

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091561** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2020.11.20**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.12.21**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

---

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ КИСЛОТНО-АДДИТИВНУЮ СОЛЬ ЛЕНАЛИДОМИДА**

---

**(31)** 17210683.3

**(32)** 2017.12.27

**(33)** EP

**(86)** PCT/EP2018/086675

**(87)** WO 2019/129726 2019.07.04

**(71)** Заявитель:  
**КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)**

**(72)** Изобретатель:  
**Кросели Весна, Басели Настья,  
Писанец Гаспер, Кораса Клемен,  
Смодис Яни, Сланц Вовк Яника,  
Коленц Иванка (SI)**

**(74)** Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

**(57)** Настоящее изобретение обеспечивает твердые фармацевтические композиции и способ их получения, причем фармацевтические композиции содержат леналидомид в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обнаруживают превосходную стабильность, в частности в отношении диспропорционирования соли леналидомида; этот нежелательный эффект предотвращен посредством включения кислоты в композицию и/или посредством избегания использования протон-акцепторных вспомогательных веществ, и/или посредством выбора такой комбинации вспомогательных веществ, что полученная композиция обладает кислотными свойствами.

**A1**

**202091561**

**202091561**

**A1**

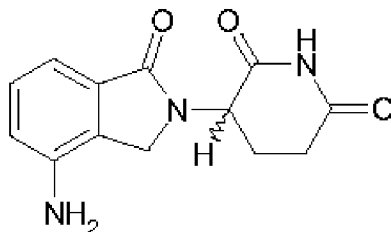
## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ КИСЛОТНО-АДДИТИВНУЮ СОЛЬ ЛЕНАЛИДОМИДА

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль леналидомида, предпочтительно – гидрохлорид, обнаруживающей превосходную химическую и физическую стабильность при хранении, а также к способу ее получения. Добавление кислоты и выбор вспомогательных веществ, которые не способны акцептировать протон, может повысить физико-химическую стабильность леналидомида в фармацевтической композиции, в частности – в готовой лекарственной форме, и обеспечить необходимое растворение и биодоступность лекарственного препарата.

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Леналидомид – это международное непатентованное наименование 3-(4'-аминоизоиндолин-1'-он)-1-пиперидин-2,6-диона, соединения формулы (I):



(I)

Хотя соединение является хиральным и содержит асимметричный атом углерода, оно было получено в форме рацемической смеси, поскольку оно претерпевает рацемизацию в физиологических условиях.

Механизм действия леналидомида включает антинеопластические, антиангиогенные, прозритропозитические и иммуномодулирующие свойства. Более конкретно, леналидомид ингибирует пролиферацию некоторых гематопозитических опухолевых клеток (включая плазматические опухолевые клетки множественной миеломы (ММ) и клетки с делециями хромосомы 5), повышает иммунитет, опосредованный Т-клетками и клетками-натуральными (естественными) киллерами

(NK; от англ.: natural killer) и увеличивает число Т-клеток NK-типа, ингибирует ангиогенез посредством блокирования миграции и адгезии эндотелиальных клеток и образования микрососудов, повышает продукцию фетального гемоглобина CD34+ гематопозитическими стволовыми клетками и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (например, TNF- $\alpha$  (фактора некроза опухолей-альфа) и IL-6 (интерлейкина-6)) моноцитами.

Леналидомид используют для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, миелодиспластическим синдромом, рецидивирующей или устойчивой к лечению мантийноклеточной лимфомой.

Леналидомид доступен на рынке в форме свободного основания, и его продают под торговым наименованием Ревлимид (Revlimid) в форме твердых капсул для перорального применения, содержащих 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг и 25 мг действующего вещества. Капсула также содержит безводную лактозу (в качестве разбавителя), микрокристаллическую целлюлозу (в качестве разбавителя), кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) и стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в качестве неактивных ингредиентов.

Указанная в литературе константа диссоциации  $pK_{a1}$  для первичной аминогруппы леналидомида равна 2,31,  $pK_{a2}$  для вторичной аминогруппы леналидомида равна 11,6.

В публикации EP 925294 раскрыты леналидомид, способ его получения, его применение и содержащая леналидомид фармацевтическая композиция. В патенте, среди прочего, раскрыта композиция капсулы, содержащая активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которыми являются микрокристаллическая целлюлоза, лаурилсульфат натрия, стеарат магния.

Публикация WO 2005023192 относится к специфическим кристаллическим формам леналидомида, выбранным из безводных форм, дигидратов и полугидратов. Раскрыта наиболее стабильная форма полугидрата в полиморфной форме В, которая присутствует в доступной на рынке лекарственной форме.

В публикации WO 2011050962 раскрыты кислотнo-аддитивные соли леналидомида, способ их получения и лекарственные формы для перорального применения. Раскрыты кислотнo-аддитивные соли, полученные с использованием кислот, имеющих значение  $pK_a$  в воде при 25°C, лежащее в диапазоне от -10 до +4.

Предпочтительно были использованы сильные кислоты, имевшие значение  $pK_a$  менее (-2). Указано, что при использовании сильных кислот диссоциация выражена в меньшей степени.

В публикации раскрыты также полиморфные формы кислотно-аддитивных солей. Раскрыты гидрохлорид леналидомида в полиморфной форме А, демонстрирующий характерные пики на рентгеновской порошковой дифрактограмме при углах 2-тета, равных  $12,11^\circ$ ,  $24,35^\circ$ ,  $24,73^\circ$ ,  $26,12^\circ$ , и раскрыт леналидомида сульфат в полиморфных формах А и В. Раскрыта фармацевтическая лекарственная форма кислотно-аддитивной соли леналидомида, содержащая наполнитель, предпочтительно – не содержащий лактозы наполнитель, и/или солюбилизатор, и/или разрыхлитель. Средний размер частиц активного ингредиента лежит в диапазоне от 0,1 мкм до 100 мкм, предпочтительно – от 1 мкм до 20 мкм. В публикации раскрыты фармацевтические композиции, содержащие лактозу, и/или микрокристаллическую целлюлозу или дикальция фосфата дигидрат в качестве наполнителя, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя и стеарат магния в качестве смазывающего вещества. Эти вспомогательные вещества сходны с вспомогательными веществами, присутствующими в доступной на рынке композиции леналидомида.

В публикации US 2011060010 раскрыты фармацевтически приемлемые соли сильных кислот и леналидомида, способ их получения, полиморфные формы и их применение в качестве медикамента. Среди прочего, конкретно указаны соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, бензолсульфоновыми кислотами, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой. Кроме того, указано, что слабые кислоты, такие как бензойная кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, не образуют солей с леналидомидом. Основным преимуществом этих солей является повышенная растворимость в воде, которая от 4 до 5000 раз выше, чем растворимость леналидомида. В этой публикации не раскрыта конкретная фармацевтическая композиция.

В публикации WO 2011018101 раскрыты кислотно-аддитивные соли леналидомида, в которых кислота имеет значение  $pK_a$  менее 1, более конкретно отмечены хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновые

кислоты и п-толуолсульфоновая кислота. В публикации раскрыто применение солей в способе очистки основания леналидомида.

Сокристаллы леналидомида раскрыты в публикациях WO2013012485 и WO2014160686.

5 В публикациях WO2010054833 и WO2009114601 раскрыты твердые дисперсии, содержащие аморфный леналидомид. Обнаружено, что аморфный леналидомид образует больше загрязнений, в частности – оксидативных загрязнений, по сравнению с кристаллическим леналидомидом, что делает применение аморфного леналидомида в коммерческом масштабе очень трудным.

10 В публикации WO2017032870 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая активное вещество леналидомид в форме, выбранной из основания, сокристалла, сольвата или соли, причем леналидомид имеет распределение частиц по размеру  $d(90)$ , лежащее в диапазоне от 1 мкм до 100 мкм. Иллюстративная фармацевтическая композиция содержит лактозу,  
15 микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния, то есть использовали одинаковую композицию, независимо от того, какая форма леналидомида содержалась в композиции.

Как видно из предшествующего уровня техники и литературы, описано несколько фармацевтических композиций, содержащих соли леналидомида.  
20 Раскрытые композиции содержат неактивные ингредиенты, включающие лактозу и соединения, способные акцептировать протоны, такие как стеарат магния, кроскармеллоза натрия, дикальция фосфат, натрия лаурилсульфат. Указанные композиции согласно предшествующему уровню техники не обладают достаточной стабильностью и, одновременно, удовлетворительной растворимостью.

25 Поэтому из-за проблем, связанных со стабильностью леналидомида в аморфной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, существует потребность в фармацевтических композициях, содержащих леналидомид, которые были бы физически и химически стабильными, обладали улучшенным профилем растворимости и были бы пригодными для применения в коммерческом  
30 масштабе.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) кислоту и с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) необязательно – кислоту, с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и d) которая не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) кислоту, с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и d) которая не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме кислотно-аддитивной соли хлористоводородной кислоты, b) кислоту, с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме кислотно-аддитивной соли хлористоводородной кислоты, b) необязательно - кислоту, с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и d) которая не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме кислотно-аддитивной соли

хлористоводородной кислоты, b) кислоту, c) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и d) которая не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон.

