

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 141**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2021 PCT/IB2021/053073**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021 WO21209919**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2021 E 21725812 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 4135668**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida que comprende pomalidomida**

30 Prioridad:

15.04.2020 EP 20169699
15.04.2020 PT 2020116261

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2024

73 Titular/es:

**TECNIMEDE, SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL,
SA (100.0%)**
Rua da Tapada Grande Nº2, Abrunheira
2710-089 Sintra, PT

72 Inventor/es:

FERNANDES MARQUES RAMOS FRANCO
FRAZÃO, JOANA MARIA y
SILVA SERRA, JOÃO PEDRO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 984 141 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

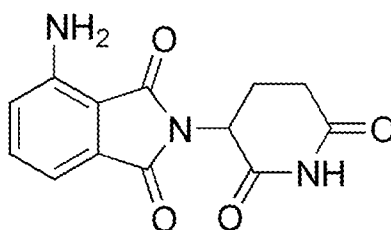
Forma de dosificación oral sólida que comprende pomalidomida

5 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, en concreto, a la formulación de nuevas formas de dosificación farmacéuticas de pomalidomida para uso terapéutico.

10 **Antecedentes**

La pomalidomida es la denominación común internacional (DCI) de la 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolina-1,3-diona con la siguiente estructura:



15 La pomalidomida está actualmente registrada y comercializada en muchos países con la marca IMNOVID® y POMALYST®. La pomalidomida se usa en monoterapia o en combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple.

20 El documento WO 9803502 describe un método para sintetizar pomalidomida. El documento CN 104042590 A divulga composiciones de cápsulas que comprenden pomalidomida, lactosa anhidra, dextrina, croscarmelosa, sodio y polietilenglicol PEG 4000.

25 El historial de tramitación de EP 2 391 355 (Celgene) revela que las composiciones farmacéuticas de pomalidomida que comprenden varios excipientes, tales como fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón (almidón de maíz y pregelatinizado), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón y/o estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio presentaron problemas de compatibilidad, es decir, eran inestables después de dos semanas. Las composiciones de pomalidomida que comprenden lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y el estearato de magnesio inicialmente se consideraron adecuadas para la producción de productos farmacéuticos, pero luego demostraron una estabilidad de conservación insatisfactoria.

30 Además, el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de IMNOVID® revela que el intento inicial de formular la composición oral de IMNOVID contenía pomalidomida, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Sin embargo, esta composición inicial se consideró inadecuada debido a problemas de procesamiento y, durante el desarrollo de la formulación, se implementaron una serie de alteraciones cualitativas con el fin de superar las limitaciones. Se destaca la eliminación de la lactosa anhidra y su sustitución directa por fosfato cálcico dibásico.

40 La pomalidomida es un compuesto de clase IV según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS Clase IV), lo que significa que se caracteriza por ser un compuesto activo de baja solubilidad acuosa y baja permeabilidad. La escasa biodisponibilidad de los compuestos de clase IV dificulta que los formuladores farmacéuticos desarrollen composiciones que comprendan estos compuestos. La absorción es característicamente baja y se espera una mayor variabilidad plasmática en todo el intervalo de pH (1,2 a 6,8).

45 La absorción sistémica de la mayoría de los productos farmacéuticos consiste en una sucesión de procesos de velocidad. Estos procesos incluyen: (i) disgregación del producto farmacéutico y posterior liberación del fármaco; (ii) disolución del fármaco en un entorno acuoso; y (iii) absorción a través de la membrana celular hacia la circulación sistémica. Durante el proceso de disgregación, disolución y absorción del fármaco, la velocidad a la que el fármaco llega al sistema circulatorio está determinada por la etapa más lenta de la secuencia. La etapa más lenta en una serie de procesos cinéticos se denomina etapa limitante de la velocidad, a excepción de los productos de liberación sostenida o de acción prolongada, la disgregación de un producto farmacéutico sólido suele ser más rápida que la disolución y la absorción del fármaco. Para fármacos que tienen una solubilidad acuosa muy baja, por ejemplo pomalidomida, la velocidad a la que se disuelve el fármaco (disolución) suele ser la etapa más lenta y, por lo tanto, ejerce un efecto limitante de la velocidad sobre la biodisponibilidad del fármaco.

55 En sistemas biológicos, la disolución del fármaco en un medio acuoso es una condición importante para la absorción sistémica y la posterior biodisponibilidad. La velocidad a la que el fármaco con poca solubilidad acuosa se disuelve desde una forma de dosificación sólida intacta o disgregada en el tracto gastrointestinal a menudo controla la velocidad

de absorción sistémica del fármaco.

La pomalidomida es un fármaco inmunomodulador que se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple.

5 Tomando en consideración lo anterior, se espera que la solubilidad de la pomalidomida pueda limitar su velocidad de disolución y extensión de la disolución. Para una sustancia farmacológica que tiene baja solubilidad acuosa, la velocidad a la que se disuelve en los fluidos gastrointestinales suele ser la etapa más lenta y, por lo tanto, se dice que la biodisponibilidad de ese fármaco está limitada por la velocidad de disolución.

10 Según los resultados obtenidos durante el desarrollo del producto farmacéutico, para productos farmacéuticos de liberación inmediata que presentan una baja solubilidad acuosa que afecta a la velocidad de disolución, el momento de los 60 minutos se consideran los indicadores más adecuados de la liberación completa del fármaco.

15 El objetivo principal de realizar una prueba de disolución en el momento de los 60 minutos es garantizar que se logre una liberación completa del fármaco. Se considera que se ha producido la liberación completa del fármaco si, después de 60 minutos, se disuelve al menos el 90 % de la pomalidomida. Lograr este resultado significa que el perfil de disolución del fármaco es coherente con el rendimiento de disolución *in vivo* y, por lo tanto, implica la eficacia y la seguridad *in vivo* del fármaco. Este requisito estricto para una prueba *in vitro* altamente discriminante es para asegurar que se logre el efecto terapéutico o farmacológico deseado. El efecto terapéutico o farmacológico se mide *in vivo* a través de los parámetros farmacocinéticos AUC y $C_{m\acute{a}x}$.

