

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690793** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.08.31

(22) Дата подачи заявки
2014.10.16

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ МИТОМИЦИН С

(31) 13189775.3

(32) 2013.10.22

(33) EP

(86) PCT/EP2014/072201

(87) WO 2015/059023 2015.04.30

(71) Заявитель:

**МЕДАК ГЕЗЕЛЬШАФТ
ФЮР КЛИНИШЕ
ШПЕЦИАЛЬПРЕПАРАТЕ МБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Шульдт-Либ Зонья, Биаллек
Себастьян, Гуде Инго, Реберг Михаэла
(DE)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н.
(RU)**

(57) Изобретение относится к способу получения лиофилизированных композиций митомицина С, которые характеризуются превосходной стабильностью и могут быть быстро разведены до растворов.

A1

201690793

201690793

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ МИТОМИЦИН С

Описание изобретения

Изобретение относится к способу получения лиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей митомицин С, характеризующейся высокой стабильностью и чистотой, и которая может быть быстро растворена с образованием готовых к применению растворов.

Митомицин С, химическое название (1aS, 8S, 8aR, 8bS)-6-амино-8-[[[(аминокарбонил)окси]метил]-1,1a,2,8,8a,8b-гексагидро-8a-метокси-5-метил-азирино[2',3':3,4]пирроло[1,2-а]индол-4,7-дион или 6-амино-8a-метокси-5-метил-4,7-диоксо-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-октагидроазарино[2',3':3,4]пирроло[1,2-а]индол-8-илметил карбамат, впервые был выделен из *Streptomyces caespitosus* в 1958 году (см. Wakaki et al, Antibiotics and Chemotherapy, 8, 228, 1958, и GB 830874). Он обладает превосходным противораковым действием и может использоваться в особенности для лечения опухолей мочевого пузыря, рака желудка, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака молочной железы, гепатоклеточной карциномы, рака шейки матки, рака пищевода, карциномы области головы и шеи, хронического миелолейкоза и остеосаркомы. Он используется в форме водных растворов для инъекции или инфузии или растворов для интравезикального применения.

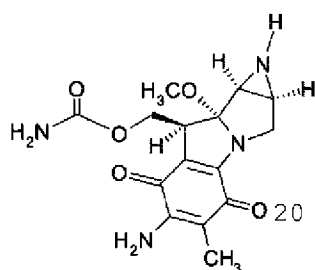
В US 5216011 описаны растворы митомицина С, которые могут вводиться, например путем инъекции. Эти растворы предназначены для того, чтобы избежать сложностей при приготовлении лиофилизированных препаратов. Растворы в качестве растворителя содержат от 40 до 100 об.% пропиленгликоля и от 0 до 60 об.% воды.

Кроме того, в соответствии с DE 19957371 известен водный раствор митомицина С, который содержит буфер, и имеет pH в диапазоне от 6,0 до 9,0. Дополнительно раствор характеризуется специфическим соотношением концентрации митомицина С с ионной силой буфера. Тем не менее, срок годности приготовленных растворов митомицина является не достаточным, поскольку содержание активного ингредиента значительно снижается во время хранения. По этой причине митомицин С получают в форме лиофилизатов или

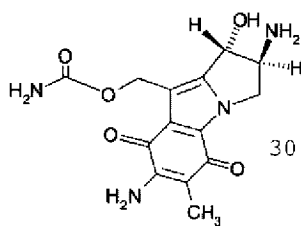
безводных порошков, и эти лекарственные формы должны быть разведены непосредственно перед введением при помощи стерильного разбавителя с получением растворов для применения. Лиофилизаты имеются в продаже, например, под маркой "Mitem". В продаже имеется безводный порошок, например, в смеси с NaCl, например, под маркой "Mito-medac".

Тем не менее, имеющиеся в продаже лиофилизаты обладают недостатком, заключающемся в том, что они обладают относительно коротким сроком годности, составляющим максимально два года. Это является следствием высокой нестабильности митомицина С, который легко деградирует в растворе для лиофилизации с образованием продуктов деградации. Основные продукты деградации представляют собой альбомитомицин С, D1 и D2, структурные формулы которых представлены вместе с формулой митомицина С ниже.