5 Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (a) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме кислотной соли хлористоводородной кислоты, b) одно или более дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, причем  
10 вспомогательные вещества выбраны так, что фармацевтическая композиция демонстрирует кислотные свойства.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения обеспечен способ производства фармацевтической композиции, который включает

- смешивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных  
15 веществ с получением порошкообразной смеси, которую необязательно можно просеять перед смешиванием с получением смеси;

- просеивание смеси, необязательно – добавление других вспомогательных веществ или смеси вспомогательных веществ;

- необязательное перемешивание смеси;

20 - приготовление желаемой лекарственной формы.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения способ включает:

- смешивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и части разбавителя в массовом соотношении, лежащем в диапазоне от 1:1 до 1:50, предпочтительно – от 1:2 до 1:30, более предпочтительно – от 1:3 до 1:25, и/или  
25 других вспомогательных веществ и просеивание смеси;

- смешивание полученной выше смеси с оставшейся частью разбавителя и/или другими вспомогательными веществами в смесителе с получением гомогенизированной смеси;

- необязательно – сухое просеивание смеси через сито с целью отделения когезивных частиц и повышения однородности состава;

- добавление смазывающего вещества и/или вещества, улучшающего скольжение, и перемешивание смеси с получением смеси;

5 - приготовление желаемой твердой лекарственной формы.

## СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Определения

При использовании в контексте настоящего изобретения термин  
10 «вспомогательное вещество, способное акцептировать протон» означает  
вспомогательное вещество, которое демонстрирует умеренную или сильную  
щелочную химическую активность, то есть которое имеет значение  $pK_b$  менее 12,  
предпочтительно – менее 11, и более предпочтительно – менее 10. Эта группа  
включает основания, соли слабых кислот, причем кислоты имеют значение  $pK_a$   
15 более 2, предпочтительно – более 3, более предпочтительно – более 4, например  
– соли, содержащие анион, полученный от карбоновой кислоты, кремниевой  
кислоты, фосфорной кислоты, угольной кислоты, и соли спиртов.

Такие щелочные соединения являются неблагоприятными, поскольку они  
могут акцептировать протон конъюгированной кислоты леналидомида и поэтому  
20 могут вызывать образование свободного основания леналидомида.

Композиция по настоящему изобретению обнаруживает «кислотные  
свойства», если суспензия композиции в воде имеет значение pH, лежащее в  
диапазоне от 1 до 5, более предпочтительно – в диапазоне от 1 до 4, наиболее  
предпочтительно – от 1 до 3. Значение pH определяют посредством измерения  
25 значения pH 20%-ной (масса/объем) суспензии, приготовленной посредством  
диспергирования порошкообразной формы фармацевтической композиции в  
соответствующем количестве очищенной воды, с использованием pH-метра,  
например – pH-метра Radiometer PHM240. Подробное описание определения pH  
фармацевтических композиций раскрыто в разделе «Описание примеров  
30 осуществления изобретения» настоящей публикации.



Термин «вспомогательное вещество» при использовании в контексте настоящего изобретения имеет нормальное значение, то есть он относится к любому фармацевтически приемлемому веществу, которое само по себе не обладает терапевтической активностью, но присутствует в композиции по другим причинам, например – для облегчения растворения активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, из разбавителей, смазывающих веществ и/или веществ, улучшающих скольжение, разрыхлителей (дезинтегрантов) и связующих.

Термин «таблетка» при использовании в контексте настоящего изобретения охватывает спрессованные фармацевтические лекарственные композиции всех форм и размеров. Особо предпочтительными являются таблетки без покрытия. Термин «капсула» охватывает формы фармацевтических лекарственных композиций, в которых активный фармацевтический ингредиент, необязательно смешанный с другими вспомогательными веществами, заключен в оболочку капсулы.

Термин «низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC; от англ.: low substituted hydroxypropylcellulose)» при использовании в контексте настоящего изобретения относится к производному целлюлозы, имеющему степень замещения гидроксильных групп целлюлозы гидроксипропоксильными группами, которая не превышает 20%, в характерном случае – составляет менее 15%.

Термин «средний размер частиц» при использовании в контексте настоящего изобретения относится к объемному среднему или среднеобъемному диаметру в распределении частиц по размеру. Средний размер частиц можно определить способом рассеяния лазерного излучения с использованием, например, аппарата Malvern Mastersizer 2000. Размеры частиц определяют посредством измерения углового распределения лазерного излучения, рассеянного гомогенной суспензией частиц. Частицы, которые должны быть подвергнуты измерению размера частиц, вначале суспендируют в соответствующем неполярном диспергирующем средстве, таком как н-гексан, и затем подвергают определению размера в аппарате Malvern Mastersizer 2000. Обычно от 100 мг до 800 мг вещества диспергируют в 5-10 мл диспергирующего средства. Размер частиц фармацевтически приемлемой соли леналидомида предпочтительно определяют с использованием модуля жидкостного диспергирования Hydro S. Размер частиц вспомогательных веществ

предпочтительно определяют с использованием блока Scirocco аппарата Malvern Mastersizer 2000, причем образец диспергируют в потоке воздуха.

«Распределение частиц по размеру» также можно определить способом рассеяния лазерного излучения с использованием, например, аппарата Malvern Mastersizer 2000 таким же образом, как описано выше для среднего размера частиц. Значения, обозначенные как  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  и  $d(0,9)$ , означают, что, соответственно, размеры 10%, 50% и 90% частиц меньше указанных значений.

Два распределения частиц по размеру считаются имеющими «один и тот же фракционный состав», если средний размер частиц по меньшей мере одного из двух распределений частиц по размеру лежит между значениями  $d(0,1)$  и  $d(0,9)$  другого распределения частиц.

«Содержание влаги» выражают в масс. % и определяют способом Карла Фишера, раскрытым в Европейской Фармакопее, версия 9.2, монография 2.5.12 (номер монографии 07/2015:20512).

«Потерю массы при сушке» выражают в масс. % и определяют посредством взвешивания образца, сушки его до достижения постоянной массы и повторного взвешивания. Сушку предпочтительно осуществляют в галогенной сушилке, такой как Mettler Toledo HR73 или R83, или в эквивалентном оборудовании. Предпочтительными условиями сушки является сушка при 105°C до достижения постоянной массы.

Термин «первичная упаковка с низкой проницаемостью для газа и влаги» при использовании в контексте настоящего изобретения означает упаковку, которая имеет скорость проникновения водяных паров (значение WVTR (от англ.: water vapor transmission rate) согласно ASTM A 1249) не более 0,5 г/м<sup>2</sup>/день при 40°C и относительной влажности воздуха, равной 75%, предпочтительно – не более 0,25 г/м<sup>2</sup>/день при 40°C и относительной влажности воздуха, равной 75%, и скорость проникновения кислорода (значение OTR (от англ.: oxygen transmission rate) согласно ASTM D 3985) не более 2 мл/м<sup>2</sup>/день\*бар при 23°C и относительной влажности воздуха, равной 50%, предпочтительно - не более 1 мл/м<sup>2</sup>/день\*бар при 23°C и относительной влажности воздуха, равной 50%.

Если в явном виде не указано иное, то все процентные значения, указанные в данной публикации, являются масс. % в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

## Обзор

Во время работы авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции, содержащие кислотно-аддитивные соли леналидомида, полученные способами согласно предшествующему уровню техники, не соответствуют 5 требованиям к композициям, стабильным при хранении. Было обнаружено, что кислотно-аддитивная соль леналидомида в композициях, содержащих соединения, способные акцептировать протон, является физически нестабильной, и что в значительной степени происходит диспропорционирование, которое приводит к 10 частичному или полному образованию леналидомида в форме свободного основания. Это более подробно показано в Эталонных примерах.

Как раскрыто на предшествующем уровне техники, форма свободного основания и формы кислотно-аддитивных солей могут иметь существенно различающуюся растворимость, и любые изменения физической формы во время 15 стадии производства или хранения могут неблагоприятно влиять на биодоступность этих лекарственных форм. Основная задача авторов настоящего изобретения состояла в том, чтобы обеспечить физически и химически стабильную форму кислотно-аддитивной соли леналидомида в композиции.

Было обнаружено, что желаемая стабильность при хранении, растворение *in vitro* и перерабатываемость фармацевтической композиции леналидомида очень 20 сильно зависят от природы используемых неактивных фармацевтических ингредиентов.

Большинство фармацевтических композиций, раскрытых на предшествующем уровне техники, содержат лактозу. Лактоза – это восстанавливающий сахар, который способен реагировать с соединениями, 25 содержащими аминогруппу, в реакции Майяра. Если лекарственное средство содержит аминогруппу, то оно может разлагаться за счет реакции Майяра. Лекарственные средства, которые содержат первичные или вторичные амины, особенно чувствительны к разложению за счет реакции Майяра. Леналидомид является первичным амином. Поэтому задачей авторов настоящего изобретения 30 была разработка композиции, которая позволила бы предотвратить разложение леналидомида за счет реакции Майяра.

Неожиданно было обнаружено, что за счет добавления кислоты, и/или применения фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые не

содержат вспомогательных веществ, способных акцептировать протоны, и/или выбора таких вспомогательных веществ, за счет которых композиция приобретает кислую реакцию, можно добиться целевой стабильности при хранении и профиля растворения, сходных с таковыми, полученными у коммерческого продукта

5 Ревлимида (Revlimid). Этот стабилизирующий эффект неожиданно наблюдали даже в присутствии лактозы или других восстанавливающих сахаров. Тем не менее, предпочтительно избегать использования восстанавливающих сахаров, поскольку это может способствовать еще большему повышению стабильности.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции,

10 которые позволяют получить выгодные стабилизирующие эффекты с сохранением превосходных характеристик растворения АФИ и пригодности для производства в промышленном масштабе. В частности, предусмотрены три варианта осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения

15 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) кислоту и c) по меньшей мере один дополнительный фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент.

Согласно второму варианту осуществления настоящего изобретения

20 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) необязательно – кислоту, c) по меньшей мере один дополнительный фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент, и d) которая не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон.

Согласно третьему варианту осуществления настоящего изобретения

25 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, причем вспомогательные вещества выбраны так, что

30 фармацевтическая композиция демонстрирует кислотные свойства.