20 La curva de concentración plasmática frente al tiempo se usa generalmente para evaluar la velocidad y el grado de absorción del fármaco. La AUC, el área bajo la curva de concentración-tiempo, refleja el grado de exposición al fármaco y está relacionada con el grado de disolución del fármaco. La $C_{m\acute{a}x}$, la concentración plasmática máxima de la exposición máxima, y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima, $t_{m\acute{a}x}$, son parámetros que están influenciados por la velocidad de absorción y están relacionados con la velocidad de disolución.

Descripción general

30 La presente descripción se refiere a nuevas formas de dosificación farmacéutica de pomalidomida para su uso terapéutico.

35 En una realización, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende

- del 0,10 % al 3,00 % (p/p) de pomalidomida;
- del 40,00 % al 93,00 % (p/p) de lactosa anhidra como diluyente;
- del 6,00 % al 25,00 % (p/p) de hipromelosa como aglutinante.

40 En una realización, la composición farmacéutica comprende además del 5 % al 20 % (p/p) de al menos un diluyente adicional.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además del 2 % al 10 % (p/p) de disgregante.

45 En una realización, la composición farmacéutica comprende además del 0,2 % al 2 % (p/p) de lubricante.

En una realización, el diluyente adicional varía entre el 10 % y el 20 % (p/p), preferentemente, del 10 % al 15 % (p/p).

50 En una realización, la composición farmacéutica comprende de 1 mg a 4 mg de pomalidomida.

En una realización, la cantidad de pomalidomida es del 0,2 % al 2 % (p/p), preferentemente, del 0,3 % al 1,5 % (p/p).

En una realización, la cantidad de lactosa anhidra varía entre el 50 % y el 90 % (p/p).

55 En una realización, la cantidad de hipromelosa varía entre el 8 % y el 22 % (p/p).

En una realización, el lubricante se selecciona de: estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, ácido hexanodioico, aceite vegetal hidrogenado, fumarato de glicerina, o mezclas de los mismos.

60 En una realización, el/los disgregante(s) se selecciona(n) de: croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica, almidón glicolato de sodio, crospovidona, o mezclas de los mismos.

65 En una realización, el diluyente adicional es celulosa microcristalina.

- En una realización, la composición farmacéutica comprende: pomalidomida al 1,43 % (p/p), lactosa anhidra al 75,57 % (p/p), celulosa microcristalina al 12,5 % (p/p), hipromelosa al 10 % (p/p) y estearato de magnesio al 0,5 % (p/p).
- 5 En una realización, la composición farmacéutica comprende: 0,36 % (p/p) de pomalidomida, 76,64 % (p/p) de lactosa anhidra, 12,5 % (p/p) de celulosa microcristalina, 10 % (p/p) de hipromelosa y 0,5 % (p/p) de estearato de magnesio.
- En una realización, la composición farmacéutica comprende: 1,43 % (p/p) de pomalidomida, 83,07 % (p/p) de lactosa anhidra, 5 % (p/p) de croscarmelosa sódica, 10 % (p/p) de hipromelosa y 0,5 % (p/p) estearato de magnesio.
- 10 En una realización, la pomalidomida tiene un tamaño de partícula caracterizado por un D50 que varía entre 3 µm y 20 µm, preferentemente en el intervalo de 5 µm a 10 µm.
- En una realización, el producto farmacéutico es una cápsula, preferentemente una cápsula de cubierta dura.
- 15 En una realización, el porcentaje de ingrediente farmacéutico no es más del 5 % en peso del contenido total de la cápsula.
- En una realización, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente el mieloma múltiple.
- 20 En una realización, la presente descripción se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende la composición de la presente divulgación en forma de cápsula, preferentemente una cápsula de cubierta dura.
- En una realización, la composición farmacéutica de la presente descripción comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).
- 25 En una realización, los compuestos farmacéuticos de la presente descripción tienen un perfil de estabilidad, un perfil de disolución, un perfil de liberación inmediata a pesar de contener lactosa anhidra e hipromelosa, y en concreto, su perfil de disolución en el momento de los 60 minutos.
- 30 **Breve descripción de los dibujos**
- Las siguientes figuras proporcionan realizaciones preferidas para ilustrar la descripción y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.
- 35 La **figura 1** muestra un diagrama de flujo del proceso de fabricación de composiciones farmacéuticas según la tabla 4.
- La **figura 2** muestra un diagrama de flujo del proceso de fabricación de las composiciones farmacéuticas 2c y 2d.
- 40 **Descripción detallada de la invención**
- La presente descripción se refiere a nuevas formas de dosificación farmacéutica de pomalidomida para su uso terapéutico.
- 45 En una realización, la composición farmacéutica de la presente descripción comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).
- En una realización, la cantidad de hipromelosa varía entre el 6 % y el 25 % (p/p), preferentemente, del 7 % al 23 % (p/p), más preferentemente, del 8 % al 22 % (p/p).
- 50 La hipromelosa es bien conocida en la técnica y su uso como aglutinante suele corresponder a un porcentaje en peso total de una composición que varía entre el 2 % y el 5 %. Cuando está presente en cantidades mayores, del 10 % al 80 % en peso de una composición, se sabe que forma una matriz que provoca la liberación retardada de sustancias activas. En la presente descripción, la hipromelosa se usa en una cantidad que se espera que contribuya a una liberación más lenta del fármaco, pero, sin embargo, actúa como componente fundamental de las composiciones de liberación inmediata de principios activos poco solubles. A pesar de comprender un ingrediente activo con baja solubilidad documentada, las composiciones descritas en la presente descripción poseen un perfil ventajoso de liberación inmediata con una disolución de dosis alta en el momento de los 60 minutos.
- 55 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen lactosa anhidra como diluyente.
- 60 En una realización, la cantidad de diluyentes varía entre el 40 % y el 93 % (p/p), preferentemente, del 50 % al 92 %, más preferentemente, del 60 % al 90 % (p/p). Las composiciones obtenidas son estables y sin efectos adversos detectables (tanto en su estabilidad como en su procesamiento industrial) atribuibles a la presencia de lactosa anhidra.
- 65

