

Brevetto europeo No. 4135668

Domanda di brevetto europeo No. 21725812.8

Data di deposito: 14 aprile 2021

Classificazione IPC: A61K9/16, A61K31/454, A61P35/00

5 Classificazione CPC: A61K9/1623 (EP); A61K31/454 (EP); A61K9/1652 (EP);
A61P35/00 (EP)

Priorità: Europea No. 20200169699 del 15 aprile 2020

Portoghese No. 20200116261 del 15 aprile 2020

Titolo: "FORMA DI DOSAGGIO ORALE SOLIDA COMPRENDENTE POMALIDOMIDE"

10 Richiedente: Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal, SA
Rua da Tapada Grande N°2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portogallo

15 Inventori: FERNANDES MARQUES RAMOS FRANCO FRAZÃO, Joana Maria
SILVA SERRA, João Pedro

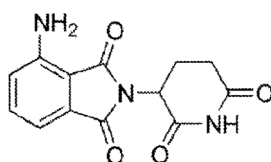
Descrizione

CAMPO TECNICO

20 La presente descrizione riguarda il campo della tecnologia farmaceutica, in particolare la formulazione di nuove forme di dosaggio farmaceutiche di pomalidomide per uso terapeutico.

SFONDO

Pomalidomide è la denominazione comune internazionale (DCI) del 4-ammino-2-(2,6-diossopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-dione con la seguente struttura:



La pomalidomide è attualmente registrata e commercializzata in molti paesi con i marchi IMNOVID® e POMALYST®. La pomalidomide viene utilizzata in monoterapia o in combinazione con il desametasone per il trattamento del mieloma multiplo.

5 Il documento WO 9803502 descrive un procedimento per sintetizzare la pomalidomide. Il documento CN 104042590 A descrive composizioni in capsule comprendenti pomalidomide, lattosio anidro, destrina, croscarmellosio sodico e polietilenglicole PEG 4000.

10 La prosecution history di EP 2 391 355 (Celgene) descrive che composizioni farmaceutiche di pomalidomide comprendenti diversi eccipienti quali fosfato di calcio dibasico anidro, amido (amido di mais e pregelatinizzato), lattosio anidro, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, amido glicolato e/o stearilfumarato di sodio o stearato di magnesio presentavano problemi di compatibilità, cioè erano instabili dopo due settimane. Inizialmente, le composizioni di pomalidomide comprendenti lattosio anidro, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico e stearato di magnesio erano ritenute adatte per la produzione di prodotti farmaceutici, ma successivamente è stata evidenziata una stabilità all'immagazzinamento insoddisfacente.

15 Inoltre, il rapporto pubblico europeo di valutazione (EPAR) per l'IMNOVID® descrive che l'iniziale tentativo di formulare una composizione orale di IMNOVID conteneva pomalidomide, lattosio anidro, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico e stearato di magnesio. Tuttavia, questa composizione iniziale è stata ritenuta inadatta a causa di problemi di lavorazione e, durante lo sviluppo della formulazione, sono state attuate diverse modifiche qualitative allo scopo di superarne le limitazioni. Si sceglie la rimozione del lattosio anidro e la sua sostituzione diretta con fosfato di calcio dibasico.

20 La pomalidomide è un composto di classe IV secondo il sistema di classificazione biofarmaceutico (classe IV di BCS), il che significa che è caratterizzata come principio attivo a bassa solubilità in acqua e a bassa permeabilità. La

scarsa biodisponibilità dei composti di classe IV rende difficoltoso per i formulatori farmaceutici sviluppare composizioni comprendenti questi composti. L'assorbimento è scarso in modo caratteristico ed è attesa una variabilità plasmatica aumentata nell'intervallo di pH (da 1,2 a 6,8).

5 L'assorbimento sistemico della maggior parte dei prodotti farmaceutici consiste di una successione di processi dipendenti dal tempo. Questi processi includono: (i) disintegrazione del prodotto farmaceutico e successivo rilascio del farmaco; (ii) dissoluzione del farmaco in un ambiente acquoso; e (iii) assorbimento attraverso la membrana cellulare nella circolazione sistemica. Durante il processo di disintegrazione, dissoluzione e assorbimento del farmaco, la velocità alla quale il farmaco raggiunge il sistema circolatorio viene determinata dal passaggio più lento nella sequenza. Il passaggio più lento in una serie di un processo cinetico viene chiamato passaggio limitante, tranne che per i prodotti a rilascio
10 prolungato o ad azione prolungata, la disintegrazione di un prodotto farmaceutico solido è solitamente più rapida rispetto alla dissoluzione e all'assorbimento del farmaco. Per i farmaci che hanno solubilità in acqua molto scarsa, per esempio la pomalidomide, la velocità alla quale il farmaco si scioglie (dissoluzione) è spesso il passaggio più lento e quindi esercita un effetto limitante la velocità sulla biodisponibilità del farmaco.

15 Nei sistemi biologici, la dissoluzione del farmaco in un mezzo acquoso è una condizione importante per l'assorbimento sistemico e la successiva biodisponibilità. Spesso, la velocità alla quale il farmaco con scarsa solubilità in acqua si scioglie da una forma di dosaggio solida intatta o disintegrata nel tratto gastrointestinale controlla la velocità di assorbimento sistemico del farmaco.

La pomalidomide è un farmaco immunomodulatorio che viene utilizzato per il trattamento del mieloma multiplo.

20 Tenendo in considerazione quanto sopra, ci si attende che la solubilità della pomalidomide possa limitare la sua velocità di dissoluzione e l'estensione della sua dissoluzione. Per una sostanza farmaceutica che ha una scarsa solubilità in acqua, spesso la velocità alla quale essa si scioglie nei fluidi gastrointestinali è il passaggio più lento, e quindi si dice che la biodisponibilità di quel farmaco è limitata dalla velocità di dissoluzione.