#### Фармацевтическая композиция

Следующие характеристики являются общими для фармацевтических композиций согласно всем трем вариантам осуществления настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются  
5 твердыми фармацевтическими композициями. Композиции могут иметь форму капсул, порошков, таблеток, минитаблеток, микротаблеток, таблеток с покрытием, минитаблеток с покрытием, микротаблеток с покрытием, пилюль, таблеток для рассасывания и т.п. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно пригодны для перорального применения. Композиции по  
10 настоящему изобретению предпочтительно имеют форму капсул или таблеток. Капсулы могут быть выбраны из группы, содержащей твердые желатиновые капсулы, желатин-полиэтиленгликолевые капсулы, пуллулановые капсулы, поливинилацетатные (PVA; от англ.: polyvinylacetate) капсулы, крахмальные капсулы и твердые капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы или гипромеллозы  
15 (HPMC; от англ.: hydroxypropyl methylcellulose), предпочтительны твердые капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы или гипромеллозы (HPMC). HPMC капсулы стабильны при низких уровнях влажности, имеют низкое содержание влаги (от 3% до 8%), низкую проницаемость для воды и низкий статический заряд. Эти натуральные капсулы доступны с размерами, лежащими в диапазоне от 00 до 4. Благодаря низкой химической активности HPMC капсулы применимы для высокоактивных молекул. HPMC не имеет животного происхождения и не создает  
20 риска заражения организмами, которые вызывают губкообразную (спонгиозную) энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE; от англ.: bovine spongiform encephalopathy) или трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (TSE; от англ.: transmissible spongiform encephalopathy).  
25

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая лекарственная форма содержит от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг леналидомида в форме фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно – от  
30 примерно 1 мг до примерно 30 мг леналидомида в форме фармацевтически приемлемой соли, более предпочтительно – лекарственная форма для орального применения содержит 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг или 25 мг леналидомида в форме фармацевтически приемлемой соли. Указанные количества рассчитаны в пересчете на содержание свободного основания  
35 леналидомида.

### Активный фармацевтический ингредиент

Приведенные ниже характеристики АФИ применимы ко всем трем вариантам осуществления настоящего изобретения.

Компонент (а) – фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль леналидомида – может быть выбран из солей, раскрытых в публикации WO2011050962, таких как гидрохлорид, сульфат или гидросульфат, из солей, раскрытых в публикации US 2011/0060010, таких как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, безилат, тозилат, мезилат и сульфат, или солей, раскрытых в публикации WO2011018101, таких как соли леналидомида с кислотами, имеющими значение рКа ниже 1, например – леналидомида безилат и леналидомида тозилат. Предпочтительно настоящее изобретение основано на использовании гидрохлоридной соли леналидомида, более предпочтительно – леналидомида гидрохлорида моногидрата, наиболее предпочтительно – леналидомида гидрохлорида моногидрата в полиморфной форме VIIA, раскрытой в публикации US2011/0060010.

Согласно одному из аспектов любого варианта осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль леналидомида имеет средний размер частиц, лежащий в диапазоне от 1 мкм до 150 мкм, предпочтительно – в диапазоне от 5 мкм до 100 мкм, и наиболее предпочтительно – в диапазоне от 8 мкм до 50 мкм. В особо предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль леналидомида имеет средний размер частиц, лежащий в диапазоне от 4 мкм до 20 мкм.

В другом аспекте любого из вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль леналидомида имеет распределение частиц по размеру с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,1 мкм до 20 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 1 мкм до 150 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 10 мкм до 300 мкм, предпочтительно - с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,5 мкм до 10 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 3 мкм до 100 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 15 мкм до 150 мкм, более предпочтительно - с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,5 мкм до 5 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 4 мкм до 70 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 20 мкм до 100 мкм.

В другом аспекте любого из вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль леналидомида имеет

- распределение частиц по размеру с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,1 мкм до 30 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 1 мкм до 150 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 5 мкм до 300 мкм, предпочтительно - с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,5 мкм до 20 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 3 мкм до 70 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 10 мкм до 150 мкм, более предпочтительно - с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,5 мкм до 10 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 5 мкм до 50 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 10 мкм до 100 мкм, еще более предпочтительно - с  $d(0,1)$ , лежащим в диапазоне от 0,5 мкм до 5 мкм,  $d(0,5)$ , лежащим в диапазоне от 4 мкм до 20 мкм,  $d(0,9)$ , лежащим в диапазоне от 12 мкм до 40 мкм.

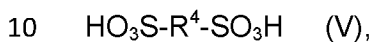
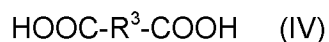
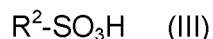
#### Кислотный компонент

- Кислотный компонент (b) является обязательным компонентом первого варианта осуществления настоящего изобретения и необязательным компонентом второго и третьего вариантов осуществления настоящего изобретения.
- Следующие характеристики применимы ко всем трем вариантам осуществления настоящего изобретения.

- Кислотный компонент (b) предпочтительно является фармацевтически приемлемой кислотой. Его можно выбрать из группы кислот и их смесей, в частности – из группы органических кислот, неорганических кислот и их смесей.
- Органическая кислота может быть, в частности, выбрана из соединений, содержащих по меньшей мере одну (например – одну, или две, или более) группу карбоновой кислоты, соединений, содержащих по меньшей мере одну (например – одну, или две, или более) группу сульфоновой кислоты, и их смесей. Предпочтительно органическая кислота имеет общее число атомов углерода, равное по меньшей мере 2, предпочтительно – равное по меньшей мере 4, и достигающее 20, предпочтительно – достигающее 16, более предпочтительно – достигающее 10 атомов углерода. Предпочтительно используют кислоты, имеющее значение  $pK_a$  менее 4, более предпочтительно – менее 3. Особо предпочтительно использовать кислоты, которые имеют значение  $pK_a$ , равное 0 или более, предпочтительно – значение  $pK_a$ , равное 1 или более. Кислоты с несколькими кислотными группами имеют несколько значений  $pK_a$ . Значения  $pK_a$ , указанные здесь, относятся к первому депротонированию, то есть к наиболее кислому протону (другими словами, это наименьшее значение  $pK_a$ ). Можно также использовать более сильную кислоту, но при этом рекомендуется использовать ту

же кислоту, которая была использована для образования соли с леналидомидом. Таким образом можно минимизировать риск того, что (часть) соли леналидомида преобразуется в другую форму соли.

Органические кислоты могут быть выбраны, например, из соединений формулы (II), соединений формулы (III), соединений формулы (IV), соединений формулы (V) и их смесей:



где  $R^1$  может быть выбран из линейного или разветвленного  $C_1\text{-}C_{20}$  алкила (предпочтительно – линейного или разветвленного  $C_1\text{-}C_{15}$  алкила, в частности – линейного или разветвленного  $C_2\text{-}C_9$  алкила), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила;  $C_6\text{-}C_{12}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила; линейного или разветвленного  $C_2\text{-}C_{20}$  алкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила;  $C_6\text{-}C_{12}$  арила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила

где  $R^2$  может быть независимо выбран из линейного или разветвленного  $C_1\text{-}C_{20}$  алкила (предпочтительно – линейного или разветвленного  $C_1\text{-}C_{15}$  алкила, в частности – линейного или разветвленного  $C_2\text{-}C_9$  алкила), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила;  $C_6\text{-}C_{12}$  циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила; линейного или разветвленного  $C_2\text{-}C_{20}$  алкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила;  $C_6\text{-}C_{12}$  арила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $C_1\text{-}C_4$  алкила;



где  $R^3$  и  $R^4$  могут быть независимо выбраны из линейного или разветвленного  $C_1$ - $C_{20}$  алкилена(предпочтительно – линейного или разветвленного  $C_1$ - $C_6$  алкилена), необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из –OH, –COOH, – $SO_3H$  и  $C_1$ - $C_4$  алкила;  $C_6$ - $C_{12}$  циклоалкилена, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из –OH, –COOH, – $SO_3H$  и  $C_1$ - $C_4$  алкила; линейного или разветвленного  $C_2$ - $C_{20}$  алкенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из –OH, –COOH, – $SO_3H$  и  $C_1$ - $C_4$  алкила; и  $C_6$ - $C_{12}$  арилена, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из –OH, –COOH, – $SO_3H$  и  $C_1$ - $C_4$  алкила. Предпочтительно  $R^3$  и  $R^4$  могут быть независимо выбраны из линейных или разветвленных  $C_1$ - $C_6$  алкилена(в частности, из  $C_1$ , или  $C_2$ , или  $C_3$ , или  $C_4$ , или  $C_5$  алкиленовых групп), которые являются незамещенными, или которые замещены по меньшей мере одним (например, 1, 2, 3, 4) –OH заместителем и необязательно также замещены по меньшей мере одним –COOH заместителем.

Предпочтительно органическая кислота выбрана из группы, состоящей из щавелевой, пировиноградной, малоновой, молочной, глицериновой, фумаровой, малеиновой, щавелевоуксусной, винной, дигидроксивинной, оксоглутаровой, лимонной, салициловой, гентизиновой, фталевой кислот или их смеси. Более предпочтительно органическая кислота выбрана из щавелевой, малеиновой, пировиноградной, малоновой, винной кислот или их смеси. Наиболее предпочтительно использовать винную кислоту.

Подходящими неорганическими кислотами являются фосфорная кислота, борная кислота и кремниевая кислота. Предпочтительной неорганической кислотой является фосфорная кислота.

