(3) Итоговая смесь: количества последующих эксципентов регулируют на основании выхода грануляции, полученного на предыдущей стадии: 277,95 г микрокристаллической целлюлозы, 51,0 г натрия кроскармеллозы смешивают с полученными гранулами (2). 17 г стеарата магния просеивают через сито 0,5 мм и смешивают с предыдущей смесью.

(4) Эту конечную смесь используют для изучения влияния различных антиоксидантов: без добавления, БГТ (0,1-0,5%), лимонной кислоты (0,3%-2%), винной кислоты (2-3%) следующим образом.

(4.1) Без антиоксиданта: конечная смесь возвращается стадии (4).

(4.2) 0,1% БГТ: 0,01 г БГТ измельчают и перемешивают в течение 5 мин с 9,99 г конечной смеси (4).

(4.3) 0,5% БГТ: 0,05 г БГТ измельчают и перемешивают в течение 5 мин с 9,95 г конечной смеси (4).

(4.4) 0,3% лимонной кислоты: 0,03 г лимонной кислоты измельчают и перемешивают в течение 5 мин с 9,97 г конечной смеси (4).

(4.5) 2% лимонной кислоты: 0,2 г лимонной кислоты измельчают и перемешивают в течение 5 мин с 9,8 г конечной смеси (4).

(4.6) 2% винной кислоты: 0,2 г винной кислоты измельчают и перемешивают в течение 5 мин с 9,8 г конечной смеси (4).

(4.7) 3% винной кислоты: 0,3 г винной кислоты измельчают и перемешивают в течение 5 мин с 9,7 г конечной смеси (4).

(5) Различные смеси упаковывают в бутылки из HDPE (открытый сосуд) и хранят в течение 1 недели при 55°C/90% ОВ. Примеси проверяют через этот период времени.

Результаты.

	Без антиоксидант а	БГТ		Лимонная кислота		Винная кислота	
		0,1%	0,5%	0,3%	2,0%	2,0%	3,0%
Исходный	1 неделя 55°C/90% ОВ, открытый сосуд						
Всего 0,37%	Всего 1,01%	Всего 0,67%	Всего 0,66%	Всего 0,97%	Всего 0,96%	Всего 0,93%	Всего 1,12%

Пример 2. Леналидомид:повидон (массовое соотношение 1:5) без антиоксиданта, различный способ упаковки.

(1) Стабилизированный комплекс леналидомида с повидоном имеет соотношение АФИ:ПВП=1:5 мас./мас.

(2) Растворение: добавляют 152,93 г повидона и растворяют в 714,6 мл ацетона:0,1 н HCl (7:3 мас./мас.) в условиях нагревания (50°C) и перемешивания. После полного растворения повидона 30,59 г леналидомида включают в раствор.

(3) Распыление: полученный раствор (2) распыляют в оборудовании с псевдооживленным слоем над наполнителем (368,46 г микрокристаллической целлюлозы) с последующей сушкой, получая гранулы.

(4) Итоговая смесь: количества последующих эксципентов регулируют на основании выхода грануляции, полученного на предыдущей стадии: 17,25 г натрий кроскармеллозы смешивают с полученными гранулами (2). 5,75 г стеарата магния просеивают через сито 0,5 мм и смешивают с предыдущей смесью.

(5) Капсулы: конечную смесь (4) затем инкапсулируют в капсулы размером 0.

Состав:

Леналидомид	25 мг
Повидон К-12	125 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	301,18 мг
Натрий кроскармеллоза	14,10 мг
Стеарат магния	4,7 мг
Размер желатиновых капсул	0

Примеси измеряют через 1 месяц в условиях ускоренных испытаний (40°C/75% ОВ) в двух разных материалах для упаковки: упаковка с низкой защитой (ПВП/ПВДХ/А1) и упаковка с высокой защитой (А1/А1).

Результаты.

Исходный	1 месяц (40°C/75% ОВ)	
	А1/А1	ПВХ/ПВДХ/А1
Всего 0,72%	Всего 0,90%	Всего 1,65%

Пример 3. Леналидомид:повидон (массовое соотношение 1:5), дополнительный антиоксидант в различной упаковке.

(1) Стабилизированный комплекс леналидомида с повидоном имеет соотношение АФИ:ПВП=1:5 мас./мас.

(2) Растворение: добавляют 212,77 г повидона и растворяют в 996,56 мл ацетона:0,1 н HCl (7:3 мас./мас.) в условиях нагревания (50°C) и перемешивания. После полного растворения повидона 42,55 г леналидомида и 0,8 г БГТ включают в раствор.