25 Secondo i risultati ottenuti durante lo sviluppo farmaceutico, per i prodotti farmaceutici a rilascio immediato che presentano una bassa solubilità in acqua che ha un impatto sulla velocità di dissoluzione, i punti temporali a 60 minuti sono considerati gli indicatori più adatti del rilascio completo del farmaco.

Lo scopo principale di eseguire un test di dissoluzione con punti temporali a 60 minuti consiste nel garantire l'ottenimento di un rilascio completo del farmaco. Il rilascio completo del farmaco si ritiene avvenuto se, dopo 60 minuti, si scioglie almeno il 90% della pomalidomide. L'ottenimento di questo risultato significa che il profilo di dissoluzione del farmaco è coerente con le prestazioni di dissoluzione in vivo e, quindi, implica l'efficacia e la sicurezza del farmaco in vivo. Questa caratteristica stringente per un test in vitro altamente discriminante serve a garantire l'ottenimento dell'effetto terapeutico o farmacologico desiderato. L'effetto terapeutico o farmacologico viene misurato in vivo attraverso i parametri farmacocinetici AUC e C_{max} .

La curva temporale della concentrazione plasmatica viene generalmente utilizzata per verificare la velocità e il grado di assorbimento del farmaco. L'AUC, l'area sotto la curva temporale della concentrazione, riflette il grado di esposizione al farmaco ed è correlata al grado di dissoluzione del farmaco. C_{max} , la concentrazione plasmatica massima di picco dopo l'esposizione, e il tempo alla concentrazione plasmatica massima, t_{max} , sono parametri che sono influenzati dalla velocità di assorbimento e sono correlati alla velocità di dissoluzione.

DESCRIZIONE GENERALE

La presente descrizione riguarda nuove forme di dosaggio farmaceutiche della pomalidomide per uso terapeutico.

In una forma di realizzazione, la presente descrizione riguarda una composizione farmaceutica a rilascio immediato comprendente

dallo 0,10% al 3,00% (p/p) di pomalidomide;

dal 40,00% al 93,00% (p/p) di lattosio anidro come diluente;

dal 6,00% al 25,00% (p/p) di ipromellosa come legante.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre dal 5% al 20% (p/p) di almeno un ulteriore diluente.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre dal 2% al 10% (p/p) di disintegrante.

- In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre dallo 0,2% al 2% (p/p) di lubrificante.
- In una forma di realizzazione, l'ulteriore diluente varia dal 10% al 20% (p/p), preferibilmente dal 10% al 15% (p/p).
- 5 In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende da 1 mg a 4 mg di pomalidomide.
- In una forma di realizzazione, la quantità di pomalidomide è dallo 0,2% al 2% (p/p), preferibilmente dallo 0,3% all'1,5% (p/p).
- In una forma di realizzazione, la quantità di lattosio anidro varia dal 50% al 90% (p/p).
- In una forma di realizzazione, la quantità di ipromellosa varia dall'8% al 22% (p/p).
- 10 In una forma di realizzazione, il lubrificante viene scelto tra: stearato di magnesio, stearilfumarato di sodio, stearato di calcio, acido stearico, acido stearico, behenato di glicerile, acido esandioico, olio vegetale idrogenato, glicerina fumarato, o loro miscele.
- In una forma di realizzazione, il/i disintegrante/i viene/vengono scelto/i tra: croscarmellosio sodico, carbossimetilcellulosa sodica, amido glicolato sodico, cros повідone, o loro miscele.
- 15 In una forma di realizzazione, l'ulteriore diluente è la cellulosa microcristallina.
- In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende: l'1,43% (p/p) di pomalidomide, il 75,57% (p/p) di lattosio anidro, il 12,5% (p/p) di cellulosa microcristallina, il 10% (p/p) di ipromellosa e lo 0,5% (p/p) di stearato di magnesio.
- In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende: lo 0,36% (p/p) di pomalidomide, il 76,64% (p/p) di lattosio anidro, il 12,5% (p/p) di cellulosa microcristallina, il 10% (p/p) di ipromellosa e lo 0,5% (p/p) di stearato di magnesio.
- 20 In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende: l'1,43% (p/p) di pomalidomide, l'83,07% (p/p) di lattosio anidro, il 5% (p/p) di croscarmellosio sodico, il 10% (p/p) di ipromellosa e lo 0,5% (p/p) di stearato di magnesio.

In una forma di realizzazione, la pomalidomide ha una granulometria caratterizzata da un D50 variabile da 3 µm a 20 µm, preferibilmente variabile da 5 µm a 10 µm.

In una forma di realizzazione, il composto farmaceutico è una capsula, preferibilmente una capsula con involucro duro.

5 In una forma di realizzazione, la percentuale del composto farmaceutico non è superiore al 5% in peso del contenuto totale della capsula.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è utile nel trattamento del cancro, preferibilmente del mieloma multiplo.

10 In una forma di realizzazione, la presente descrizione riguarda una forma di dosaggio farmaceutica solida comprendente la composizione della presente descrizione in forma di capsula, preferibilmente una capsula con involucro duro.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica della presente descrizione comprende idrossipropilmetilcellulosa (ipromellosa).

15 In una forma di realizzazione, i composti farmaceutici della presente descrizione hanno profilo di stabilità, profilo di dissoluzione, profilo di rilascio immediato nonostante contengano lattosio anidro e ipromellosa, in particolare il loro profilo di dissoluzione nel punto temporale a 60 minuti.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Le seguenti figure forniscono forme di realizzazione preferite per illustrare la descrizione e non dovrebbero essere viste come limitanti l'ambito dell'invenzione.