ES 2 984 141 T3

- 5 En una realización, la composición farmacéutica comprende además excipientes farmacéuticos adicionales, a saber, al menos un diluyente(s), lubricante(s) y disgregante(s) adicional(es). En el contexto de la presente descripción, se entenderá que la inclusión de cada uno de estos excipientes incluye un solo compuesto, así como mezclas de dos o más compuestos de esa clase.
- 10 En una realización, el/los diluyente(s) farmacéuticamente aceptable(s) adicional(es) según la presente descripción incluyen celulosa microcristalina, caolín, óxido de magnesio, sulfato de calcio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímeros de polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 15 En una realización, el/los diluyente(s) adicional(es) constituyen del 5 % al 20 % (p/p), preferentemente, del 10 % al 20 % (p/p) y, más preferentemente, del 10 % al 15 % (p/p).
- En una realización, el diluyente adicional preferido es celulosa microcristalina.
- 20 En una realización, el/los lubricante(s) farmacéuticamente aceptable(s) según la presente descripción incluye estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, ácido hexanodioico, aceite vegetal hidrogenado, fumarato de glicerina y mezclas de los mismos.
- 25 En una realización, la cantidad de lubricante(s) varía entre el 0,2 % y el 2 % (p/p), preferentemente, del 0,3 % al 1 % (p/p).
- En una realización, el lubricante preferido es estearato de sodio y magnesio.
- 30 En una realización, el/los disgregante(s) farmacéuticamente aceptable(s) según la presente descripción incluye croscarmelosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón glicolato de sodio, crospovidona y mezclas de los mismos.
- En una realización, la cantidad de disgregante(s) varía entre el 2 % y el 10 % (p/p), preferentemente, del 3 % al 8 % (p/p).
- 35 En una realización, el disgregante preferido es la croscarmelosa sódica.
- En una realización, la pomalidomida se microniza antes de la formulación.
- 40 En una realización, la composición farmacéutica comprende pomalidomida con un tamaño de partícula caracterizado por un D_{50} en el intervalo desde 3 μm hasta 20 μm , preferentemente en el intervalo desde 5 μm a 10 μm .
- En una realización, la forma de dosificación oral de la composición farmacéutica es una cápsula, preferentemente una cápsula de cubierta dura.
- 45 En una realización, las composiciones farmacéuticas orales comprenden de 1 mg a 4 mg de pomalidomida.
- En una realización, el porcentaje del ingrediente farmacéutico activo ("active pharmaceutical ingredient", API) es preferentemente no más del 5 % en peso del contenido de la cápsula.
- 50 En una realización, el método para fabricar las composiciones farmacéuticas orales que comprenden pomalidomida comprende las siguientes etapas:
- (a) calibrar, combinar y mezclar la sustancia farmacológica, el/los diluyente(s), el/los aglutinante(s) y, cuando sea aplicable, el/los disgregante(s),
 - (b) calibrar el lubricante y agregarlo a la mezcla,
 - (c) lubricar la mezcla,
 - (d) rellenar la mezcla final en cápsulas,
 - (e) envasar.
- 55 En una realización, como un ejemplo (Ejemplo 1 - Composiciones farmacéuticas), las tablas 1 a 4 muestran las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de pomalidomida descritas en la presente descripción.

Tabla 1 – Datos cualitativos y cuantitativos de composición

Ingrediente	Función	Composición 1a		Composición 1b	
		Cantidad [mg]	%*	Cantidad	%*
Pomalidomida	API	4,00	1,43	4,00	1,43
Lactosa anhidra	Diluyente	197,60	70,57	169,60	60,57
Celulosa microcristalina	Diluyente	35,00	12,50	35,00	12,50
Hipromelosa	Aglutinante	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscamelosa sódica	Disgregante	14,00	5,00	14,00	5,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTAL		280,00	100,00	280,00	100,00

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

Tabla 2 – Datos cualitativos y cuantitativos de composición

Ingrediente	Función	Composición 2a		Composición 2b		Composición 2c		Composición 2d	
		Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*
Pomalidomida	API	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43
Lactosa anhidra	Diluyente	211,06	75,57	183,60	65,57	232,60	83,07	204,60	73,07
Celulosa microcristalina	Diluyente	35,00	12,50	35,00	12,50	-	-	-	-
Hipromelosa	Aglutinante	28,00	10,00	56,00	20,00	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscarmelosa sódica	Disgregante	-	-	-	-	14,00	5,00	14,00	5,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTAL		280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

Tabla 3 – Datos cualitativos y cuantitativos de composición

Ingrediente	Función	Composición 3a		Composición 3b	
		Cantidad [mg]	%*	Cantidad	%*
Pomalidomida	API	4,00	1,43	4,00	1,43
Lactosa anhidra	Diluyente	246,60	88,07	218,60	78,07
Celulosa microcristalina	Diluyente	-	-	-	-
Hipromelosa	Aglutinante	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscamelosa sódica	Disgregante	-	-	-	-
Estearato de magnesio	Lubricante	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTAL		280,00	100,00	280,00	100,00

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

Tabla 4 – Datos cualitativos y cuantitativos de composición

Ingrediente	Función	Composición 4a		Composición 4b		Composición 4c		Composición 2a	
		Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*
Pomalidomida	API	1,00	0,36	2,00	0,71	3,00	1,07	4,00	1,43
Lactosa anhidra	Diluyente	214,60	76,64	213,60	76,29	212,60	75,93	211,60	75,57
Celulosa microcristalina	Diluyente	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50
Hipromelosa	Aglutinante	28,00	10,00	28,00	10,00	28,00	10,00	28,00	10,00
Estearato de magnesio	Lubricante	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTAL		280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

5 En una realización, según la tabla 4, la masa de la mezcla de polvo (280 mg) es la misma para las composiciones 4a, 4b, 4c y 2a. La composición cualitativa es la misma para las composiciones de 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg. El porcentaje de API varía entre el 0,1 % y el 3 % en peso (p/p), preferentemente varía entre el 0,2 % y el 2 % en peso (p/p), más preferentemente varía entre el 0,3 % y el 1,5 % en peso (p/p).