## 25 Вспомогательные вещества

Приведенная ниже информация о вспомогательных веществах в равной степени применима к первому и третьему вариантам осуществления настоящего изобретения. Если речь идет о втором варианте осуществления настоящего изобретения, то приведенная ниже информация применима только с учетом того, что нельзя использовать вспомогательные вещества, способные акцептировать протон.

Разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из полисахаридов, моно- или дисахаридов или сахарных спиртов, предпочтительно он выбран из

крахмала, целлюлозы, сахарных спиртов или их смеси. Полисахарид предпочтительно является полисахаридом, содержащим от 200 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно – от 500 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно – остатков глюкозы. Целлюлоза может быть выбрана из

5 порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы. Крахмал может быть выбран из крахмалов, происходящих из любого подходящего растительного источника, например – кукурузы, риса, тапиоки, картофеля, предпочтительно крахмалы являются модифицированными крахмалами, такими как прежелатинизированный

10 крахмал, который является таким типом модифицированного крахмала, который был обработан для придания крахмалу большей текучести и прямой прессуемости. Можно использовать частично или полностью прежелатинизированные крахмалы. Моносахариды, олигосахариды и сахарные спирты могут быть выбраны из глюкозы, фруктозы, сахарозы, лактозы моногидрата, безводной лактозы,

15 раффинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритритола, сорбитола, мальтитола, ксилитола и лактитола, прессуемых сахаров и их смесей. Предпочтительно разбавитель не выбран из лактозы, кальциевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты, таких как кальция гидрофосфат безводный или гидрат или кальция карбонат. Если такие менее

20 предпочтительные наполнители все же используются, то важно обеспечить достаточное количество кислоты, чтобы получить удовлетворительный уровень стабильности.

В одном из аспектов настоящего изобретения предпочтительно используют разбавители с низким содержанием влаги, имеющие потери массы при сушке

25 менее 8 масс. %, предпочтительно – менее 5 масс. %, более предпочтительно – менее 2,5 масс. % и наиболее предпочтительно – менее 1,5 масс. % по результатам измерения с использованием галогенной сушилки, такой как Mettler Toledo HR73 или R 83 или эквивалентного оборудования. Согласно предпочтительному аспекту один или более других вспомогательных веществ в

30 композиции также удовлетворяют указанным условиям сухости. Согласно особо предпочтительному аспекту все вспомогательные вещества удовлетворяют этому условию сухости.

Согласно особо предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения разбавитель выбран из порошкообразных целлюлоз (Евр. Фарм.),

35 микрокристаллических целлюлоз и/или сахарных спиртов. Более предпочтительно

фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы или маннита.

Микрокристаллическая целлюлоза предпочтительно выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, лежащим в диапазоне от 10 мкм до 200 мкм, предпочтительно – от 20 мкм до 150 мкм, и/или с содержанием влаги, меньшим или равным 5%. В частности, микрокристаллическая целлюлоза может быть выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, равным 20 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 5%, такой как Avicel PH-105, из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, равным 50 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 5%, такой как Avicel PH-101 или Vivapur 101, из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, равным 50 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 2%, такой как Avicel PH-113, из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, лежащим в диапазоне от 90 мкм до 120 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 5%, такой как Avicel PH-102 или Vivapur 102, из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, лежащим в диапазоне от 90 мкм до 120 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 1,5%, такой как Avicel PH-112.

Маннит предпочтительно может быть выбран из маннита со средним размером частиц, лежащим в диапазоне от 50 мкм до 300 мкм, предпочтительно – от 100 мкм до 250 мкм.

Неожиданно было обнаружено, что использование смеси микрокристаллической целлюлозы и маннита не только позволяет получить композиции с физической и химической стабильностью, но эта комбинация разбавителей позволяет приготовить эти композиции с превосходной однородностью дозы, вариациями массы и свойствами текучести.

Предпочтительно композиции по настоящему изобретению дополнительно содержат крахмал, и более предпочтительно – модифицированный крахмал (то есть прежелатинизированный крахмал). Крахмал можно использовать в качестве связующего, разбавителя или дезинтегрирующего агента, тогда как прежелатинизированный крахмал преимущественно используют в качестве связующего и дезинтегрирующего агента. Модифицированный крахмал может быть выбран из модифицированного крахмала со средним размером частиц, лежащим в

- диапазоне от 10 мкм до 100 мкм, предпочтительно – от 30 мкм до 70 мкм. Более конкретно, модифицированный крахмал может быть выбран из модифицированного крахмала со средним размером частиц, равным примерно 50 мкм, такого как Starch 1500 и Starch 1500 LM. Количество крахмала, предпочтительно – модифицированного крахмала, в композиции в характерном случае лежит в диапазоне от примерно 1 масс. % до примерно 30 масс. %. Предпочтительно количество крахмала лежит в диапазоне от примерно 5% до примерно 20%, более предпочтительно – от примерно 10% до примерно 20%, от массы композиции.
- 10 Количество разбавителя в композиции в характерном случае лежит в диапазоне от примерно 50 масс. % до примерно 99 масс. %. Предпочтительно количество разбавителя лежит в диапазоне от примерно 60% до примерно 95%, более предпочтительно – от примерно 70% до примерно 90%, от массы композиции.
- 15 Массовое отношение маннита к микрокристаллической целлюлозе в композиции в характерном случае лежит в диапазоне от 5:1 до 1:5, предпочтительно массовое отношение лежит в диапазоне от 3:1 до 1:1, более предпочтительно – в диапазоне от 2:1 до 1:1.
- 20 Для производства композиций по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы размер частиц всех вспомогательных веществ находился в одном и том же диапазоне размеров частиц, чтобы минимизировать сегрегацию компонентов смеси. Средние размеры частиц используемых вспомогательных веществ предпочтительно лежат в диапазоне от 20 мкм до 200 мкм, более предпочтительно – в диапазоне от 50 мкм до 150 мкм. Основными преимуществами использования вспомогательных веществ с размерами частиц
- 25 одного порядка являются высокая однородность содержимого вследствие низкой тенденции к сегрегации и хорошая текучесть, обеспечивающая высокую стабильность массы при различных скоростях таблетирования/изготовления капсул.
- 30 В композиции по настоящему изобретению разбавитель может одновременно служить связующим и/или разрыхлителем.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать дополнительные ингредиенты, выбранные из большого многообразия

вспомогательных веществ, известных в области фармацевтических композиций, таких как разрыхлители, связующие, смазывающие вещества и средства, улучшающие скольжение.

Подходящие разрыхлители могут быть выбраны из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, гидроксипропилкрахмала, микрокристаллической целлюлозы, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, поперечносшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC), натрия и/или кальция альгината, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты или их смесей. Согласно аспекту настоящего изобретения предпочтительно использовать разрыхлитель, не являющийся натрия крахмала гликолятом, натриевыми и/или кальциевыми солями карбоксиметилцеллюлозы, поперечно сшитой карбоксиметилцеллюлозой (например, кроскармеллозой натрия и/или кроскармеллозой кальция), полакрилином калия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой (L-HPC), натрия и/или кальция альгинатом, докузатом натрия. Предпочтительно разрыхлители выбраны из кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, кросповидона. Предпочтительно разрыхлитель не выбран из группы соединений, которые могут действовать как акцепторы протона, таких как натриевые и/или кальциевые соли карбоксиметилцеллюлозы, поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза (например, кроскармеллоза натрия и/или кроскармеллоза кальция), полакрилин калия, натрия и/или кальция альгинат, докузат натрия.

Подходящие связующие могут быть выбраны из повидона (поливинилпирролидона), коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата), порошкообразной целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, производных целлюлозы, таких как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, или других простых эфиров целлюлозы, кукурузного, картофельного или рисового крахмала, прежелатинизированного крахмала,  $\alpha$ -крахмала или декстрина, аравийской камеди, пуллулана, полиметакрилатов или смеси связующих. Предпочтительно сухие связующие могут быть выбраны из коповидона, повидона,

гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, производных крахмала, таких как прежелатинизированный крахмал, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы или их смесей. Более предпочтительно фармацевтическая композиция по  
 5 настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно связующее, выбранное из микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы или крахмала или их смесей. Микрокристаллическая целлюлоза и крахмалы одновременно играют роль связующего, разрыхлителя и разбавителя и поэтому можно избежать использования дополнительного связующего и/или разрыхлителя, если  
 10 микрокристаллическую целлюлозу и/или крахмал используют в композиции по настоящему изобретению.

Смазывающие вещества (лубриканты) и средства, улучшающие скольжение (глитанты), предпочтительно используют в композициях по настоящему изобретению обычным стандартным способом.

15 Подходящие смазывающие вещества могут быть выбраны из смазок, жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, включающих глицеридные сложные эфиры (например, выбранные из глицерилмоностеарата, глицерилтрибегената и глицерилдибегената, например – Compritol 888), из группы солей металлов жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких  
 20 как стеараты магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния и олеат магния, гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла, талька, воска (например, STEROTEX NF, Lubriwax (типа гидрогенизированного растительного масла), пчелиного воска или спермацета), борной кислоты, натрия стеарилфумарата, макроголов, сложных эфиров сахаров  
 25 (например, сорбитана моностеарата и сахарозы монопальмитата), неорганических материалов (например, талька), полимеров (например, ПЭГ) или их смесей. Предпочтительно выбирают смазывающее вещество, не являющееся солями металлов жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, такими как стеараты магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния и олеат магния,  
 30 и не являющееся стеарилфумаратом натрия. Смазывающие вещества предпочтительно выбраны из стеариновой кислоты, глицерилбегената, гидрогенизированного растительного масла или их смесей; наиболее предпочтительно использовать глицерилбегенат или стеариновую кислоту. Предпочтительно композиция не содержит смазывающих веществ, которые могут  
 35 действовать как акцепторы протонов, таких как соли металлов жирных кислот,

содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеараты магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния и олеат магния, или стеарилфумарат натрия.