20 La figura 1 mostra un diagramma di flusso per il processo di produzione delle composizioni farmaceutiche secondo la tabella 4.

La figura 2 mostra un diagramma di flusso per il processo di produzione delle composizioni farmaceutiche 2c e 2d.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

25 La presente descrizione riguarda nuove forme di dosaggio farmaceutiche di pomalidomide per uso terapeutico.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica della presente descrizione comprende idrossipropilmetilcellulosa (ipromellosa).

In una forma di realizzazione, la quantità di ipromellosa varia dal 6% al 25% (p/p), preferibilmente dal 7% al 23% (p/p), più preferibilmente dall'8% al 22% (p/p).

5 L'ipromellosa è ben nota nell'arte, e il suo uso come legante corrisponde solitamente alla % in peso totale di una composizione variabile dal 2% al 5%. Quando è presente in quantità superiori, dal 10% all'80% in peso di una composizione, è nota formare una matrice che porta al rilascio ritardato di sostanze attive. Nella presente descrizione, l'ipromellosa viene utilizzata in una quantità che dovrebbe contribuire a un rilascio più lento del farmaco, tuttavia essa agisce come componente fondamentale di composizioni a rilascio immediato di principi attivi poco solubili. Pur
10 comprendendo un principio attivo con bassa solubilità documentata, le composizioni descritte nella presente descrizione possiedono un profilo di rilascio immediato vantaggioso con dissoluzione di dosi elevate nel punto temporale a 60 minuti.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche della presente descrizione comprendono anche lattosio anidro come diluente.

15 In una forma di realizzazione, la quantità di diluente varia dal 40% al 93% (p/p), preferibilmente dal 50% al 92%, più preferibilmente dal 60% al 90% (p/p). Le composizioni ottenute sono stabili e senza alcun effetto avverso rilevabile (con riferimento alla loro stabilità o alla loro lavorazione industriale) attribuibile alla presenza di lattosio anidro.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende inoltre ulteriori eccipienti farmaceutici e, precisamente, almeno un ulteriore/i diluente/i, lubrificante/i e disintegrante/i. Nel contesto della presente descrizione, l'inclusione di ciascuno di questi eccipienti va intesa a comprendere un singolo composto oltre alle miscele di due o più
20 composti di quella classe.

In una forma di realizzazione, lo/gli ulteriore/i diluente/i farmaceuticamente accettabile/i secondo la presente descrizione include/ono cellulosa microcristallina, caolino, ossido di magnesio, solfato di calcio, acido citrico, acido tartarico, acido fumarico, copolimeri di vinil pirrolidone e acetato di vinile, copolimeri di polietilenglicole, e loro miscele.

25 In una forma di realizzazione, lo/gli ulteriore/i diluente/i costituisce/ono dal 5% al 20% (p/p), preferibilmente dal 10% al 20% (p/p) e più preferibilmente dal 10% al 15% (p/p).

In una forma di realizzazione, il diluente ulteriore preferito è la cellulosa microcristallina.

In una forma di realizzazione, il/i lubrificante/i farmaceuticamente accettabile/i secondo la presente descrizione comprende/ono stearato di magnesio, stearilfumarato di sodio, stearato di calcio, acido stearico, behenato di glicerile, acido esandioico, olio vegetale idrogenato, glicerina fumarato e loro miscele.

5 In una forma di realizzazione, la quantità di lubrificante/i varia dallo 0,2% al 2% (p/p), preferibilmente dallo 0,3% all'1% (p/p).

In una forma di realizzazione, il lubrificante preferito è lo stearato di sodio o di magnesio.

In una forma di realizzazione, il/i disintegrante/i farmaceuticamente accettabile secondo la presente descrizione comprende croscarmellosio, carbossimetilcellulosa sodica, amido glicolato sodico, crospovidone e loro miscele.

10 In una forma di realizzazione, la quantità di disintegrante/i varia dal 2% al 10% (p/p), preferibilmente dal 3% all'8% (p/p).

In una forma di realizzazione, il disintegrante è preferito il croscarmellosio sodico.

In una forma di realizzazione, la pomalidomide viene micronizzata prima della formulazione.

15 In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende pomalidomide con una granulometria caratterizzata da un D_{50} variabile da 3 μm a 20 μm , preferibilmente variabile da 5 μm a 10 μm .

In una forma di realizzazione, la forma di dosaggio orale della composizione farmaceutica è una capsula, preferibilmente una capsula con involucro duro.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche orali comprendono da 1 mg a 4 mg di pomalidomide.

20 In una forma di realizzazione, la percentuale del principio attivo farmaceutico (API) è preferibilmente non superiore al 5% in peso del contenuto della capsula.

In una forma di realizzazione, il procedimento per la produzione delle composizioni farmaceutiche orali comprendenti pomalidomide comprende i seguenti passaggi:

25 (a) calibrazione, miscelazione e mescolamento di sostanza farmaceutica, diluente/i, legante/i e, dove applicabile, disintegrante/i,

- (b) calibrazione del lubrificante e sua aggiunta alla miscela,
- (c) lubrificazione della miscela,
- (d) riempimento delle capsule con la miscela finale,
- (e) confezionamento.

5 In una forma di realizzazione, come esempio (esempio 1 - composizioni farmaceutiche), le tabelle da 1 a 4 mostrano le formulazioni delle composizioni farmaceutiche con pomalidomide descritte nella presente descrizione.