10 En una realización, como un ejemplo (Ejemplo 2 – Perfiles de disolución), los perfiles de disolución de las composiciones de ejemplo se enumeran en la tabla 5.

Tabla 5 – Perfiles de disolución de las composiciones

Tiempo (min)	Comp. 1a	Comp. 1b	Comp. 2a	Comp. 2b	Comp. 2c	Comp. 2d	Comp. 3a	Comp. 3b	Comp. 4a
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	39	45	48	35	48	36	53	36	54
10	62	67	74	62	71	66	72	64	78
15	71	75	81	68	82	78	77	75	87
20	77	80	85	76	85	84	80	81	90
30	84	84	88	84	91	89	84	88	93
45	87	90	91	89	93	93	89	93	97
60	91	91	93	91	95	95	91	95	98
90	93	93	94	94	98	97	93	97	99

15 La tabla 5 describe los perfiles de disolución de la Composición 1a, Composición 1b, Composición 2a, Composición 2b, Composición 2c, Composición 2d, Composición 3a, Composición 3b, Composición 4a de ejemplo. Las composiciones de ejemplo de la presente descripción mostraron un perfil ventajoso de liberación inmediata con una disolución de dosis alta en el momento de los 60 minutos. Todas las composiciones de ejemplo que comprenden pomalidomida, lactosa anhidra e hipromelosa tienen un perfil ventajoso de liberación inmediata con una disolución de dosis alta en el momento de los 60 minutos.

20 En una realización, como un ejemplo (Ejemplo 3 – Formulaciones farmacéuticas comparativas), las tablas 6 a 8 muestran los datos de composición de formulaciones comparativas. Estas formulaciones comparativas deben compararse con las composiciones de ejemplo de la presente descripción.

25

Tabla 6 – Composiciones comparativas cualitativas y cuantitativas

Ingrediente	Función	Composición 5a		Composición 5b	
		Cantidad [mg]	%*	Cantidad	%*
Pomalidomida	API	4,00	1,43	4,00	1,43
Lactosa anhidra	Diluyente	218,60	78,07	246,60	88,07
Celulosa microcristalina	Diluyente	-	-	-	-
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	56,00	20,00	-	-
Crospovidona	Aglutinante	-	-	28,00	10,00
Croscamelosa sódica	Disgregante	-	-	-	-
Estearato de magnesio	Lubricante	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTAL		280,00	100,00	280,00	100,00

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

Tabla 7 – Composiciones comparativas cualitativas y cuantitativas

Ingrediente	Función	Composición 6a		Composición 6b		Composición 6c		Composición 6d	
		Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*
Pomalidomida	API	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43
Lactosa anhidra	Diluyente	211,60	75,57	222,80	79,57	211,60	75,57	183,60	65,57
Celulosa microcristalina	Diluyente	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	28,00	10,00	-	-	-	-	-	-
Crospovidona	Aglutinante	-	-	16,80	6,00	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscarmelosa sódica	Disgregante	-	-	-	-	-	-	-	-
Estearato de magnesio	Lubricante	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTAL		280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

Tabla 8 – Composiciones comparativas cualitativas y cuantitativas

Ingrediente	Función	Composición 7a		Composición 7b	
		Cant. [mg]	%*	Cant. [mg]	%*
Pomalidomida	API	4,01	1,67	4,01	1,67
Lactosa anhidra	Diluyente	204,79	85,30	234,79	97,83
Celulosa microcristalina	Diluyente	30,00	12,50	-	-
Croscarmelosa sódica	Disgregante	-	-	-	-
Estearato de magnesio	Lubricante	1,20	0,50	1,20	0,50

ES 2 984 141 T3

TOTAL	240,00	100,00	240,00	100,00
-------	--------	--------	--------	--------

* Cada ingrediente se expresa como porcentaje (p/p) de la mezcla total

En una realización, como un ejemplo (Ejemplo 4 – Perfiles de disolución de composiciones comparativas), los perfiles de disolución de las composiciones comparativas se enumeran en la tabla 9.

5

Tabla 9 – Perfiles de disolución de composiciones comparativas

Tiempo (min)	Comp. Compar. 5a	Comp. Compar. 5b	Comp. Compar. 6a	Comp. Compar. 6b	Comp. Compar. 6c	Comp. Compar. 6d	Comp. Compar. 7a	Comp. Compar. 7b
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	39	42	37	31	35	34	44	37
10	51	60	59	56	55	54	63	58
15	64	68	70	65	60	62	72	65
20	68	74	76	71	66	67	76	70
30	75	80	82	77	72	75	82	76
45	81	83	87	84	77	82	86	80
60	84	89	89	87	81	86	88	82
90	89	91	90	91	87	91	90	84

10

La tabla 9 describe los perfiles de disolución de la Composición Comparativa 5a, Composición Comparativa 5b, Composición Comparativa 6a, Composición Comparativa 6b, Composición Comparativa 6c, Composición Comparativa 6d, Composición Comparativa 7a y Composición Comparativa 7b. En comparación con las composiciones de ejemplo, las composiciones comparativas no tienen un perfil de liberación inmediata ventajoso con disolución de dosis alta en el momento de los 60 minutos.