5 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более средств, улучшающих скольжение. В некоторых аспектах настоящего изобретения одно или более средств, улучшающих скольжение, выбраны из коллоидного диоксида кремния, талька и трисиликата магния. В предпочтительном аспекте не используют тальк и силикат магния. Наиболее предпочтительно используют безводный коллоидный диоксид кремния.

15 В предпочтительных аспектах настоящего изобретения активный ингредиент равномерно распределен в матрице, образованной другими ингредиентами композиции. Согласно более предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- леналидомид (добавленный в форме соли): от 0,2% до 20%, более предпочтительно – от 1% до 10%, еще более предпочтительно – от 2% до 8%, наиболее предпочтительно – от 3% до 8%;

20 - разбавитель: от 50% до 99%, более предпочтительно – от 60% до 95%, наиболее предпочтительно – от 70% до 90%;

- кислоту: от 0% до 10%, более предпочтительно – от 2% до 8%, наиболее предпочтительно – от 3% до 7%;

- связующее: от 0% до 30%, более предпочтительно – от 0% до 20%, наиболее предпочтительно – от 0% до 15%;

25 - разрыхлитель: от 0% до 30%, более предпочтительно – от 0% до 20%, наиболее предпочтительно – от 0% до 15%;

- смазывающее вещество: от 0,25% до 10%, более предпочтительно – от 1% до 5%, наиболее предпочтительно – от 1,5% до 3%;

30 - средство, улучшающее скольжение: от 0,25% до 10%, более предпочтительно – от 1% до 5%, наиболее предпочтительно – от 1,5% до 3%;

причем фармацевтическая композиция предпочтительно не содержит вспомогательных веществ, способных действовать как акцепторы протонов.

Леналидомид следует добавлять в форме его фармацевтически приемлемой соли. Однако указанные выше относительные количества следует  
5 рассчитывать в пересчете на содержание свободного основания леналидомида. В тех аспектах, в которых фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат вспомогательное вещество, обладающее несколькими функциями, то есть одно вспомогательное вещество используют в качестве  
10 разбавителя и/или связующего и т.п., допустимое относительное количество вспомогательного вещества определено наивысшим процентным содержанием, указанным в приведенной выше композиции. Например, если композиция по настоящему изобретению содержит микрокристаллическую целлюлозу, которая может действовать как разбавитель, связующее и разрыхлитель, то ее доля  
15 определена наивысшим указанным значением, то есть от 50% до 99% в качестве разбавителя. Каждую функцию вспомогательного вещества с множественными функциями не следует определять по отдельности.

В предпочтительном аспекте композиция по настоящему изобретению содержит от 1% до 10% леналидомида (в форме фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно – в форме леналидомида гидрохлорида), от 60 масс. % до  
20 95 масс. % разбавителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы и/или маннита, от 3 масс. % до 8 масс. % кислоты, от 0 масс. % до 15 масс. % связующего, выбранного из прежелатинизированного крахмала или гидроксипропилцеллюлозы, и от 0 масс. % до 5 масс. % разрыхлителя, предпочтительно выбранного из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-  
25 HPC), и от 0,25 масс. % до 5 масс. % смазывающего вещества, предпочтительно выбранного из глицерилбегената или стеариновой кислоты, и от 0,25 масс. % до 5 масс. % средства, улучшающего скольжение, предпочтительно выбранного из коллоидного безводного диоксида кремния.

В еще более предпочтительном аспекте композиция по настоящему  
30 изобретению содержит от 1% до 10% леналидомида (в форме фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно – в форме леналидомида гидрохлорида), от 60 масс. % до 95 масс. % разбавителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы и маннита и их комбинаций, от 3 масс. % до 8 масс. % винной кислоты, от 5 масс. % до 15 масс. % связующего, предпочтительно выбранного из



прежелатинизированного крахмала, и от 1 масс. % до 5 масс. % смазывающего вещества, предпочтительно выбранного из глицерилбегената.

В предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению имеет форму таблеток или капсул, таких как твердые желатиновые или НРМС капсулы, предпочтительны НРМС капсулы.

Изобретение также относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей фармацевтическую композицию, описанную выше, которая находится в первичной упаковке с низкой проницаемостью для газа и влаги. Первичная упаковка с низкой проницаемостью для газа и влаги может содержать такие материалы, как алюминий или полихлор-3-фторэтилена гомополимера/ПВХ ламинат. В характерном случае толщина упаковки может лежать в диапазоне от 10 мкм до 40 мкм для Al/Al блистеров и от 10 мкм до 110 мкм для Al-полихлор-3-фторэтилена гомополимера/ПВХ ламинатных блистеров. Необязательно упакованная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать осушитель (десикант). Десикант может быть помещен внутрь упаковочной единицы совместно с лекарственной формой, такой как таблетка, и/или в укупорочную систему, и/или он может быть включен в стенки первичной упаковочной единицы. Например, фармацевтическая композиция может быть упакована в контейнеры, изготовленные из стекла или полимерных материалов, с десикантом или без десиканта.

#### Способ по настоящему изобретению

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть произведены с использованием влажных или сухих способов. Настоящее изобретение предусматривает, в качестве дополнительного варианта его осуществления, способы получения композиций по настоящему изобретению. Способы, описанные ниже, пригодны для приготовления всех фармацевтических композиций по настоящему изобретению (в той мере, насколько компоненты конкретных фармацевтических композиций совместимы с компонентами, указанными в связи со способами, описанными ниже).

Согласно одному аспекту настоящего изобретения фармацевтические композиции получают влажными способами, такими как влажное гранулирование.

Согласно предпочтительному аспекту этого варианта осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции получают сухими

способами, такими как прямое прессование, сухое смешивание или сухое гранулирование, и более предпочтительно – посредством сухого смешивания.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции, полученные сухими способами, обнаруживают улучшенный профиль растворения и  
5 улучшенную физическую и химическую стабильность по сравнению с композициями, полученными посредством влажного гранулирования.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что стабильные фармацевтические композиции, содержащие леналидомид в форме  
10 фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента, которые обнаруживают высокую стабильность при хранении и превосходную равномерность доз, можно получить простым способом сухого смешивания, если леналидомид в форме фармацевтически приемлемой соли вначале гомогенно  
15 смешивают с определенным вспомогательным веществом и затем подвергают просеиванию с последующим необязательным добавлением других вспомогательных веществ, необязательным перемешиванием, необязательным просеиванием и прессованием или инкапсулированием смеси. Смешивание соединений можно осуществить в форме одной или более стадий. Например, активный ингредиент можно вначале смешать с частью разбавителя и эту смесь  
20 можно затем объединить со смесью других ингредиентов. Весь способ предпочтительно осуществляют в отсутствие растворителя.

Наиболее важными преимуществами, связанными с качеством композиции, являются переработка без какой-либо потребности во влаге и тепле, которые  
обязательны в большинстве способов влажного гранулирования. Такой способ может повысить стабильность композиций по настоящему изобретению.

25 Среди предпочтительных сухих способов наиболее предпочтительным является сухое смешивание, поскольку оно позволяет избежать высоких давлений сжатия, используемых при ударном или роликовом уплотнении, так что за счет сухого смешивания можно обеспечить дополнительный эффект стабилизации.

Способы, описанные ниже, предназначены для получения  
30 фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Это означает, что ингредиенты (АФИ, вспомогательные вещества), указанные ниже, должны соответствовать обязательным признакам, описанным для фармацевтических композиций по настоящему изобретению, и что они предпочтительно

соответствуют признакам, описанным в качестве предпочтительных признаков фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

В предпочтительном аспекте этого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению, который включает:

- объединение фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ;

- необязательное просеивание;

- перемешивание с получением смеси;

- прессование смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование смеси.

В более предпочтительном аспекте этого варианта осуществления настоящего изобретения способ получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению включает:

- смешивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и части разбавителя и/или других вспомогательных веществ;

- просеивание смеси;

- смешивание смеси с оставшейся частью разбавителя и/или других вспомогательных веществ в смесителе с получением гомогенизированной смеси;

- необязательное сухое просеивание смеси через сито;

- добавление смазывающего вещества и/или средства, улучшающего скольжение, и перемешивание с получением прессовочной смеси;

- прессование прессовочной смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование прессовочной смеси.

Указанная стадия сухого просеивания может быть выгодной для отделения когезионных частиц и повышения однородности состава.

В еще более предпочтительном аспекте этого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению, который включает:

- 5       - смешивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и части разбавителя в массовом отношении, лежащем в диапазоне от 1:1 до 1:50, предпочтительно – от 1:2 до 1:30, более предпочтительно – от 1:3 до 1:25, и/или с другими вспомогательными веществами;
- 10       - просеивание смеси;
- 10       - смешивание полученной выше смеси с оставшейся частью разбавителя и/или другими вспомогательными веществами в смесителе с получением гомогенизированной смеси;
- 15       - необязательное сухое просеивание смеси через сито;
- 15       - добавление смазывающего вещества и/или средства, улучшающего скольжение, и перемешивание с получением смеси;
- 15       - прессование смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование смеси.

Указанная стадия сухого просеивания может быть выгодной для отделения когезионных частиц и повышения однородности состава.

- 20       Альтернативно композицию по настоящему изобретению можно получить способами сухого гранулирования.