Tabella 1 - Dati qualitativi e quantitativi della composizione

Componente	Funzione	Composizione 1a		Composizione 1b	
		Quantità [mg]	%*	Quantità	%*
Pomalidomide	API	4,00	1,43	4,00	1,43
Lattosio anidro	Diluente	197,60	70,57	169,60	60,57
Cellulosa microcristallina	Diluente	35,00	12,50	35,00	12,50
Ipromellosa	Legante	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscarmellosio sodico	Disintegrante	14,00	5,00	14,00	5,00
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTALE		280,00	100,00	280,00	100,00
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale					

Tabella 2 - Dati qualitativi e quantitativi della composizione

Componente	Funzione	Composizione 2a		Composizione 2b		Composizione 2c		Composizione 2d	
		Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*
Pomalidomide	API	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43
Lattosio anidro	Diluente	211,06	75,57	183,60	65,57	232,60	83,07	204,60	73,07

Componente	Funzione	Composizione 2a		Composizione 2b		Composizione 2c		Composizione 2d	
		Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*
Cellulosa microcristallina	Diluente	35,00	12,50	35,00	12,50	-	-	-	-
Ipromellosa	Legante	28,00	10,00	56,00	20,00	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscarmellosio sodico	Disintegrante	-	-	-	-	14,00	5,00	14,00	5,00
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTALE		280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale									

Tabella 3 - Dati qualitativi e quantitativi della composizione

Componente	Funzione	Composizione 3a		Composizione 3b	
		Quantità [mg]	%*	Quantità	%*
Pomalidomide	API	4,00	1,43	4,00	1,43
Lattosio anidro	Diluente	246,60	88,07	218,60	78,07
Cellulosa microcristallina	Diluente	-	-	-	-
Ipromellosa	Legante	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscarmellosio sodico	Disintegrante	-	-	-	-
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTALE		280,00	100,00	280,00	100,00
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale					

Tabella 4 - Dati qualitativi e quantitativi della composizione

Componente	Funzione	Composizione 4a		Composizione 4b		Composizione 4c		Composizione 2a	
		Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*
Pomalidomide	API	1,00	0,36	2,00	0,71	3,00	1,07	4,00	1,43
Lattosio anidro	Diluente	214,60	76,64	213,60	76,29	212,60	75,93	211,60	75,57
Cellulosa microcristallina	Diluente	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50
Ipromellosa	Legante	28,00	10,00	28,00	10,00	28,00	10,00	28,00	10,00
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTALE		280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00	280,00	100,00
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale									

5 In una forma di realizzazione, secondo la tabella 4, la massa della miscela di polveri (280 mg) è uguale per le composizioni 4a, 4b, 4c e 2a. La composizione qualitativa è uguale per le composizioni da 1 mg, 2 mg, 3 mg e 4 mg. La percentuale di API varia dallo 0,1% al 3% in peso (p/p), preferibilmente varia dallo 0,2% al 2% in peso (p/p), più preferibilmente varia dallo 0,3% all'1,5% in peso (p/p).

In una forma di realizzazione, come esempio (esempio 2 - profili di dissoluzione), i profili di dissoluzione delle composizioni esemplificative vengono elencati nella tabella 5.

Tabella 5 - Profili di dissoluzione delle composizioni

Tempo (min)	Composizione 1a	Composizione 1b	Composizione 2a	Composizione 2b	Composizione 2c	Composizione 2d	Composizione 3a	Composizione 3b	Composizione 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

La tabella 5 descrive i profili di dissoluzione di composizione 1a, composizione 1b, composizione 2a, composizione 2b, composizione 2c, composizione 2d, composizione 3a, composizione 3b, composizione 4a esemplificative. Le composizioni esemplificative della presente descrizione hanno mostrato un profilo di rilascio immediato vantaggioso con dissoluzione di dosi elevate nel punto temporale a 60 minuti. Tutte le composizioni esemplificative comprendenti pomalidomide, lattosio anidro e ipromellosa hanno un profilo di rilascio immediato vantaggioso con dissoluzione di dosi elevate nel punto temporale a 60 minuti.

In una forma di realizzazione, come esempio (esempio 3 - formulazioni farmaceutiche comparative), le tabelle da 6 a 8 mostrano i dati di composizione delle formulazioni comparative. Queste formulazioni comparative vanno confrontate con le composizioni esemplificative della presente descrizione.

Tabella 6 - Composizioni comparative qualitative e quantitative

Componente	Funzione	Composizione 5a		Composizione 5b	
		Quantità [mg]	%*	Quantità	%*
Pomalidomide	API	4,00	1,43	4,00	1,43
Lattosio anidro	Diluente	218,60	78,07	246,60	88,07
Cellulosa microcristallina	Diluente	-	-	-	-
Idrossipropilcellulosa	Legante	56,00	20,00	-	-
Crospovidone	Legante	-	-	28,00	10,00
Croscarmellosio sodico	Disintegrante	-	-	-	-
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTALE		280,00	100,00	280,00	100,00
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale					

Tabella 7 - Composizioni comparative qualitative e quantitative

Componente	Funzione	Composizione 6a		Composizione 6b		Composizione 6c		Composizione 6d	
		Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*
Pomalidomide	API	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43	4,00	1,43
Lattosio anidro	Diluente	211,60	75,57	222,80	79,57	211,60	75,57	183,60	65,57
Cellulosa microcristallina	Diluente	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50	35,00	12,50
Idrossipropilcellulosa	Legante	28,00	10,00	-	-	-	-	-	-

Componente	Funzione	Composizione 6a		Composizione 6b		Composizione 6c		Composizione 6d	
		Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*
Crospovidone	Legante	-	-	16,80	6,00	28,00	10,00	56,00	20,00
Croscarmellosio sodico	Disintegrante	-	-	-	-	-	-	-	-
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50	1,40	0,50
TOTALE		280,0	100,0	280,00	100,0	280,00	100,0	280,00	100,0
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale									

Tabella 8 - Composizioni comparative qualitative e quantitative

Componente	Funzione	Composizione 7a		Composizione 7b	
		Quantità [mg]	%*	Quantità [mg]	%*
Pomalidomide	API	4,01	1,67	4,01	1,67
Lattosio anidro	Diluente	204,79	85,30	234,79	97,83
Cellulosa microcristallina	Diluente	30,00	12,50	-	-
Croscarmellosio sodico	Disintegrante	-	-	-	-
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,20	0,50	1,20	0,50
TOTALE		240,00	100,00	240,00	100,00
* Ciascun componente viene espresso come percentuale (p/p) della miscela totale					

In una forma di realizzazione, come esempio (esempio 4 - profili di dissoluzione delle composizioni comparative), i profili di dissoluzione delle composizioni comparative vengono elencati nella tabella 9.