(3) Распыление: полученный раствор (2) распыляют в оборудовании с псевдооживленным слоем над наполнителем (431,84 г микрокристаллической целлюлозы) с последующей сушкой, получая гранулы.

(4) Итоговая смесь: количества последующих эксципентов регулируют на основании выхода грануляции, полученного на предыдущей стадии: 80,0 г микрокристаллической целлюлозы, 24,0 г натрий кроскармеллозы смешивают с полученными гранулами (2). 8,0 г стеарата магния просеивают через сито 0,5 мм и смешивают с предыдущей смесью.

(5) Капсулы: конечную смесь (4) затем инкапсулируют в капсулы размером 0.

Состав:

Леналидомид	25 мг
Повидон К-12	125 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	300,71 мг
Натрий кроскармеллоза	14,10 мг
Бутилгидрокситолуол	0,47 мг
Стеарат магния	4,7 мг
Размер желатиновых капсул	0

Примеси измеряют через 1 месяц в условиях ускоренных испытаний (40°C/75% ОВ) в двух разных материалах для упаковки: упаковка с низкой защитой (ПВП/ПВДХ/А1) и упаковка с высокой защитой (А1/А1).

Результаты.

Исходный	1 месяц (40°C/75% ОВ)	
	А1/А1	ПВХ/ПВДХ/А1
Всего 0,13%	Всего 0,10%	Всего 0,33%

Пример 4. Леналидомид:со-повидон (массовое соотношение 1:5), дополнительный внутригранулярный антиоксидант.

(1) Стабилизированный комплекс леналидомида с со-повидоном имеет соотношение АФИ:ПВП=1:5 мас./мас.

(2) Растворение: добавляют 833,33 г соповидона и растворяют в 3813,88 г ацетона:0,1 н HCl (7:3 мас./мас.) в условиях нагревания (50°C) и перемешивания. После полного растворения со-повидона 166,67 г леналидомида и 3 г БГТ включают в раствор.

(3) Распыление: полученный раствор (2) распыляют в оборудовании с псевдооживленным слоем над наполнителем (1577 г микрокристаллической целлюлозы) с последующей сушкой, получая гранулы.

(4) Полученные гранулы прессуют с помощью роликового пресса и затем измельчают через ячейки сита размером 2 и 0,8 мм.

(5) Итоговая смесь: количества последующих эксципиев регулируют на основании выхода измельченных гранул, полученного на предыдущей стадии: 300,0 г микрокристаллической целлюлозы, 90,0 г натрий кроскармеллозы смешивают с полученными гранулами (2). 30,0 г стеарата магния просеивают через сито 0,5 мм и смешивают с предыдущей смесью.

(6) Капсулы: конечную смесь (5) затем инкапсулируют в капсулы размером 0.

Состав:

Леналидомид	25 мг
Повидон К-12	125 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	281,55 мг
Натрий кроскармеллоза	13,5 мг
Бутилгидрокситолуол	0,45 мг
Стеарат магния	4,5 мг
Размер желатиновых капсул	0

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию аморфного леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли в полимере, монофенольное соединение в качестве антиоксиданта и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиев, где полимер представляет собой повидон (ПВП) или соповидон (соПВП) и где антиоксидант присутствует в количестве от 0,03 до 3% от общей массы.

2. Композиция по п.1, в которой антиоксидант диспергирован в полимере.

3. Композиция по п.1, в которой антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол (БГТ) или бутилированный гидроксанизол (БГА).

4. Композиция по п.3, в которой антиоксидант находится в диапазоне от 0,05 до 0,5% от общей массы.

5. Композиция по п.1, в которой леналидомид и полимер присутствуют в массовых соотношениях от 1:1 до 1:6.

6. Композиция по п.1, в которой леналидомид и полимер присутствуют в массовых соотношениях от 1:4 до 1:5.

7. Композиция по п.1, в которой твердая дисперсия аморфного леналидомида присутствует в гранулированной форме, где каждая гранула содержит твердую дисперсию аморфного леналидомида, нанесенную на разбавитель.

8. Композиция по п.7, в которой антиоксидант представляет собой внегранулярный эксципиент.

9. Композиция по п.7, дополнительно содержащая внегранулярный разбавитель, внегранулярный дезинтегратор и внегранулярное смазывающее вещество.

10. Композиция по п.9, в которой антиоксидант представляет собой БГТ или БГА и содержится в полимере.

11. Композиция по п.10, в которой разбавитель, на который нанесена твердая дисперсия, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

12. Композиция по п.11, в которой внегранулярный разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, внегранулярный дезинтегратор представляет собой натрий кроскармеллозу и внегранулярное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