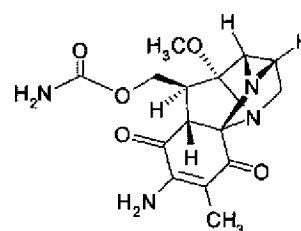
Митомицин С



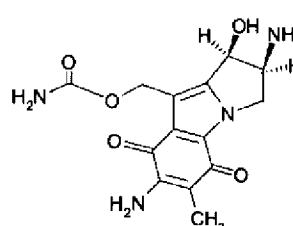
D1



Альбомитомицин С



D2



Хотя безводный порошок митомицина С обладает более длительным сроком годности, составляющим приблизительно четыре года, он обладает недостатком, заключающимся в образовании пыли при его производстве, что приводит в результате к загрязнению, угрожающему здоровью персонала, и загрязнению производственного оборудования. Длительный период времени, необходимый для полного растворения этого безводного порошка, также

является неудовлетворительным.

В известных лиофилизатах и безводных порошках для растворения с получением растворов обычно содержится 20 мг митомицина для получения конечных концентраций 1 мг/мл митомицин С, например, на 20 мл воды или изотонического физиологического раствора (0,9% масс.%). Известны также меньшие концентрации после растворения до 0,2 и 0,15 мг/мл для офтальмологических применений. Тем не менее, более высокая окончательная концентрация в воде не возможна вследствие плохой растворимости известных продуктов, для которых приводимая в литературе концентрация насыщения в растворе составляет 0,5-1,0 мг/мл.

Таким образом, целью изобретения является избежать недостатков известных лиофилизатов и безводных порошков, и в частности, обеспечить способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции митомицина С, причем способ не приводит к значительному снижению содержания активного ингредиента, и приводит к получению композиции, обладающей высокой стабильностью и чистотой, и, таким образом, проявляющей лишь незначительную деградацию лекарственного средства даже после продолжительного хранения. Дополнительно, получаемая фармацевтическая композиция должна быть быстро и полностью восстанавливаемая с образованием растворов, готовых к применению, которые могут иметь высокую концентрацию активного ингредиента. Указанная цель достигается при помощи способа по п.п. 1-14. Изобретение также представляет собой лиофилизированную фармацевтическую композицию по п.п. 15-19 и раствор, содержащий митомицин С, по п. 20 и п. 21

Заявленный способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей митомицин С, отличается тем, что раствор митомицина С является лиофилизированным, причем раствор содержит по меньшей мере один органический растворитель.

Раствор, подлежащий лиофилизации согласно способу, также обозначен ниже как "раствор для лиофилизации".

Органический растворитель, используемый в заявленном способе, в частности, выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, *n*-пропанола, *n*-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, 1-пентанола, хлорбутанола,

уксусной кислоты, ацетона, диметилкарбоната, ацетонитрила, дихлорметана, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата, тетрахлорметана, диметилсульфоксида, *N,N*-диметилацетамида, гексафторацетона, диметилсульфона и циклогексана. Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, этанола, изопропанола, ацетона, диметилсульфоксида и *N,N*-диметилацетамида. Органический растворитель особенно предпочтительно представляет собой *трет*-бутанол. В одном из воплощений органический растворитель представляет собой единственный растворитель в растворе. При использовании органических растворителей, которые являются твердыми при комнатной температуре, митомицин С обычно растворяют в предварительно расплавленных органических растворителях.

В еще одном предпочтительном воплощении раствор, используемый в способе по изобретению, также содержит воду.

Растворение митомицина С в по меньшей мере одном органическом растворителе, предпочтительно в смеси с водой, неожиданно приводит к раствору для лиофилизации, обладающему физической и химической стабильностью при комнатной температуре до 48 ч и при 5°C даже до 9 суток. Таким образом, содержание примесей остается неожиданно низким в этом растворе и, таким образом, чистота раствора является очень высокой. Вследствие высокой стабильности и высокой чистоты раствора при помощи способа по изобретению могут быть приготовлены очень чистые лиофилизированные композиции митомицина С.

Лиофилизация этого раствора неожиданно по существу не приводит к увеличению содержания примесей, таким образом, что даже полученная лиофилизированная композиция обладает высокой чистотой. Композиция также неожиданно демонстрирует очень высокую стабильность, и она имеет высокое содержание активного ингредиента и лишь небольшие количества нежелательных продуктов деградации даже после хранения в течение нескольких месяцев.

Также полученная при помощи способа по изобретению композиция, далее названная "лиофилизатом", обладает неожиданно высокой растворимостью в обычных растворителях, используемых для растворения, и

позволяет получить готовые к применению растворы, содержащие митомицин С в концентрации более 1 мг/мл. Таким образом, при использовании описанной композиции могут быть получены готовые к применению растворы с особенно высокой концентрацией активного ингредиента.