Tabella 9 - Profili di dissoluzione delle composizioni comparative

Tempo (min)	Composizione comparativa 5a	Composizione comparativa 5b	Composizione comparativa 6a	Composizione comparativa 6b	Composizione comparativa 6c	Composizione comparativa 6d	Composizione comparativa 7a	Composizione comparativa 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

La tabella 9 descrive i profili di dissoluzione di composizione comparativa 5a, composizione comparativa 5b, composizione comparativa 6a, composizione comparativa 6b, composizione comparativa 6c, composizione comparativa 6d, composizione comparativa 7a e composizione comparativa 7b. In confronto alle composizioni esemplificative, le composizioni comparative non hanno un profilo di rilascio immediato vantaggioso con dissoluzione di dosi elevate nel punto temporale a 60 minuti.

In una forma di realizzazione, come esempio (esempio 5 - test di stabilità delle formulazioni), è stata analizzata la stabilità delle composizioni esemplificative.

La composizione 1a, la composizione 2a, la composizione 2c, la composizione 2d, la composizione 3b e la composizione 4a esemplificative sono state sottoposte a studi di stabilità a diverse condizioni standard. I risultati ottenuti vengono presentati nelle tabelle da 10 a 18.

Tabella 10 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 1a

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		3 mesi	
			30°C/UR 75 pallone aperto	40°C/UR 60 blister in OPA	30°/UR 75 blister in OPA	25°C/UR 60 blister in OPA
POMA-03	< 1,0%	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03
POMA 4- isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
Impurezza totale	< 5,0%	0,38	0,30	0,30	0,31	0,30
Saggio	95,0%- 105,0%	99,7	102,8	100,8	100,5	99,7

Tabella 11 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 2a

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		2 mesi			3 mesi		
			25°C/U R 60 pallone aperto	40°C/U R 75 pallone aperto	25°C/U R 60 pallone aperto	40°C/U R 75 pallone aperto	30°C/U R 75 blister in OPA	25°C/U R 60 blister in OPA	30°C/U R 75 blister in OPA	40°C/U R 75 blister in OPA
POMA-03	< 1,0%	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,10	0,09

Composto	Specifiche	T=	1 mese		2 mesi			3 mesi		
			25°C/U R 60 pallone aperto	40°C/U R 75 pallone aperto	25°C/U R 60 pallone aperto	40°C/U R 75 pallone aperto	30°C/U R 75 blister in OPA	25°C/U R 60 blister in OPA	30°C/U R 75 blister in OPA	40°C/U R 75 blister in OPA
Talidomide	< 1,0%	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03
POMA 4-isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,05	0,05	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05
Impurezza totale	< 5,0%	0,34	0,41	0,32	0,35	0,34	0,41	0,33	0,46	0,38
Saggio	95,0%- 105,0%	99,6	99,6	99,7	99,6	101,4	99,9	100,6	100,5	100,8

Tabella 12 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 2a (continua)

Composto	Specifiche	3 mesi			6 mesi					
		40°C/U R 75 blister in PVC	30°C/U R 75 blister in PVC	25°C/U R 60 blister in PVC	40°C/U R 75 blister in OPA	40°C/U R 75 blister in PVC	30°C/U R 75 blister in OPA	30°C/U R 75 blister in PVC	25°C/U R 60 blister in OPA	25°C/U R 60 blister in PVC
POMA-03	< 1,0%	0,08	0,09	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,03	0,04	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03
POMA 4-isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Impurezza totale	< 5,0%	0,34	0,38	0,30	0,29	0,29	0,29	0,30	0,29	0,29
Saggio	95,0%- 105,0%	100,20	99,0	98,7	98,8	97,0	99,1	99,1	99,2	98,5

Tabella 13 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 2c

Composto	Specifiche	T=0	1 mese	3 mesi		
			30°C/UR 75 pallone aperto	40°C/UR 75 blister in OPA	30°/UR 75 blister in OPA	25°C/UR 60 blister in OPA
POMA-03	< 1,0%	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
POMA 4- isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Impurezza totale	< 5,0%	0,38	0,37	0,31	0,31	0,31
Saggio	95,0%- 105,0%	99,4	100,2	99,6	100,8	99,9

Tabella 14 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 2d

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		2 mesi		
			40°C/UR 75 pallone aperto	25°C/UR 60 pallone aperto	40°C/UR 75 pallone aperto	25°/UR 60 pallone aperto	30°C/UR 75 blister in OPA
POMA-03	< 1,0%	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA 4- isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,04	0,04	0,05	0,04	0,25	0,04
Impurezza totale	< 5,0%	0,4	0,38	0,39	0,32	0,64	0,36
Saggio	95,0%- 105,0%	102,3	100,1	100,3	103,2	101,1	103,0

Tabella 15 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 2d (continua)

Composto	Specifiche	3 mesi					
		40°C/UR 75 blister in OPA	40°C/UR 75 blister in PVC	30°C/UR 75 blister in OPA	30°C/UR 75 blister in PVC	25°/UR 60 blister in OPA	25°C/UR 60 blister in PVC
POMA-03	< 1,0%	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02