15

En una realización, como un ejemplo (Ejemplo 5 – Prueba de estabilidad de las formulaciones), se analizó la estabilidad de las composiciones de ejemplo.

20

Los ejemplos de Composición 1a, Composición 2a, Composición 2c, Composición 2d, Composición 3b y Composición 4a se sometieron a estudios de estabilidad en varias condiciones convencionales. En las tablas 10 y 18 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 10 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 1a

Compuesto	Especificación	T = 0	1 mes	3 meses		
			30 °C/75 HR Frasco abierto	40 °C/60 HR Blíster OPA	30 °C/75 HR Blíster OPA	25 °C/60 HR Blíster OPA
POMA-03	<1,0 %	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03
POMA 4- Isómero	<1,0 %	0,03	0,01	0,02	0,03	0,020
POMA-OH	<1,0 %	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,38	0,30	0,30	0,31	0,30
Ensayo	95,0 %-105,0 %	99,7	102,8	100,8	100,5	99,7

Tabla 11 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 2a

Compuesto	Especificación	T = 0	1 mes		2 meses			3 meses		
			25°C/60 HR Frasco abierto	40°C/75 HR Frasco abierto	25°C/60 HR Frasco abierto	40°C/75 HR Frasco abierto	30°C/75 HR Blíster OPA	25°C/60 HR Blíster OPA	30°C/75 HR Blíster OPA	40°C/75 HR Blíster OPA
POMA-03	<1,0 %	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,10	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,03
POMA-OH	<1,0 %	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,05	0,05	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,34	0,41	0,32	0,35	0,34	0,41	0,33	0,46	0,38
Ensayo	95,0 %-105,0 %	99,6	99,6	99,7	99,6	101,4	99,9	100,6	100,5	100,8

Tabla 12 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados – Composición 2a (continuación)

Compuesto	Especificación	3 meses			6 meses					
		40°C/75 HR Blíster PVC	30°C/75 HR Blíster PVC	25°C/60 HR Blíster PVC	40°C/75 HR Blíster OPA	40°C/75 HR Blíster PVC	30°C/75 HR Blíster OPA	30°C/75 HR Blíster PVC	25°C/60 HR Blíster OPA	25°C/60 HR Blíster PVC
POMA-03	<1,0 %	0,08	0,09	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,03	0,04	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,22	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA-OH	<1,0 %	0,04	0,04	0,04	0,05	0,02	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,34	0,38	0,30	0,29	0,29	0,29	0,30	0,29	0,29
Ensayo	95,0 %-105,0 %	100,20	99,0	98,7	98,8	97,0	99,1	99,1	99,2	98,5

Tabla 13 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 2c

Compuesto	Especificación	T = 0	1 mes	3 meses		
			30 °C/75 HR Frasco abierto	40 °C/75 HR Blíster OPA	30 °C/75 HR Blíster OPA	25 °C/60 HR Blíster OPA
POMA-03	<1,0 %	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
POMA-OH	<1,0 %	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

ES 2 984 141 T3

Imp. TOTALES	<5,0 %	0,38	0,37	0,31	0,31	0,31
Ensayo	95,0 %-105,0 %	99,4	100,2	99,6	100,8	99,9

Tabla 14 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 2d

Compuesto	Especificación	T = 0	1 mes		2 meses		
			40°C/75HR Frasco abierto	25°C/60HR Frasco abierto	40°C/75HR Frasco abierto	25°/60RH Frasco abierto	30°C/75 HR Blíster OPA
POMA-03	<1,0 %	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA-OH	<1,0 %	0,04	0,05	0,05	0,04	0,06	0,05
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,04	0,04	0,05	0,04	0,25	0,04
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,4	0,38	0,39	0,32	0,64	0,36
Ensayo	95,0 %-105,0 %	102,3	100,1	100,3	103,2	101,1	103,0

Tabla 15 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 2d (continuación)

Compuesto	Especificación	3 meses					
		40°C/75HR Blíster OPA	40°C/75HR Blíster PVC	30°C/75HR Blíster OPA	30°C/75HR Blíster PVC	25°/60RH Blíster OPA	25°C/60HR Blíster PVC
POMA-03	<1,0 %	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
POMA-OH	<1,0 %	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,33	0,39	0,45	0,30	0,33	0,32
Ensayo	95-105	100,9	102,52	100,78	99,62	101,33	100,99

Tabla 16 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 3b

Compuesto	Especificación	T = 0	1 mes		2 meses		
			40°C/75HR Frasco abierto	25°C/60HR Frasco abierto	40°C/75HR Frasco abierto	25°/60RH Frasco abierto	30°C/75HR Blíster OPA
POMA-03	<1,0 %	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA-OH	<1,0 %	0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,05

ES 2 984 141 T3

Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,05	0,04	0,06	0,04	0,24	0,7
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,36	0,37	0,44	0,34	0,61	0,44
Ensayo	95,0 %-105,0 %	102,3	98,4	99,3	102,4	99,5	100,6

Tabla 17 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 3b (continuación)

Compuesto	Especificación	3 meses					
		40°C/75HR Blíster OPA	40°C/75HR Blíster PVC	30°C/75HR Blíster OPA	30°C/75HR Blíster PVC	25°/60RH Blíster OPA	25°C/60HR Blíster PVC
POMA-03	<1,0 %	0,09	0,08	0,10	0,10	0,09	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,03	0,03	0,03	0,05	0,02	0,02
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,02	0,04	0,04	0,01	0,02
POMA-OH	<1,0 %	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,32	0,35	0,47	0,50	0,30	0,34
Ensayo	95,0 %-105,0 %	99,8	99,4	100,3	100,6	100,7	100,3

Tabla 18 – Resultados de estabilidad del ensayo y compuestos relacionados - Composición 4a