Раствор, используемый в способе по изобретению, предпочтительно содержит смесь этанола и воды, смесь изопропанола и воды, смесь ацетона и воды, смесь диметилсульфоксида и воды или смесь диметилсульфоксида и диметилацетамида. Раствор в частности предпочтительно содержит смесь *трет*-бутанола и воды.

Используемая смесь этанола и воды в частности содержит по меньшей мере 1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 5 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 масс.% этанола.

Используемая смесь изопропанола и воды содержит предпочтительно по меньшей мере 1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 5 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 масс.% изопропанола.

Используемая смесь ацетона и воды в частности содержит по меньшей мере 1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 5 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 масс.% ацетона.

Используемая смесь диметилсульфоксида и воды в частности содержит по меньшей мере 1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 30 масс.%, в частности предпочтительно по меньшей мере 50 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80 масс.% диметилсульфоксида.

Используемая смесь диметилсульфоксида и диметилацетамида в частности содержит по меньшей мере 5 масс.%, и предпочтительно по меньшей мере 50 масс.% диметилсульфоксида.

В способе по изобретению особенно предпочтительно используемый раствор содержит смесь *трет*-бутанола и воды. Данная смесь *трет*-бутанола и воды в частности содержит по меньшей мере 1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 5 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 масс.% и более предпочтительно по меньшей мере 15 масс.% *трет*-бутанола.

В особенно предпочтительном воплощении используемая смесь *трет*-бутанола и воды содержит от 80 до 99 масс.%, более предпочтительно от 84 до 95 масс.%, предпочтительно от 88 до 92 масс.% и наиболее предпочтительно от приблизительно 89 масс.% *трет*-бутанола. В альтернативном особенно предпочтительном воплощении используемая смесь *трет*-бутанола и воды содержит от 10 до 30 масс.%, в частности от 15 до 25 масс.%, предпочтительно от 18 до 22% и наиболее предпочтительно приблизительно 20 масс.% *трет*-бутанола.

Раствор для лиофилизации, используемом согласно изобретению, обычно содержит митомицин С в концентрации от 0,1 до 500 мг/г, в частности от 0,5 до 10,0 мг/г, предпочтительно от 0,8 до 6,0 мг/г и в частности предпочтительно от 1,0 до 4,0 мг/г.

Предпочтительно, чтобы раствор также содержал по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из мочевины, полиэтиленгликоля и манннита. При помощи этих вспомогательных веществ могут быть получены лиофилизаты, которые обладают, в частности, высокой растворимостью в растворителях, используемых для растворения. Применение этих вспомогательных веществ, инертных для активного вещества, приводит к получению лиофилизата, который, вследствие своих особенных свойств, защищает активный ингредиент от дестабилизирующего влияния и, таким образом, защищает активный ингредиент в своей чистой форме.

В предпочтительном воплощении способа по изобретению раствор содержит мочевины в концентрации от 1 до 200 мг/г, в частности от 5 до 100 мг/г и предпочтительно от 10 до 60 мг/г.

Полиэтиленгликоль, в частности, обладает средней молекулярной массой (среднечисловой) от 1000 до 8000 и предпочтительно от 2000 до 8000. В частности, предпочтительно, в качестве полиэтиленгликоля используют ПЭГ 4000, имеющий среднюю молекулярную массу (среднечисловую) приблизительно 4000.

В предпочтительном воплощении способа по изобретению раствор содержит полиэтиленгликоль в концентрации от 1 до 200 мг/г, в частности от 5 до 100 мг/г и предпочтительно от 10 до 60 мг/г.

В предпочтительном воплощении способа по изобретению раствор

содержит маннит в концентрации от 1 до 200 мг/г, в частности, от 5 до 100 мг/г и предпочтительно от 10 до 60 мг/г. Раствор дополнительно также может содержать другие обычные вспомогательные вещества, такие как другие сахарные спирты, такие как изомальт, лактит, сорбит, лактит, сорбит, ксилит, треит, эритрит или арабит, сахар, например сахарозу, глюкозу, фруктозу, мальтозу, рамнозу, лактозу или трегалозу, аминокислоты, такие как L-фенилаланин, L-триптофан, L-пролин, L-гистидин, L-глицин или L-аргинин, полимеры, например, поливинилпирролидоны, поливинилацетаты, производные крахмала, такие как циклодекстрины, декстроза, амилопектины, амилозы, полисахариды, такие как альгинаты, пектины, целлюлозы, агенты для корректирования изотоничности, такие как хлорид натрия, хлорид кальция, ацетат натрия, натрия фосфат двузамещённый дигидрат, и/или агенты для корректирования pH, например, содержащие трометамин, обычно в концентрациях от 1 до 200, особенно от 5 до 100 и предпочтительно от 10 до 60 мг/г.