Composto	Specifiche	3 mesi					
		40°C/UR 75 blister in OPA	40°C/UR 75 blister in PVC	30°C/UR 75 blister in OPA	30°C/UR 75 blister in PVC	25°/UR 60 blister in OPA	25°C/UR 60 blister in PVC
POMA 4- isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05
Impurezza totale	< 5,0%	0,33	0,39	0,45	0,30	0,33	0,32
Saggio	95-105	100,9	102,52	100,78	99,62	101,33	100,99

Tabella 16 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 3b

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		2 mesi		
			40°C/UR 75 pallone aperto	25°C/UR 60 pallone aperto	40°C/UR 75 pallone aperto	25°/UR 60 pallone aperto	30°C/UR 75 blister in OPA
POMA-03	< 1,0%	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
POMA 4- isomero	< 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

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		2 mesi		
			40°C/UR 75 pallone aperto	25°C/UR 60 pallone aperto	40°C/UR 75 pallone aperto	25°/UR 60 pallone aperto	30°C/UR 75 blister in OPA
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,05	0,04	0,06	0,04	0,24	0,7
Impurezza totale	< 5,0%	0,36	0,37	0,44	0,34	0,61	0,44
Saggio	95,0%- 105,0%	102,3	98,4	99,3	102,4	99,5	100,6

Tabella 17 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 3b (continua)

Composto	Specifiche	3 mesi					
		40°C/UR 75 blister in OPA	40°C/UR 75 blister in PVC	30°C/UR 75 blister in OPA	30°C/UR 75 blister in PVC	25°/UR 60 blister in OPA	25°C/UR 60 blister in PVC
POMA-03	< 1,0%	0,09	0,08	0,10	0,10	0,09	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,03	0,03	0,03	0,05	0,02	0,02
POMA 4- isomero	< 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
Impurezza S.L.U.	< 0,5%	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05

Composto	Specifiche	3 mesi					
		40°C/UR 75 blister in OPA	40°C/UR 75 blister in PVC	30°C/UR 75 blister in OPA	30°C/UR 75 blister in PVC	25°/UR 60 blister in OPA	25°C/UR 60 blister in PVC
Impurezza totale	< 5,0%	0,32	0,35	0,47	0,50	0,30	0,34
Saggio	95,0%- 105,0%	99,8	99,4	100,3	100,6	100,7	100,3

Tabella 18 - Risultati di stabilità di saggio e di composti correlati - composizione 4a

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		2 mesi			3 mesi			
			25°C /UR 60 pallone aperto	40°C/ UR 75 pallone aperto	25°C /UR 60 pallone aperto	40°C/ UR 75 pallone aperto	30°C/ UR 75 blister in OPA	25°C/ UR 60 blister in OPA	30°C/ UR 75 blister in OPA	40°C/ UR 75* blister in OPA	40°C/UR 75 blister in PVC/PCT FE
POMA-03	< 1,0%	0,09	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	0,09	0,10	0,09
Talidomide	< 1,0%	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
POMA 4-isomero	< 1,0%	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,05	0,03	0,03	0,03

Composto	Specifiche	T=0	1 mese		2 mesi			3 mesi			
			25°C /UR 60 pallone aperto	40°C/ UR 75 pallone aperto	25°C /UR 60 pallone aperto	40°C/ UR 75 pallone aperto	30°C/ UR 75 blister in OPA	25°C/ UR 60 blister in OPA	30°C/ UR 75 blister in OPA	40°C/ UR 75* blister in OPA	40°C/UR 75 blister in PVC/PCT FE
POMA-OH	< 1,0%	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06	0,04	0,05	0,05
Impurezza 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
Impurezza totale	< 5,0%	0,54	0,49	0,49	0,46	0,48	0,43	0,54	0,41	0,51	0,49
Saggio	95,0%-105,0%	102,9	102,2	101,7	102,2	103,4	103,3	103,0	103,4	103,6	102,2

I composti correlati controllati indicati nelle tabelle da 10 a 18 sono: POMA03 (nitropomalidomide) CAS 19171-18-7; talidomide CAS 50-35-1; POMA4-isomero CAS 191732-76-0; POMA-OH CAS 1547162-41-3, e impurezza S.L.U. si riferisce alla singola impurezza non nota più grande rilevata.

5 I risultati di saggio e di test dei composti correlati nelle tabelle da 10 a 18 mostrano che composizione 1a, composizione 2a, composizione 2c, composizione 2d, composizione 3b e composizione 4a esemplificative sono stabili nonostante vengano sottoposte a varie condizioni standard (condizioni accelerate e a lungo termine). Le composizioni

esemplificative comprendenti pomalidomide, lattosio anidro e ipromellosa sono stabili nonostante vengano sottoposte a varie condizioni standard (condizioni accelerate e a lungo termine).

In una forma di realizzazione, la formulazione secondo la descrizione soddisfa le specifiche per tutti i materiali di confezionamento che sono stati studiati, in particolare i blister in OPA.

5 In una forma di realizzazione, come esempio (esempio 6 - test di dissoluzione in vitro di lotti per la stabilità), vengono mostrati i profili di dissoluzione di diverse composizioni esemplificative.

La composizione 2c, la composizione 2d, la composizione 3b e la composizione 4a sono state analizzate dopo aver sottoposto le composizioni esemplificative a studi di stabilità. I risultati ottenuti vengono mostrati nelle tabelle da 19 a 22.