Compuesto	Especificación	T = 0	1 mes		2 meses			3 meses			
			25°C/60 HR Frasco abierto	40°C/75 HR Frasco abierto	25°C/60 HR Frasco abierto	40°C/75 HR Frasco abierto	30°C/75 HR Blíster OPA	25°C/60 HR Blíster OPA	30°C/75 HR Blíster OPA	40°C/75 HR* Blíster OPA	40°C/75 HR Blíster de PVC/PC TFE
POMA-03	<1,0 %	0,09	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	0,09	0,10	0,09
Talidomida	<1,0 %	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
POMA 4-Isómero	<1,0 %	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,05	0,03	0,03	0,03
POMA-OH	<1,0 %	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06	0,04	0,05	0,05
Impureza S.L.U.	<0,5 %	0,06	0,07	0,07	0,06	0,08	0,05	0,07	0,05	0,11	0,10
Imp. TOTALES	<5,0 %	0,54	0,49	0,49	0,46	0,48	0,43	0,54	0,41	0,51	0,49
Ensayo	95,0 %-105,0 %	102,9	102,2	101,7	102,2	103,4	103,3	103,0	103,4	103,6	102,2

5 Los compuestos relacionados de control mencionados en las tablas 10 a 18 son: POMA03 (nitropomalidomida) CAS 19171-18-7; talidomida CAS 50-35-1; POMA4-isómero CAS 191732-76-0; POMA-OH CAS 1547162-41-3 e Impurezas S.L.U. ("Single Largest Unknown") se refiere a la única impureza desconocida más grande detectada.

10 Los resultados de las pruebas de ensayo y compuestos relacionados en las tablas 10 a 18 demuestran que la Composición 1a, Composición 2a, Composición 2c, Composición 2d, Composición 3b y Composición 4a de ejemplo

son estables a pesar de estar sometidas a diversas condiciones convencionales (condiciones aceleradas y a largo plazo). Las composiciones de ejemplo que comprenden pomalidomida, lactosa anhidra e hipromelosa son estables a pesar de estar sometidas a diversas condiciones convencionales (condiciones aceleradas y a largo plazo).

5 En una realización, la formulación según la descripción cumple con las especificaciones para todos los materiales de envasado que fueron investigados, en concreto, los blísteres OPA.

En una realización, como un ejemplo (Ejemplo 6 – Prueba de disolución *in vitro* de lotes de estabilidad), los perfiles de disolución de varias composiciones de ejemplo

10 (Composición 2c, Composición 2d, Composición 3b y Composición 4a) se analizaron después de que las composiciones de ejemplo se sometieran a estudios de estabilidad. Los resultados obtenidos se muestran en la tablas 19 a 22.

15 **Tabla 19 - Datos de disolución *in vitro* de lotes de estabilidad - Composición 2c**

Tiempo (min)	T = 0	25 °C/60 % HR			30 °C/75 % HR		
		Blíster OPA, 2 meses	Blíster OPA, 3 meses	Blíster OPA, 4 meses	Frasco abierto, 1 mes	Blíster OPA, 3 meses	Blíster OPA, 4 meses
0	0	0	0	0	0	0	0
5	48	46	49	43	46	41	42
10	71	67	76	64	68	66	63
15	82	73	82	70	76	77	71
20	85	77	86	77	80	83	76
30	91	83	90	83	84	87	85
45	93	88	93	88	88	91	89
60	95	92	95	91	90	94	92
90	98	94	97	94	92	96	94

Tabla 20 - Datos de disolución *in vitro* de lotes de estabilidad - Composición 2d

Tiempo (min)	T = 0	25 °C/60 % HR			30 °C/75 % HR		
		Frasco abierto, 1 mes	Blíster OPA, 3 meses	Blíster OPA, 4 meses	Blíster OPA, 1 mes	Blíster OPA, 2 meses	Blíster OPA, 3 meses
0	0	0	0	0	0	0	0
5	36	40	39	29	31	28	20
10	66	65	63	54	51	52	45
15	78	75	77	65	67	66	57
20	84	82	83	72	78	75	69
30	89	86	91	81	85	87	82
45	93	90	94	87	90	91	88
60	95	92	95	91	92	93	91
90	97	94	97	95	94	96	94

Tabla 21 - Datos de disolución *in vitro* de lotes de estabilidad - Composición 3b

Tiempo (min)	T = 0	25 °C/60 % HR			30 °C/75 % HR		
		Frasco abierto, 1 mes	Blíster OPA, 3 meses	Blíster OPA, 4 meses	Blíster OPA, 1 mes	Blíster OPA, 2 meses	Blíster OPA, 3 meses
0	0	0	0	0	0	0	0
5	36	28	33	29	30	22	21
10	64	52	59	53	58	54	48
15	75	68	72	67	69	66	63
20	81	78	80	74	74	75	72
30	88	86	88	81	81	84	83
45	93	88	92	87	86	90	90
60	95	90	92	90	90	92	92
90	97	93	94	93	92	95	94

Tabla 22- Datos de disolución *in vitro* de lotes de estabilidad- Composición 4a

Tiempo (min)	T = 0	25 °C/60 % HR					25 °C/60 % HR					
		Frasco abierto, 1 mes	Blíster OPA, 3 meses	Blíster OPA, 4 meses	Blíster OPA, 5 meses	Blíster OPA, 6 meses	Blíster OPA, 1 mes	Blíster OPA, 2 meses	Blíster OPA, 3 meses	Blíster OPA, 4 meses	Blíster OPA, 5 meses	Blíster OPA, 6 meses
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	54	43	57	49	44	45	53	50	49	52	45	51
10	78	67	74	70	68	68	73	71	69	73	69	75
15	87	77	80	79	79	80	81	79	79	82	78	82
20	90	81	84	87	83	86	86	83	82	85	83	87
30	93	87	90	90	89	92	89	90	87	92	88	92
45	97	90	92	93	91	94	93	92	90	94	92	94
60	98	91	93	95	93	95	94	94	91	94	92	95
90	99	92	94	96	94	96	97	95	93	96	94	96

5 Los perfiles de disolución descritos en las tablas 19 a 22 demuestran que las composiciones de ejemplo mantuvieron su ventajoso perfil de liberación inmediata con disolución de dosis alta en el momento de los 60 minutos incluso después de someterse a condiciones de estabilidad (condiciones aceleradas y a largo plazo).