Лиофилизацию раствора для лиофилизации обычно осуществляют с использованием способов и аппаратов для лиофилизации, обычно используемых для фармацевтических задач. Как правило, раствором заполняют подходящий сосуд, и сосуд помещают в обычный аппарат для лиофилизации с охлаждаемыми и нагреваемыми полками, на которых раствор может быть доведен до различных температур в процессе лиофилизации. Для сушки раствор обычно замораживают и подвергают пониженному атмосферному давлению. Как результат, происходит сублимация растворителя из замороженного раствора в высокой степени, который, например, осаждается в соответствующих более прохладных зонах лиофильной сушилки, предназначенных для этого. Далее, как правило, следует вторая сушка при более высоких температурах. После завершения лиофилизации как правило полученный лиофилизат доводят до комнатной температуры и производят закупоривание используемого сосуда в стерильных условиях. Подходящая программа для лиофилизации может включать загрузку в сосуд при комнатной температуре, замораживание при от -50°C до -35°C при нормальном давлении с последующим понижением атмосферного давления и последующим увеличением температуры до от 25 до 95°C для проведения сушки.

Ллиофилизированная композиция, полученная при помощи способа в соответствии с изобретением, очевидно также обладает особенной и предпочтительной структурой, поскольку достаточно только очень короткого периода, составляющего менее 60 секунд, в частности менее 30 секунд и предпочтительно от 4 до 20 секунд для полного растворения с получением раствора, готового к применению. Это представляет собой важное преимущество, поскольку практикующий врач может готовить свежие рабочие растворы непосредственно перед предполагаемым введением пациенту, без необходимости длительного ожидания для полного растворения. Аналогично, указанное короткое время растворения уменьшает риск вызвать нежелательные реакции деградации активного ингредиента.

Для растворения композиции обычно используют изотонический физиологический раствор или воду для инъекций. Также возможны другие фармацевтически приемлемые растворы, которые можно использовать для растворения, такие как лактатные растворы Рингера или фосфатный буфер.

Вследствие предпочтительных описанных свойств изобретение также относится к ллиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей митомицин С, причем композицию получают при помощи способа по изобретению.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранный из группы, состоящей из мочевины, полиэтиленгликоля и маннита. Такая композиция требуется для растворения меньших количеств растворяемого лекарственного средства и, таким образом, при помощи нее получают готовый для применения раствор с особенно высокой концентрацией митомицина С.

Композиция содержит мочевины в концентрации от 0,2 до 1, в частности от 0,5 до 0,99, предпочтительно от 0,8 до 0,95 и, в частности, предпочтительно от 0,93 до 0,94 г на грамм композиции.

Композиция содержит полиэтиленгликоль в концентрации от 0,2 до 1, в частности от 0,5 до 0,99, предпочтительно от 0,8 до 0,95 и, в частности, предпочтительно от 0,93 до 0,94 г на грамм композиции.

Композиция включает маннит обычно в концентрации от 0,2 до 1, в частности от 0,5 до 0,99, предпочтительно от 0,8 до 0,95 и, в частности,

предпочтительно от 0,93 до 0,94 г на грамм композиции.

Композиция по изобретению содержит примеси D1, D2 и альбомитомин С в общем количестве, в частности, менее 2,0%, предпочтительно менее 1,5%, в частности, предпочтительно менее 1,0%, более предпочтительно менее 0,8 % и наиболее предпочтительно менее 0,6%, где количество этих примесей определяют в соответствии со способом оценки примесей в соответствии с Ph Eur 8.0 Mitomycin monograph 01/2008: 1655. На этот способ определения ссылаются в примерах как на способ 4.

Вследствие указанных выше предпочтительных свойств изобретение также относится к раствору для лиофилизации, содержащему митомин С, причем по меньшей мере один органический растворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, *н*-пропанола, *н*-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, 1-пентанола, хлорбутанола, уксусной кислоты, ацетона, диметилкарбоната, ацетонитрила, дихлорметана, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата, тетрахлорметана, диметилсульфоксида, диметилацетамида, гексафторацетона, диметилсульфона и циклогексана.

Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, этанола, изопропанола, ацетона, диметилсульфоксида и *N,N*-диметилацетамида, и более предпочтительно выбранный органический растворитель представляет собой *трет*-бутанол.