Способ сухого гранулирования включает способ, включающий:

- 25       - необязательное просеивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ;
- 25       - гранулирование фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ с использованием способов, известных в данной области техники, таких как ударное и/или роликовое уплотнение;

- необязательное механическое измельчение и просеивание полученных гранул или уплотненных частиц с получением гранулята с желаемым распределением частиц по размеру;

5       - добавление одного или более вспомогательных веществ или смеси вспомогательных веществ к грануляту с последующим перемешиванием с получением смеси;

- прессование смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование смеси;

или способ, включающий:

10       - необязательное просеивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ;

15       - гранулирование части необязательно просеянных фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ с использованием способов, известных в данной области техники, таких как ударное и/или роликовое уплотнение;

20       - необязательное механическое измельчение и просеивание полученных гранул или уплотненных частиц с получением гранулята с желаемым распределением частиц по размеру;

- добавление остатка фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ к грануляту с получением смеси;

25       - прессование смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование смеси.

30       Смешивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ можно осуществить в стандартных устройствах, используемых для смешивания порошков, например – в смесителях без движущихся частей (пассивных смесителях), смесителях с псевдоожиженным слоем, диффузионных смесителях, биконических диффузионных смесителях, биконических смесителях,

трубчатых смесителях, кубических смесителях, планетарных смесителях, Y-образных, V-образных или высокосдвиговых смесителях.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения такое же оборудование может быть использовано для получения прессовочной смеси с предварительной стадией получения гранулята посредством гранулирования, описываемого термином «сухое гранулирование».

Сухое гранулирование может быть выполнено способами, известными в данной области техники, такими как ударное и/или роликовое уплотнение, причем последнее предпочтительно. Фармацевтически приемлемую соль леналидомида, необязательно просеянную с целью удаления агломератов, обычно смешивают с по меньшей мере одним вспомогательным веществом или смесью вспомогательных веществ и подвергают сухому гранулированию с получением гранул/уплотненного материала с использованием роликового пресса или таблеточного пресса. Полученные гранулы/уплотненный материал измельчают и необязательно просеивают для получения равномерного распределения по размеру гранул сухого гранулята.

Альтернативно композицию по настоящему изобретению можно получить способами влажного гранулирования.

Способ влажного гранулирования включает способ, который включает:

- растворение или суспендирование кислоты и необязательно по меньшей мере одного вспомогательного вещества в растворителе, выбранном из группы, включающей воду, спирты, такие как этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, трет-бутилметилкетон или их смесь, причем предпочтительно растворитель выбран из воды, с получением гранулирующей жидкости;

- гранулирование смеси необязательно просеянной фармацевтически приемлемой соли леналидомида и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ с гранулирующей жидкостью с использованием способов, известных в данной области техники, таких как гранулятор с псевдоожиженным слоем или высокосдвиговый гранулятор;

- необязательную сушку, механическое измельчение и/или просеивание полученного гранулята с получением гранулята с желаемым распределением частиц по размеру;

5       - добавление остатка по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ к грануляту с получением смеси;

- прессование смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование смеси;

или способ, который включает:

10       - растворение или суспендирование кислоты в растворителе, выбранном из группы, включающей воду, спирты, такие как этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, трет-бутилметилкетон или их смесь, причем предпочтительно растворитель выбран из воды, с получением гранулирующей жидкости;

15       - смешивание вспомогательных веществ, за исключением смазывающего вещества, с получением смеси вспомогательных веществ;

- гранулирование смеси вспомогательных веществ с гранулирующей жидкостью с использованием способов, известных в данной области техники, таких как гранулятор с псевдоожиженным слоем или высокосдвиговый гранулятор;

20       - необязательную сушку, механическое измельчение и/или просеивание полученного гранулята с получением гранулята с желаемым распределением частиц по размеру;

- добавление фармацевтически приемлемой соли леналидомида и остатка по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ, включая смазывающее вещество, к грануляту с получением смеси;

25       - прессование смеси с получением желаемой твердой лекарственной формы или инкапсулирование смеси.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения, определенный прилагаемой формулой изобретения.

## ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Методы

#### Испытание на стабильность

Бинарные смеси и фармацевтические композиции хранили во флаконах при температуре, равной 40°C, и относительной влажности воздуха, равной 75%, в течение 1 месяца или при температуре, равной 50°C, и относительной влажности воздуха, равной 75%, в течение 14 дней. Эффект диспропорционирования контролировали по порошковой рентгеновской дифрактограмме. Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии получали для того, чтобы определить, остается ли образец в исходной форме кислотно-аддитивной соли, что свидетельствует о его стабильности в этих условиях, или он частично или полностью трансформируется в другой кристаллический материал, например – в форму свободного основания, что свидетельствует о том, что он не является стабильным в этих условиях.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы были получены с помощью дифрактометра PW3040/60 X'Pert PRO производства компании PANalytical с использованием излучения CuK $\alpha$  с длиной волны 1,541874 Å.

#### Значение pH фармацевтической композиции:

pH фармацевтической композиции (20%-ная суспензия (масса/объем)) определяли следующим образом: таблетки тонко измельчали в ступке или раскрывали оболочку капсулы и необязательно тонко измельчали порошок в ступке, после чего готовили 20%-ную (масса/объем) суспензию порошка в свежевскипяченной и охлажденной воде. После перемешивания суспензии в течение 15 минут измеряли значение pH суспензии образца при температуре, лежавшей в диапазоне от 20°C до 25°C, с помощью подходящего калиброванного pH-метра Radiometer PHM240 с использованием комбинированного стеклянного электрода XC161.

### Примеры

Бинарные смеси вспомогательных веществ, раскрытые в Таблице 1, приготовили и подвергли испытанию на стабильность в стрессовых условиях.

#### Таблица 1



|                                                              | АФИ      | Эталонный<br>пример 1 | Эталонный<br>пример 2                          | Эталонный<br>пример 3                          | Эталонный<br>пример 4                          |
|--------------------------------------------------------------|----------|-----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Леналидомид<br>HCl·H <sub>2</sub> O                          | +        | +                     | +                                              | +                                              | +                                              |
| Микрокристалл.<br>целлюлоза                                  |          |                       |                                                |                                                |                                                |
| Маннит                                                       |          |                       | +                                              | +                                              | +                                              |
| Изомальт                                                     |          | +                     |                                                |                                                |                                                |
| Стеарат Mg                                                   |          |                       | +                                              | +                                              | +                                              |
| Кроскармеллоза<br>натрия                                     |          |                       |                                                | +                                              |                                                |
| Крахмал 1500                                                 |          |                       |                                                |                                                | +                                              |
| Испытание на<br>стабильность –<br>1 месяц при<br>40°C/75% ОВ | HCl соль | HCl соль              | Смесь HCl<br>соли и<br>свободного<br>основания | Смесь HCl<br>соли и<br>свободного<br>основания | Смесь HCl<br>соли и<br>свободного<br>основания |

Примеры композиций по настоящему изобретению и эталонные примеры приготовления фармацевтической композиции раскрыты в Таблице 2, Таблице 3 и Таблице 4.

5

Таблица 2

|                                        | Эталонный<br>пример 5 | Пример<br>1 | Пример<br>2 | Пример<br>3 | Пример<br>4 | Пример<br>5 |
|----------------------------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Леналидомид<br>HCl·H <sub>2</sub> O    | 30 мг                 | 30 мг       | 30 мг       | 30 мг       | 30 мг       | 30 мг       |
| Микрокристалл.<br>целлюлоза<br>МСС 102 | 150 мг                | 150 мг      | 150 мг      | 150 мг      | 150 мг      | 150 мг      |
| Маннит                                 | 200 мг                | 200 мг      | 200 мг      | 200 мг      | 200 мг      | 200 мг      |
| Винная кислота                         |                       | 15 мг       |             |             | 15 мг       |             |
| Лимонная<br>кислота                    |                       |             | 20 мг       |             |             | 20 мг       |
| Стеарат Mg                             | 4 мг                  |             |             |             |             |             |

|                                                      |                                       |          |          |          |          |          |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Кроскармеллоза натрия                                | 12 мг                                 |          |          |          |          |          |
| Крахмал 1500                                         |                                       |          |          | 40 мг    | 40 мг    | 40 мг    |
| Испытание на стабильность – 1 месяц при 40°C/75% ОВ  | Смесь HCl соли и свободного основания | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль |
| Испытание на стабильность – 3 месяца при 30°C/65% ОВ | Смесь HCl соли и свободного основания | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль |

### Таблица 3

[illegible]

Способ приготовления фармацевтических композиций из Примеров и  
Эталонных примеров

Леналидомида гидрохлорид и все вспомогательные вещества согласно композиции отвешивали в стеклянный флакон. Во флаконы добавляли желатиновую капсулу. Затем флаконы закрывали пробкой и осторожно перемешивали содержимое с получением гомогенной смеси. Флаконы подвергали стрессовым условиям.

Эталонные примеры согласно WO2011050962

Фармацевтические композиции приготовили согласно описанию в публикации WO2011050962 (Пример 1 и Пример 3, бинарные смеси приготовили с дикальция фосфата дигидратом, который согласно публикации WO2011050962, р. 23, l. 6-23, был признан вспомогательным веществом, обеспечивавшим повышенную стабильность при хранении).

Таблица 4

|                                                              | Эталонный<br>пример 6  | Эталонный<br>пример 6  | Эталонный<br>пример 7  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Леналидомид<br>HCl·H <sub>2</sub> O                          | 22,8 мг                | 17,1 мг                | 17,1 мг                |
| МСС 102                                                      | 160 мг                 | 120 мг                 |                        |
| Лактоза безводная                                            | 240 мг                 |                        |                        |
| Дикальция<br>гидрофосфат                                     |                        | 381 мг                 | 381 мг                 |
| Винная кислота                                               |                        |                        |                        |
| Ac-Di-Sol                                                    | 24 мг                  | 18 мг                  |                        |
| Стеарат Mg                                                   | 8 мг                   | 6 мг                   |                        |
| Испытание на<br>стабильность – 1<br>месяц при<br>40°C/75% ОВ | Свободное<br>основание | Свободное<br>основание | Свободное<br>основание |

15

Способ приготовления фармацевтических композиций согласно Эталонным  
примерам

Смеси приготовили в форме физических смесей с массовыми соотношениями согласно композиции, раскрытой в WO2011050962.