10

Tabella 19 - Dati di dissoluzione in vitro di lotti per la stabilità - composizione 2c

Tempo (min)	T=0	25°C/UR 60%			30°C/UR 75%		
		2 mesi blister in OPA	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	1 mese pallone aperto	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA
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

Tabella 20 - Dati di dissoluzione in vitro di lotti per la stabilità - composizione 2d

Tempo (min)	T=0	25°C/UR 60%			30°C/UR 75%		
		1 mese pallone aperto	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	1 mese blister in OPA	2 mesi blister in OPA	3 mesi blister in OPA
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

Tabella 21 - Dati di dissoluzione in vitro di lotti per la stabilità - composizione 3b

Tempo (min)	T=0	25°C/UR 60%			30°C/UR 75%		
		1 mese pallone aperto	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	1 mese blister in OPA	2 mesi blister in OPA	3 mesi blister in OPA
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

Tempo (min)	T=0	25°C/UR 60%			30°C/UR 75%		
		1 mese pallone aperto	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	1 mese blister in OPA	2 mesi blister in OPA	3 mesi blister in OPA
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

Tabella 22 - Dati di dissoluzione in vitro di lotti per la stabilità - composizione 4a

Tempo (min)	T=0	25°C/UR 60%					25°C/UR 60%					
		1 mese pallone aperto	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	5 mesi blister in OPA	6 mesi blister in OPA	1 mese blister in OPA	2 mesi blister in OPA	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	5 mesi blister in OPA	6 mesi blister in OPA
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

Tempo (min)	T=0	25°C/UR 60%					25°C/UR 60%					
		1 mese pallone aperto	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	5 mesi blister in OPA	6 mesi blister in OPA	1 mese blister in OPA	2 mesi blister in OPA	3 mesi blister in OPA	4 mesi blister in OPA	5 mesi blister in OPA	6 mesi blister in OPA
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

I profili di dissoluzione descritti nelle tabelle da 19 a 22 mostrano che le composizioni esemplificative hanno mantenuto il loro profilo di rilascio immediato vantaggioso con dissoluzione di dosi elevate nel punto temporale a 60 minuti anche dopo essere state sottoposte a condizioni di stabilità (condizioni accelerate e a lungo termine).

5 In una forma di realizzazione, i dati di dissoluzione in vitro (tabella 5, tabella 9 e tabelle da 19 a 22) sono stati ottenuti secondo le condizioni esposte nella tabella 23.

Tabella 23 - condizioni di dissoluzione in vitro

Procedimento	USP opp. II - procedimento 2 (zavorra a spirale e pale)
Mezzo	HCl 0,1N
Volume	900 ml
Temperatura	37,0°C ± 0,5°C
Velocità di agitazione	50 giri/min

Il termine “comprendente”, tutte le volte che viene utilizzato in questo documento, è inteso a indicare la presenza di caratteristiche, numeri interi, passaggi, componenti specificati, ma non a precludere la presenza o l’aggiunta di uno o più altri caratteristiche, numeri interi, passaggi, componenti o loro gruppi.

10 Coloro che hanno abilità ordinaria nell’arte comprenderanno che, se non indicato diversamente qui, la particolare sequenza dei passaggi descritti è solo esemplificativa e può essere modificata senza allontanarsi dalla descrizione. Così,

se non specificato diversamente, i passaggi descritti sono quindi non in ordine, il che significa che, quando possibile, i passaggi possono essere eseguiti in qualsiasi ordine opportuno o desiderabile.

La descrizione non dovrebbe essere vista in alcun modo come ristretta alle forme di realizzazione descritte, e una persona con abilità ordinaria nell'arte prevedrà molte possibilità per modificarla. Le suddette forme di realizzazione sono combinabili.

5

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica a rilascio immediato comprendente dallo 0,10% al 3,00% (p/p) di pomalidomide;
dal 40,00% al 93,00% (p/p) di lattosio anidro come diluente;
5 dal 6,00% al 25,00% (p/p) di ipromellosa come legante.
2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità di pomalidomide è dallo 0,2% al 2% (p/p), preferibilmente dallo 0,3% all'1,5% (p/p).
3. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la quantità di lattosio anidro varia dal 50% al 90% (p/p).
- 10 4. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la quantità di ipromellosa varia dall'8% al 22% (p/p).
5. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente inoltre dallo 0,2% al 2% (p/p) di lubrificante.
- 15 6. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 5 in cui il lubrificante viene scelto tra: stearato di magnesio, stearilfumarato di sodio, stearato di calcio, acido stearico, behenato di glicerile, acido esandioico, olio vegetale idrogenato, glicerina fumarato, o loro miscele.
7. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente inoltre uno o più eccipienti scelti tra
dal 2% al 10% (p/p) di un disintegrante e/o;
20 dal 5% al 20% (p/p), preferibilmente dal 10% al 20% (p/p), più preferibilmente dal 10% al 15% (p/p) di almeno un ulteriore diluente.
8. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione precedente in cui il disintegrante viene scelto tra: croscarmellosio sodico, carbossimetilcellulosa sodica, amido glicolato sodico, crospovidone, o loro miscele.
9. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 7-8 precedenti in cui l'ulteriore diluente
25 è la cellulosa microcristallina.

10. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente:
l'1,43% (p/p) di pomalidomide;
il 75,57% (p/p) di lattosio anidro;
il 12,50% (p/p) di cellulosa microcristallina;
5 il 10,00% (p/p) di ipromellosa;
il 0,50% (p/p) di stearato di magnesio.
11. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 precedenti comprendente:
il 0,36% (p/p) di pomalidomide;
il 76,64% (p/p) di lattosio anidro;
10 il 12,50% (p/p) di cellulosa microcristallina;
il 10,00% (p/p) di ipromellosa;
il 0,50% (p/p) di stearato di magnesio.
12. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 precedenti comprendente:
l'1,43% (p/p) di pomalidomide;
15 l'83,07% (p/p) di lattosio anidro;
il 5,00% (p/p) di croscarmellosio sodico;
il 10,00% (p/p) di ipromellosa;
il 0,50% (p/p) di stearato di magnesio.
13. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la pomalidomide ha una
20 granulometria caratterizzata da un D50 variabile da 3 μm a 20 μm , preferibilmente variabile da 5 μm a 10 μm .
14. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la composizione è una capsula, preferibilmente una capsula con involucro duro.
15. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente da 1 mg a 4 mg di pomalidomide.

16. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la percentuale del composto farmaceutico non è superiore al 5,00% in peso del contenuto totale della capsula.

17. La composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per uso nel trattamento del cancro, preferibilmente del mieloma multiplo.

5

Il sottoscritto dichiara che la presente
traduzione è conforme al testo originale.



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

10

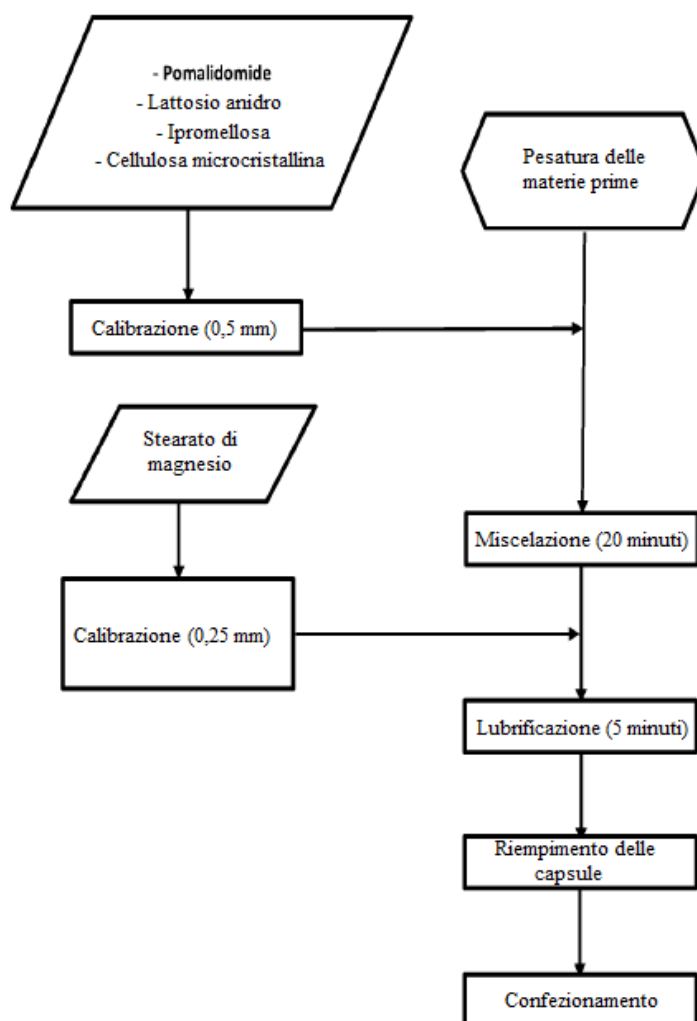


Figura 1

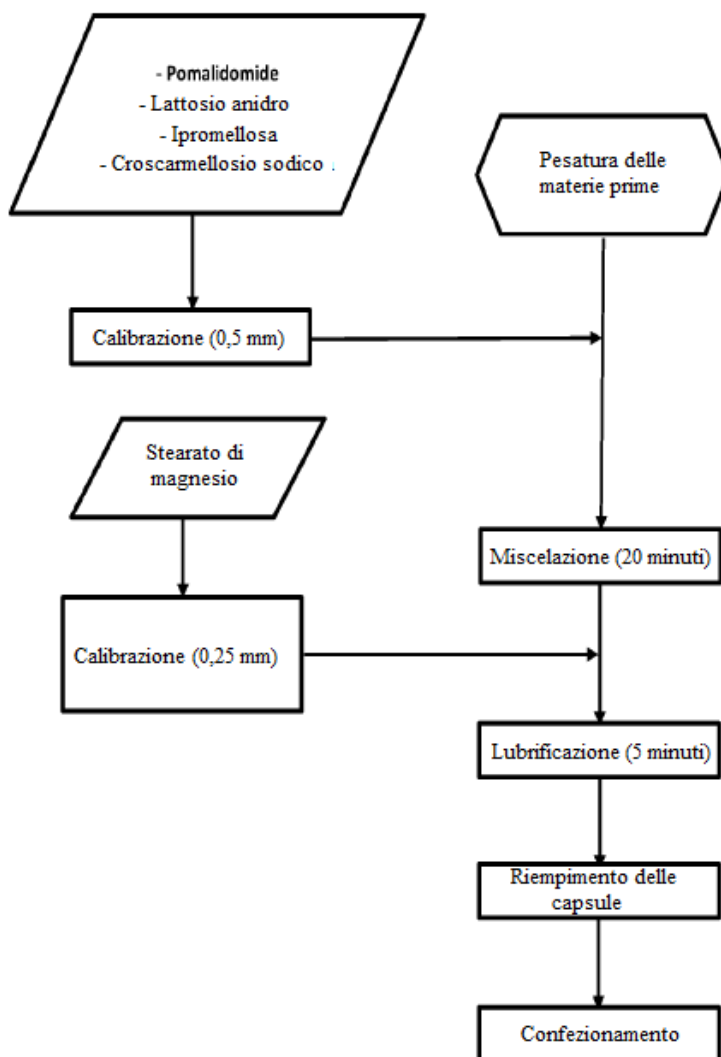


Figura 2