Указанные в приведенном выше описании способа предпочтительные воплощения раскрытого раствора также предпочтительны для раствора по изобретению.

Раствор по изобретению характеризуется как уже описанный, в частности, тем фактом, что активный ингредиент в нем является очень стабильным и практически не образует примесей. Изобретение более подробно раскрывается ниже со ссылкой на примеры.

Примеры

Пример 1 - растворимость и стабильность митомина С в различных растворителях

Растворимость и стабильность митомина С исследовали в различных растворителях и смесях растворителей, представленных в таблице 1.

Таблица 1 “Используемые растворители/смеси”

№		Сорастворители, масс. %	Вода масс. %	Концентрация митомидинаС [мг/г]	Концентрация маннита [мг/г]
1	Вода	-	100	2,0	4,0
2	<i>трет</i> -Бутанол	32,6	67,4	2,1	4,1
3	Этанол	16, 4	83,6	2,2	4,4
4	Изопропанол	16,2	83,8	2,2	4,3
5	Ацетон	7,1	92,9	2,0	4,1

Для этого с использованием каждой из указанных смесей готовили растворы, содержащие от 2,0 до 2,2 мг/г митомидина С и от 4,0 до 4,4 мг/г маннита.

После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч без света полученные смеси оценивали на наличие частиц при облучении линейно-поляризованным светом. Результат визуального наблюдения представлен в таблице 2.

Таблица 2. “Визуальное наблюдение”

№	Растворитель/Смесь, масс. %	Описание смеси
1	Вода 100%	Темно-синяя суспензия, не полное растворение
2	<i>трет</i> -Бутанол 32,6%	Темно-синий прозрачный раствор, полное растворение
3	Этанол 16,4%	Темно-синий прозрачный раствор, полное растворение
4	Изопропанол 16,2%	Темно-синий прозрачный раствор, полное растворение
5	Ацетон 7,1%	Темно-синий прозрачный раствор, полное растворение

Затем определяли содержание митомицина С и примесей в получающихся в результате смесях после 24 часов хранения при комнатной температуре. Соответствующие результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 "Содержание митомицина С и примесей после 24 часов хранения при комнатной температуре"

№	Смесь растворителей, масс. %	Содержание митомицина С, [%]*	Общее содержание примесей (D1, D2 и альбомитомицина С), [%]**
2	<i>трет</i> -Бутанол 32,6%	98,04	1,96
3	Этанол 16,4%	94,74	5,26
4	Изопропанол 16,2%	95,69	4,30
5	Ацетон 7,1%	93,99	6,01

* Определено при помощи способа 1 (см. таблицу 5)

** Определено при помощи способа 2 (см. таблицу 5)

Результаты, приведенные в Таблице 3, демонстрируют, что митомицин С в используемом для лиофилизации растворе по изобретению в смеси *трет*-бутанола и воды обладает особенно высокой стабильностью.

Далее, смеси, полученные после 24 часов хранения без света при (а) комнатной температуре и (б) при 2-8°C, вновь проверяли при облучении линейно-поляризованным светом на наличие видимых частиц. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 "Визуальный осмотр после 24 ч хранения"

№	Растворитель/Смесь растворителей, масс. %	Хранение при комнатной температуре	Хранение при 2-8°C
1	Вода 100%	Темно-синяя суспензия; диспергированные частицы	Темно-синяя суспензия
2	<i>трет</i> -Бутанол 32,6%	Темно-синий	Темно-синий прозрачный

		прозрачный раствор	раствор
3	Этанол 16,4%	Темно-синий прозрачный раствор; игольчатые частицы	Темно-синий прозрачный раствор; игольчатые частицы
4	Изопропанол 16,1%	Темно-синий прозрачный раствор;	Темно-синий прозрачный раствор; игольчатые частицы
5	Ацетон 7,1%	Темно-синий прозрачный раствор; игольчатые частицы	Темно-синий прозрачный раствор; игольчатые частицы

С используемыми по изобретению смесями растворителей получались существенно более стабильные растворы, чем с водой. С использованием смеси 32,6 масс.% *трет*-бутанола и 67,4 масс.% воды получающийся раствор, как оказалось, был наиболее стабилен, поскольку даже через 24 ч никакие частицы не обнаруживались визуально ни при комнатной температуре, ни при 2-8°C. Кроме того, содержание митомицина С было выше всего в смеси *трет*-бутанола и воды после 24 ч хранения при комнатной температуре и содержание примесей было меньше всего.