Леналидомида гидрохлорид в форме моногидрата (форма VII) и все вспомогательные вещества согласно композиции отweighивали в стеклянный флакон. Во флаконы добавляли желатиновую капсулу. Затем флаконы закрывали пробкой и осторожно перемешивали содержимое с получением гомогенной смеси. Флаконы подвергали стрессовым условиям.

#### Испытание на стабильность

Как видно из результатов испытания на стабильность, вспомогательные вещества, способные акцептировать протоны, такие как стеарат магния, кроскармеллоза натрия или дикальция гидрофосфат, вызывали преобразование соли в форму свободного основания леналидомида. С другой стороны, присутствие дополнительной кислоты и/или отсутствие щелочных вспомогательных веществ стабилизировали физическую форму кислотно-аддитивной соли леналидомида, и диспропорционирование не наблюдали вообще или наблюдали лишь в малых количествах.

#### Примеры согласно настоящему изобретению

#### Состав капсулы

20

25

Таблица 5

[illegible]

### Способ для Примеров с 12 по 16

Леналидомида гидрохлорид и половину порции маннита смешали с помощью вихревой мешалки и просеяли через сито с размером ячеек, равным 0,50 мм, с получением порошкообразной смеси. Затем смесь смешали с остальными частями разрыхлителя (крахмал или L-HPC), винной кислоты и остатком маннита и просеяли через сито с размером ячеек, равным 0,50 мм, с получением гомогенизированной смеси. Avicel использовали для промывания сита и добавили смеси. Смесь перемешали, добавили к ней Compritol 888 и снова перемешали. Композицию инкапсулировали в капсулы, содержавшие 30,25 мг леналидомида гидрохлорида (что эквивалентно 25 мг свободного основания леналидомида).

### Способ для примеров 17 и 18:

Гранулирующий раствор получили посредством растворения Klucel и винной кислоты в воде. Смесь леналидомида гидрохлорида, Parteck, Avicel и половины порции L-HPC LH21 приготовили в ступке. Смесь гранулировали с гранулирующим раствором с получением гранул, добавили дополнительную порцию воды и снова гранулировали. Гранулят высушили в печи. После просеивания гранулята через сито с размером ячеек, равным 1,0 мм, гранулы смешали с оставшейся частью L-HPC LH21. К просеянной смеси добавили Compritol 888 и перемешали. Композицию инкапсулировали в капсулы, содержавшие 30,25 мг леналидомида гидрохлорида (что эквивалентно 25 мг свободного основания леналидомида).

Характеристики частиц леналидомила гидрохлорида моногидрата, использованных в представленных композициях из Примеров с 1 по 20:

Таблица 6

| Средний диаметр<br>(мкм) | d(0,1) (мкм) | d(0,5) (мкм) | d(0,9) (мкм) |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 10,6                     | 4,0          | 8,8          | 21           |

### Испытание на стабильность

Капсулы хранили во флаконах при температуре, равной 40°C, и относительной влажности воздуха, равной 75%, в течение 1 месяца. Физическую стабильность образцов контролировали с использованием порошковых

рентгеновских дифрактограмм. Как видно из результатов, физическая форма осталась той же самой, эффекта диспропорционирования не наблюдали.

Дополнительные примеры по настоящему изобретению

Состав капсулы

5

10

15

20



Таблица 7

|                                     | Пример 20  | Пример 21  | Пример 22  | Пример 23  | Пример 24  | Пример 25  | Пример 26  | Пример 27  |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                     | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу |
| Леналидомид<br>HCl·H <sub>2</sub> O | 30,25      | 30,25      | 30,25      | 30,25      | 30,25      | 30,25      | 30,25      | 6,05       |
| Маннит M200                         | 200,00     | 200,00     | 200,00     | 200,00     | 200,00     | -          | -          | 100,00     |
| Маннит M100                         | -          | -          | -          | -          | -          | 200,00     | 106,40     | -          |
| МСС PH102                           | 106,40     | 91,05      | 109,88     | 112,54     | 106,40     | -          | -          | 62,27      |
| МСС PH101                           | -          | -          | -          | -          | -          | 106,40     | 200,00     | -          |
| Крахмал<br>1500                     | 40,00      | 40,00      | 40,00      | 40,00      | 40,00      | 40,00      | 40,00      | 40,00      |
| Compritol 888                       | 8,00       | 8,00       | 8,00       | 8,00       | -          | 8,00       | 8,00       | 4,00       |
| Стеариновая<br>кислота              | -          | -          | -          | -          | 8,00       | -          | -          | -          |
| Винная<br>кислота                   | -          | 30,70      | -          | -          | 15,35      | 15,35      | 15,35      | 7,68       |
| Размолотая<br>винная<br>кислота     | 15,35      | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Малеиновая<br>кислота               | -          | -          | 11,87      | -          | -          | -          | -          | -          |

|                                                                    |          |          |          |          |          |          |          |          |
|--------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Щавелевая<br>кислота                                               | -        | -        | -        | 9,21     | -        | -        | -        | -        |
| Всего                                                              | 400,00   | 400,00   | 400,00   | 400,00   | 400,00   | 400,00   | 400,00   | 400,00   |
| Испытание<br>на<br>стабильность<br>– 1 месяц<br>при 40°C/75%<br>ОВ | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль | HCl соль |

Способ приготовления фармацевтических композиций согласно дополнительным примерам с 20 по 27

- Приготовили тонко измельченный порошок (тритурат) из АФИ, кислоты (винной, малеиновой или щавелевой) и микрокристаллической целлюлозы (порошок 1). Полученный тонкоизмельченный порошок перемешали и просеяли через сито с размером ячеек, равным 0,5 мм. После этого добавили разрыхлитель (Крахмал 1500) и  $\frac{1}{2}$  количества маннита. Полученную таким образом смесь перемешали и просеяли через сито с размером ячеек, равным 0,5 мм (порошок 2). Остаток маннита использовали для промывания сита и затем добавили к порошку 2. Смесь перемешивали достаточно долго, чтобы получить достаточную гомогенность АФИ. В конце добавили просеянное смазывающее вещество (Compritol 888 или стеариновую кислоту, которые просеяли с использованием сита с размером ячеек, равным 0,5 мм) и перемешали полученную смесь. Капсулы заполнили вручную с использованием уплотнения в качестве промежуточной стадии.

Примеры композиций с вспомогательными веществами, покрытыми кислотой

Таблица 8

|                                     | Пример 28  | Пример 29  | Пример 30  |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                     | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу |
| Леналидомид<br>HCl·H <sub>2</sub> O | 30         | 30         | 30         |
| Маннит M200                         | 200        | 200        | 200        |
| МСС PH102                           | 107        | 107        | 107        |
| Крахмал 1500                        | 40         | 40         | 40         |
| Винная кислота                      | 15         | -          | -          |
| Малеиновая<br>кислота               | -          | 15         | -          |
| Щавелевая<br>кислота                | -          | -          | 15         |
| Compritol 888                       | 8          | 8          | 8          |
| Всего                               | 400        | 400        | 400        |
| Испытание на                        | HCl соль   | HCl соль   | HCl соль   |

|                                              |  |  |  |
|----------------------------------------------|--|--|--|
| стабильность – 1<br>месяц при<br>40°C/75% ОВ |  |  |  |
|----------------------------------------------|--|--|--|

Способ приготовления для Примеров с 28 по 30

- Предписанное количество кислоты (винной, малеиновой или щавелевой) растворили в 20 г воды. Способ с псевдооживленным слоем использовали для медленного распыления раствора на вспомогательные вещества (маннит, МСС и крахмал) и предотвращения агломерации частиц. Затем добавили просеянное смазывающее вещество (Compritol 888, просеянный с использованием сита с размером ячеек, равным 0,5 мм) и перемешали полученную смесь. В конце добавили АФИ и перемешивали полученную смесь достаточно долго, чтобы получить достаточную гомогенность АФИ. Капсулы заполнили вручную с использованием уплотнения в качестве промежуточной стадии.

Пример композиции для влажного гранулирования

Таблица 8

|                                                        | Пример 31  |
|--------------------------------------------------------|------------|
|                                                        | мг/капсулу |
| Леналидомид HCl·H <sub>2</sub> O                       | 30,25      |
| Маннит                                                 | 200,00     |
| МСС                                                    | 102,75     |
| Винная кислота                                         | 15,00      |
| L-HPC LH21                                             | 40,00      |
| Compritol 888                                          | 8,00       |
| Klucel EF                                              | 4,00       |
| Всего                                                  | 400        |
| Испытание на стабильность – 1 месяц<br>при 40°C/75% ОВ | HCl соль   |

- Способ приготовления для Примера 31: композиция для влажного гранулирования

Для выполнения влажного гранулирования использовали способ с псевдооживленным слоем. Klucel EF растворили в достаточном количестве

- растворителя (очищенной воды, этанола, изопропанола, ацетона или смеси любых указанных растворителей с водой) с получением 4%-ного раствора. После этого к раствору добавили все количество винной кислоты. Разбавители, АФИ и  $\frac{1}{2}$  разрыхлителя смешали в грануляторе с псевдооживленным слоем до получения достаточной гомогенности АФИ. Гранулирующую жидкость распыляли на смесь для обеспечения достаточной агломерации порошкообразной смеси. После завершения распыления связующего раствора распылительную систему промыли очищенной водой. Полученный гранулят высушили и просеяли через сито с размером ячеек, равным 1 мм. К грануляту добавили  $\frac{1}{2}$  часть просеянного разрыхлителя и полученную смесь перемешали. В заключение к грануляту добавили просеянный Compritol и снова перемешали полученную смесь. Капсулы заполнили вручную с использованием уплотнения в качестве промежуточной стадии.