10 En una realización, los datos de disolución *in vitro* (tabla 5, tabla 9 y tablas 19 a 22) se obtuvieron según los ajustes establecidos en la tabla 23.

Tabla 23 – Ajustes de disolución *in vitro*

Método	USP ap. II – Método 2 (paleta, plomada en espiral)
--------	---

ES 2 984 141 T3

Medio	HCl 0,1 N
Volumen	<i>900 ml</i>
Temperatura	<i>37,0 °C ± 0,5 °C</i>
Velocidad de agitación	<i>50 rpm</i>

La expresión "que comprende", siempre que se utilice en este documento, pretende indicar la presencia de características, números enteros, etapas, componentes mencionados, pero no excluye la presencia ni la adición de otra u otras características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos.

5 Los expertos en la materia apreciarán que, a menos que se indique lo contrario en este documento, la secuencia concreta de etapas descrita es solo ilustrativa y puede variarse sin apartarse de la descripción. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, las etapas descritas están desordenadas, lo que significa que, cuando sea posible, las etapas se pueden realizar en cualquier orden conveniente o deseable.

10 La descripción no debe considerarse de ninguna manera restringida a las realizaciones descritas, y una persona experta en la materia preverá muchas posibilidades de modificación de las mismas. Las realizaciones descritas anteriormente son combinables.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende
5 del 0,10 % al 3,00 % (p/p) de pomalidomida;
del 40,00 % al 93,00 % (p/p) de lactosa anhidra como diluyente;
del 6,00 % al 25,00 % (p/p) de hipromelosa como aglutinante.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la cantidad de pomalidomida es del 0,2 % al 2 % (p/p), preferentemente, del 0,3 % al 1,5 % (p/p).
- 15 3. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de lactosa anhidra varía entre el 50 % y el 90 % (p/p).
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de hipromelosa varía entre el 8 % y el 22 % (p/p).
- 20 5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además del 0,2 % al 2 % (p/p) de lubricante.
- 25 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el lubricante se selecciona de: estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, ácido hexanodioico, aceite vegetal hidrogenado, fumarato de glicerina, o mezclas de los mismos.
- 30 7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende uno o más excipientes seleccionados de
del 2 % al 10 % (p/p) de un disgregante y/o;
del 5 % al 20 % (p/p), preferentemente, del 10 % al 20 % (p/p), más preferentemente, del 10 % al 15 % (p/p) de al menos un diluyente adicional.
- 35 8. La composición farmacéutica según la reivindicación anterior, en la que el disgregante se selecciona de: croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica, almidón glicolato de sodio, crospovidona, o mezclas de los mismos.
- 40 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 7-8, en la que el diluyente adicional es celulosa microcristalina.
- 45 10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
1,43 % (p/p) de pomalidomida;
75,57 % (p/p) de lactosa anhidra;
12,50 % (p/p) de celulosa microcristalina;
10,00 % (p/p) de hipromelosa;
50 0,50 % (p/p) de estearato de magnesio.
- 55 11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-9, que comprende:
0,36 % (p/p) de pomalidomida;
76,64 % (p/p) de lactosa anhidra;
12,50 % (p/p) de celulosa microcristalina;
60 10,00 % (p/p) de hipromelosa;
0,50 % (p/p) de estearato de magnesio.
- 65 12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-8, que comprende:
1,43 % (p/p) de pomalidomida;

- 83,07 % (p/p) de lactosa anhidra;
- 5 5,00 % (p/p) de croscarmelosa sódica;
- 10,00 % (p/p) de hipromelosa;
- 0,50 % (p/p) de estearato de magnesio.
- 10 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la pomalidomida tiene un tamaño de partícula caracterizado por un D50 en el intervalo desde 3 μm a 20 μm , preferentemente en el intervalo desde 5 μm a 10 μm .
- 15 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una cápsula, preferentemente una cápsula de cubierta dura.
15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende de 1 mg a 4 mg de pomalidomida.
- 20 16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el porcentaje del ingrediente farmacéutico no es superior al 5,00% en peso del contenido total de la cápsula.
17. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente el mieloma múltiple.