Определение митомицина С и примесей при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

Каждый из образцов разводили *N,N*-диметилацетамидом до 0,5 мг митомицина С/мл. Референсный раствор содержал 0,5 мг митомицина С /мл в *N,N*-диметилацетамиде.

Таблица 5 "Условия жидкостной хроматографии высокого давления"

	Способ 1	Способ 2
Обнаружение:	УФ при 365 нм	УФ при 254 нм
Подвижная фаза:	Буфер/Метанол 62,5/37,5, об./об. Буфер: 0,025% Уксусная кислота в	Буфер/Метанол 75/25, об./об. Буфер: 0,025% Уксусная кислота в 0,02 М ацетате аммония

	0,02 М ацетате аммония	
Скорость потока:	1,4 мл/мин	2,6 мл/мин

Колонка: YMC-Pack phenyl 4,6 мм x 300 мм, 10 мкм

Температура: 25°C

Инжектируемый объем: 10 мкл.

Пример 2 - Растворимость и стабильность митомицина С в диметилсульфоксиде и смеси диметилсульфоксида и N,N-диметилацетамида

Исследовали растворимость и стабильность митомицина С в растворителях, представленных в таблице 6, а именно, в диметилсульфоксиде (ДМСО) и смеси диметилсульфоксида (ДМСО) и N,N-диметилацетамида (ДМАА).

Таблица 6 "ДМСО или ДМСО/ДМАА в качестве растворителя/смеси"

№	Диметилсульфоксид масс. %	N,N-Диметилацетамид масс. %
6	5,7	94,3
7	100	

Для этого готовили растворы с использованием каждого из этих растворителей, при этом №6 (ДМСО/ДМАА) содержал 0,53 мг/г митомицина С и 8,0 мг/г мочевины, и №7 (ДМСО) содержал 1,82 мг/г митомицина С и 27,3 мг/г мочевины. Растворы хранили при комнатной температуре и без света в течение периода до 71,5 часов.

Таблица 7а "Содержание митомицина в смеси ДМСО/ДМАА"

	Содержание митомицина [%]					
ДМСО/ДМАА, масс. %	t=0	t=6,5 ч	t=14,5 ч	t=21 ч	t=42 ч	t=71,5 ч
5,7/94,3 ¹	100	99,93	99,62	98,84	99,11	98,58

¹Содержание определяли в соответствии со способом 3

Таблица 7b "Чистота митомицина в ДМСО"

	Чистота митомицина [%]					
ДМСО, масс. %	t=0	t=4 ч	t=6,5 ч	t=13 ч	t=20 ч	t=26,5 ч
100 ²	100	99,31	99,32	99,19	99,36	99,32

²Чистоту определяли при помощи способа 4;

Чистоту определяют как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ (жидкостной хроматографии высокого давления)

Оказалось, что в обоих растворителях митомицин С является очень стабильным. Использование только одного ДМСО привело в результате, в частности, к небольшой потере относительно исходного содержания митомицина С со 100% до 99,32% в течение периода, составляющего 26,5 часов.

Количество митомицина С и, таким образом, стабильность получающихся в результате растворов проверяли при помощи способов 3 и 4. Способ 3 соответствует способу определения содержания в соответствии с монографией Ph Eur 8.0 Mitomycin monograph 01/2008: 1655. Способ 4 соответствует способу определения примесей в соответствии с Ph Eur 8.0 Mitomycin monograph 01/2008: 1655.

Пример 3 - Растворимость и стабильность митомицина С в различных смесях *трет*-бутанола/воды

Исследовали растворимость и стабильность митомицина С в различных указанных в таблице 8 смесях *трет*-бутанола и воды.

С этой целью с использованием смесей готовили каждый из этих растворов, в которых концентрация митомицина С составляла 2,1 мг/г для смеси № 8, 2,2 мг/г для смеси № 9 и 2,4 мг/г для смеси № 10.

Эти растворы хранили в течение 16 ч, защищенными от света (а) при комнатной температуре и (б) при 2-8°C, и затем вновь анализировали на наличие видимых частиц путем облучения линейно-поляризованным светом. Полученные результаты также представлены в таблице 8.

Таблица 8 "Визуальный осмотр после хранения в течение 16 ч"

№	Смесь растворителей, масс. %	Хранение при комнатной температуре (а)	Хранение при 2-8°C (б)
8	<i>трет</i> -Бутанол 32,6%	Темно-синий прозрачный раствор	Темно-синий прозрачный раствор
9	<i>трет</i> -Бутанол 51,7%	Темно-синий прозрачный раствор	Темно-синий прозрачный раствор
10	<i>трет</i> -Бутанол 72,9%	Темно-синий прозрачный раствор	Темно-синий прозрачный раствор

Все смеси *трет*-бутанола и воды были способны растворять указанное количество митомицина С, и в полученных растворах визуально не обнаружили никакие частицы даже после 16 часов хранения.