- Характеристики частиц леналидомида гидрохлорида моногидрата, использованных в представленных композициях из Примеров с 20 по 31

Таблица 10

| Средний диаметр (мкм) | d(0,1) (мкм) | d(0,5) (мкм) | d(0,9) (мкм) |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|
| 11,9                  | 2,3          | 9,6          | 24           |

Дополнительные примеры по настоящему изобретению

Примеры 32 и 33

Таблица 11

|                                  | Пример 32  | Пример 33  |
|----------------------------------|------------|------------|
|                                  | мг/капсулу | мг/капсулу |
| Леналидомид HCl·H <sub>2</sub> O | 30,35      | 30,35      |
| Маннит                           | 172        | 172        |
| МСС                              | 85,37      | 85,37      |
| Крахмал 1500                     | 34,4       | 34,4       |
| Винная кислота                   | 15         | 15         |
| Compritol 888                    | 6,88       | 6,88       |
| Всего                            | 344,0      | 344,0      |
| Тип капсулы                      | Желатин    | HPMC       |

|                                                           |          |          |
|-----------------------------------------------------------|----------|----------|
| Испытание на<br>стабильность – 1 месяц<br>при 40°C/75% ОВ | НCl соль | НCl соль |
|-----------------------------------------------------------|----------|----------|

Способ получения фармацевтических композиций согласно

Дополнительным примерам 32 и 33

Тонко измельченный порошок приготовили из АФИ, винной кислоты и МСС (порошок 1). Полученный порошок перемешали и просеяли через сито с размером 5 ячеек, равным 0,5 мм. После этого добавили разрыхлитель (крахмал 100) и ½ часть маннита. Полученную таким образом смесь перемешали и просеяли через сито с размером ячеек, равным 0,5 мм (порошок 2). Остаток маннита использовали для промывания сита и затем добавили к порошку 2. Смесь перемешивали достаточно долго, чтобы получить достаточную гомогенность АФИ. В конце 10 добавили просеянное смазывающее вещество (Compritol, просеянный с использованием сита с размером ячеек, равным 0,5 мм) и перемешали полученную смесь. Капсулы заполнили вручную с использованием уплотнения в качестве промежуточной стадии.

15 Характеристики частиц леналидомида гидрохлорида моногидрата, использованных в представленных композициях из Примеров 32 и 33

Таблица 12

| Средний диаметр<br>(мкм) | d(0,1) (мкм) | d(0,5) (мкм) | d(0,9) (мкм) |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 11,1                     | 1,8          | 5,4          | 17           |

20 Фармацевтические композиции согласно Примерам 32 и 33 неожиданно имели одинаковую биодоступность леналидомида. Как было подтверждено в сравнительном рандомизированном однократном перекрестном исследовании биодоступности на здоровых добровольцах, 90%-ные доверительные интервалы параметров всасывания при сравнении Примера 33 с Примером 32 полностью лежали в пределах диапазона биоэквивалтности от 80% до 125%.

Дополнительные примеры по настоящему изобретению

25

Примеры с 34 по 40

Таблица 13

|                                     | Пример 34  | Пример 35  | Пример 36  | Пример 37  | Пример 38  | Пример 39  | Пример 40  |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                     | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу | мг/капсулу |
| Леналидомид<br>HCl·H <sub>2</sub> O | 3,04       | 6,07       | 9,11       | 12,14      | 18,21      | 24,28      | 30,35      |
| Маннит                              | 51,50      | 103,00     | 130,50     | 174,00     | 104,40     | 139,20     | 174,00     |
| МСС                                 | 31,66      | 63,33      | 78,82      | 105,10     | 52,13      | 69,51      | 86,89      |
| Крахмал 1500                        | 10,30      | 20,60      | 26,10      | 34,80      | 20,88      | 27,84      | 34,80      |
| Винная<br>кислота                   | 4,44       | 8,88       | 11,25      | 15,00      | 9,00       | 12,00      | 15,00      |
| Compritol 888                       | 2,06       | 4,12       | 5,22       | 6,96       | 4,18       | 5,57       | 6,96       |
| Всего                               | 103        | 206        | 261        | 348        | 208,8      | 278,4      | 348        |
| Тип капсулы                         | HPMC       | HPMC       | HPMC       | HPMC       | HPMC       | HPMC       | HPMC       |

Способ получения фармацевтических композиций согласно  
дополнительным примерам с 34 по 40

Тонко измельченный порошок приготовили из АФИ, винной кислоты и МСС (порошок 1). Полученный порошок перемешали и просеяли через сито с размером 5  
ячеек, равным 0,5 мм. После этого разрыхлитель (крахмал 100) и 2/3 количества маннита просеяли (с использованием сита с размером ячеек, равным 0,6 мм), добавили к порошку 1 и полученную смесь перемешивали достаточно долго, чтобы 10  
получить достаточную гомогенность АФИ (порошок 2). Затем смешали Compritol с 1/3 маннита, полученную смесь просеяли (через сито с размером ячеек, равным 0,6 мм) и добавили к порошку 2. Конечную смесь перемешивали до достижения достаточной гомогенности Compritol в конечной смеси для инкапсулирования. Капсулы заполнили вручную с использованием уплотнения в качестве промежуточной стадии.

Характеристики частиц леналидомида гидрохлорида моногидрата,  
15 использованных в представленных композициях из Примеров 34 и 40

Таблица 14

| Средний диаметр<br>(мкм) | d(0,1) (мкм) | d(0,5) (мкм) | d(0,9) (мкм) |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 9,7                      | 2,0          | 7,4          | 18           |



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая представляет собой твердую композицию, выбранную из следующих вариантов осуществления (А), (В) и (С):

5 (А) фармацевтическая композиция, содержащая (а) леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) кислоту и с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

(В) фармацевтическая композиция, содержащая (а) леналидомид в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, b) необязательно – кислоту, с) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное  
10 вещество, и d) при этом указанная композиция не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон; и

(С) фармацевтическая композиция, содержащая (а) в качестве активного ингредиента леналидомид в форме кислотно-аддитивной соли хлористоводородной кислоты, с) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,  
15 причем (е) указанные вспомогательные вещества выбраны так, что фармацевтическая композиция демонстрирует кислотные свойства.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, согласно вариантам осуществления (А) или (С), отличающаяся тем, что она содержит (b) кислоту.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, согласно вариантам осуществления (В) или (С), отличающаяся тем, что она (d) не содержит вспомогательных веществ,  
20 способных акцептировать протон.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, согласно варианту осуществления (С), отличающаяся тем, что она содержит кислоту и не содержит вспомогательных веществ, способных акцептировать протон.

25 5. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 4, отличающаяся тем, что она содержит леналидомид в форме кислотно-аддитивной соли хлористоводородной кислоты.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 5, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один разбавитель, выбранный из  
30 микрокристаллической целлюлозы и маннита, предпочтительно комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 6, отличающаяся тем, что она содержит кислоту, которая имеет значение рКа, равное 4 или менее, предпочтительно – значение рКа, лежащее в диапазоне от 1 до 3.

5 8. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 7, отличающаяся тем, что разбавитель имеет потери при сушке, составляющие менее 5 масс. %, предпочтительно – менее 2 масс. %, и наиболее предпочтительно – менее 1,5 масс. %.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что все вспомогательные вещества имеют потери при сушке, составляющие менее 5 масс. %, предпочтительно – менее 2 масс. %, и наиболее предпочтительно – менее 1,5 масс. %.

10 10. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 9, отличающаяся тем, что композиция имеет значение pH от 1 до 3, предпочтительно – от 1 до 2,5, при измерении в 20%-ной (масса/объем) суспензии в воде при 25°C.

11. Способ производства фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 10, который включает следующие стадии:

15 - объединение леналидомида в форме фармацевтически приемлемой кислотной аддитивной соли, предпочтительно – соли хлористоводородной кислоты, и одного или более вспомогательных веществ;

- перемешивание с получением смеси; и

- прессование смеси или загрузку смеси в оболочку капсулы.

20 12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что его осуществляют в отсутствие растворителя.

13. Способ по п. 11 или п. 12, отличающийся тем, что он дополнительно включает стадию просеивания, которую осуществляют до и/или после стадии перемешивания.

25 14. Способ по любому из пунктов с 11 по 13, отличающийся тем, что он дополнительно включает стадию добавления смазывающего вещества и/или средства, улучшающего скольжение, после необязательного просеивания и/или после перемешивания.

15. Способ по любому из пунктов с 11 по 14, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

30 - смешивание фармацевтически приемлемой соли леналидомида, предпочтительно – гидрохлорида, и части разбавителя в массовом соотношении, от 1:1

до 1:50, предпочтительно – от 1:2 до 1:30, более предпочтительно – от 1:3 до 1:25, и/или других вспомогательных веществ и просеивание смеси;

- смешивание полученной выше смеси с оставшейся частью разбавителя и/или другими вспомогательными веществами в смесителе с получением второй смеси;

5           - необязательно – сухое просеивание смеси через сито;

- добавление смазывающего вещества и/или вещества, улучшающего скольжение, и последующее перемешивание с получением третьей смеси;

- прессование третьей смеси или загрузка смеси в оболочку капсулы.