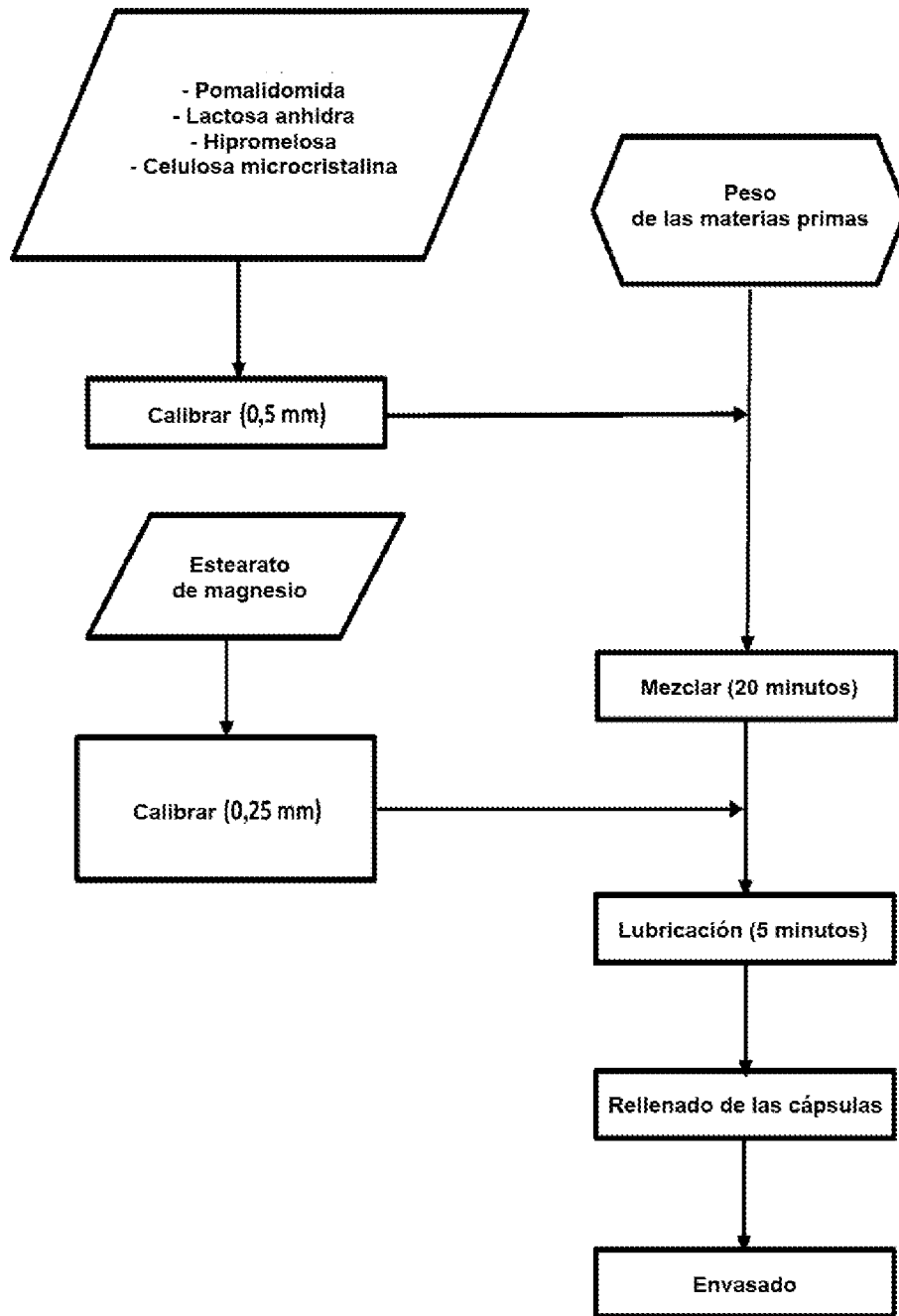


Fig. 1

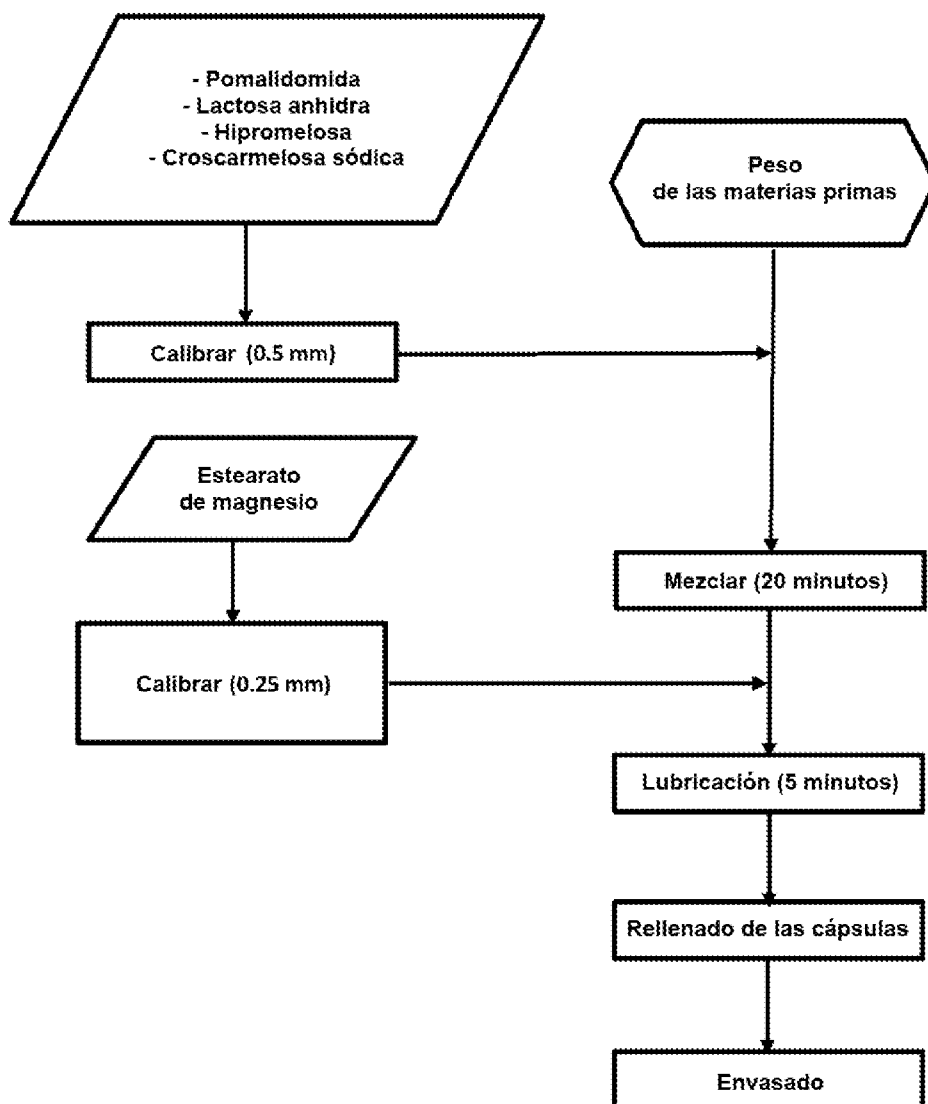


Fig. 2