Для определения при помощи ВЭЖХ стабильности митомицина С в смесях *трет*-бутанол/вода к смеси 20 масс.%. *трет*-бутанола и 80 масс.% воды (№ 11) добавляли митомицин С в таком количестве, чтобы получить раствор, имеющий концентрацию 10 мг/г митомицина С. Затем к смеси 32,6 масс.%. *трет*-бутанола и 67,4 масс.% воды (№ 12) добавляли митомицин С в таком количестве, чтобы получить раствор, имеющий концентрацию 2,1 мг/г митомицина С. Затем к смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и 11 масс.% воды (№ 13) добавляли митомицин С в таком количестве, чтобы получить раствор, имеющий концентрацию 5 мг/г митомицина С. Затем осуществляли растворение митомицина в чистом *трет*-бутаноле (100 масс.%) (№ 14) и для сравнения растворение в воде (№ 15). При попытке с чистым *трет*-бутанолом последний сначала плавил путем нагревания до приблизительно 30°C и затем митомицин С растворяли в расплаве.

Растворы затем хранили в течение 24 часов при комнатной температуре в коричневых стеклянных сосудах. Соответствующие результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9 "Стабильность митомицина С в смесях *трет*-бутанол/вода"

№	Смесь растворителей, масс. %	Митомицин [мг/г]	Чистота митомицина* t = 0 ч [%]	Чистота митомицина * t = 6 ч [%]	Чистота митомицина * t = 24 ч [%]
11	<i>трет</i> -Бутанол 20%	10	99,51	97,01	93,55
12	<i>трет</i> -Бутанол 32,6%	2,1	100,0	99,4	98,7
13	<i>трет</i> -Бутанол 89%	5	99,56	98,95	98,47
14	<i>трет</i> -Бутанол 100%	0,38	100,0	100,0	100,0
15	Вода (Контроль)	0,48	96,8	92,1	89,9

*Определение при помощи HPLC в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

В растворах, содержащих *трет*-бутанол, митомицин С имел высокую стабильность, тогда как применение смеси № 12 и № 13 приводило в результате в момент t = 0 к особенно незначительной потере исходной чистоты митомицина С со 100,0% до 98,7% и с 99,56% до 98,47%. Особенно высокая чистота 100,0 масс.% после 24 ч могла быть достигнута в 100 масс.% *трет*-бутанола, тем не менее, растворимость митомицина С в чистом *трет*-бутаноле ниже. Наоборот, чистота митомицина С в воде через 24 часа существенно ухудшалась (в момент t = 0 с 96,8% до 89,9%).

Пример 4 – Совместимость других вспомогательных веществ со смесями *трет*-бутанол/вода

Несколько растворов готовили путем растворения 20 мг митомицина С в 6 г смеси 89 масс.% *трет*-бутанола и 11 масс.% воды. К этим растворам добавляли вспомогательные вещества: мочевины, ПЭГ 4000 или трометамол, с получением соответствующей концентрации 50 мг/г в каждом случае. Раствор с трометамолом также доводили при помощи уксусной кислоты до величины pH

7,4.

В момент $t = 0$ и после 6 ч и 24 ч при комнатной температуре растворы анализировали в отношении содержания в них митомицина С и сравнивали с раствором, который не содержал дополнительное вспомогательное вещество. Определение содержания осуществляли в соответствии со способом 2, и результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10: "Стабильность растворов с мочевиной, полиэтиленгликолем и трометамолом"

Вспомогательное вещество	Чистота* митомицина С $t=0$	Чистота* митомицина С $t=6$ ч	Чистота* митомицина С $t=24$ ч
Мочевина	99,69	99,76	99,14
ПЭГ 4000	100	99,58	99,50
Трометамол	99,56	99,44	99,50
Без вспомогательного вещества	99,61	99,63	99,48

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

Пример 5 - Стабильность митомицина С в содержащих мочевины смесях *трет*-бутанол/вода

В смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и 11 масс.% воды мочевины растворяли в таком количестве, чтобы получить концентрацию 5 масс.%. Затем митомицин С добавляли в таком количестве, чтобы получить концентрацию 3,33 мг/г, и раствор перемешивали в течение одного часа. Раствором заполняли коричневые сосуды и в хранили в течение 9 суток при комнатной температуре (КТ) без светозащиты, при комнатной температуре (КТ) в темноте и при 5°C в темноте. В различные моменты времени осуществляли определение чистоты в соответствии со способом 2. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 "Стабильность растворов митомицина с мочевиной"

Хранение	Чистота митомицина* [%]					
	t=0	t=6 ч	t=24 ч	t=48 ч	t=72 ч	t=9 суток
КТ; без светозащиты	99,32	98,83	97,60	96,77	96,14	95,78
КТ; со светозащитой	99,33	98,83	97,80	97,04	96,74	96,35
5°C; со светозащитой	99,23	99,18	99,20	98,86	98,80	98,21

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

Даже после девяти суток хранения раствор при всех условиях оказался неожиданно стабильным, и чистота раствора оказалась неожиданно высокой.

Пример 6 - Лиофилизация растворов митомицина С в различных смесях *трет*-бутанол/вода

Во-первых, готовили растворы митомицина С в смеси *трет*-бутанола и воды с 16,1 масс.%, 32,6 масс.% и 72,9 масс.% *трет*-бутанола. Эти растворы содержали 2,1 мг/г митомицина С и 4,1 мг/г маннита для раствора со смесью 16,1 масс.% *трет*-бутанола, 2,2 мг/г митомицина С и 4,3 мг/г маннита для раствора со смесью 32,6 масс.% *трет*-бутанола и 2,4 мг/г митомицина С и 4,8 мг/г маннита для раствора со смесью 72,9 масс.% *трет*-бутанола.

Все растворы были прозрачными и достаточно стабильными. Также для сравнения готовили раствор митомицина С в воде, содержащий 7 мг/г маннита и 0,7 мг/г митомицина С ввиду плохой растворимости в воде. При помощи обычной лиофилизации путем (1) замораживания раствора, (2) применения вакуума, (3) первичной и (4) вторичной сушки получали лиофилизаты. Их разводили водой, и получающиеся в результате разведенные растворы анализировали в отношении содержания в них митомицина С и примесей, как описано в примере 1. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 "Содержание митомицина С и примесей после лиофилизации и растворения"

Масса <i>трет</i> -бутанола в смеси, масс. %	Содержание** митомицина С, [%]	Общее содержание*** примесей [%]; D1; D2; альбомитомицин С
<i>трет</i> -бутанол 0%	98,36	1,64; 0,40; 0,48; 0,7 6
<i>трет</i> -бутанол 16,1%	99,55	0,4 6; н.о.*; 0,15; 0,31
<i>трет</i> -бутанол 32,6%	99,81	0,20; н.о.*; 0,10; 0,10
<i>трет</i> -бутанол 72,9%	100,00	н.о.*; н.о.*; н.о.*; н.о.*

*н.о. = не обнаруживается, т.е. ниже предела обнаружения.

** Определение при помощи HPLC в соответствии со способом 1

*** Определение при помощи HPLC в соответствии со способом 2

Все используемые в данном изобретении смеси *трет*-бутанола и воды приводили в результате после лиофилизации и растворения к растворам с очень высоким содержанием митомицина С и очень низким содержанием примесей (D1, D2 и альбомитомицин С).

Наоборот, лиофилизация с использованием воды после растворения приводила в результате к получению раствора со значительно меньшим содержанием митомицина С и весьма значительным количеством примесей.

Пример 7 - Стабильность митомицина С в смеси *трет*-бутанол-вода (89/11) с 20 мг/г мочевины

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и 11 масс.% воды. Растворы содержали наряду с 1,33 мг/г митомицина С также соответственно 20 мг/г мочевины. В момент $t = 0$ и после 5, 22 и 27 часов при комнатной температуре (КТ) в темноте в холодильнике растворы исследовали на чистоту в соответствии со способом 2. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 "Стабильность митомицина С в растворах, содержащих 20 мг/г мочевины"

Условия	Чистота митомицина С* [%]		
	t=5 ч	t=22 ч	t=27 ч
КТ; без света	99,7	99,2	98,9
5°C; без света	99,8	99,8	99,7

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

При хранении при комнатной температуре в течение даже более суток чистота раствора была неожиданно высокой, что отражало неожиданно высокую стабильность активного ингредиента в растворителе.

Пример 8 - Стабильность митомицина С в смеси *трет*-бутанол-вода (89/11) с 25 мг/г мочевины

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и 11 масс.% воды. Растворы содержали наряду с 1,67 мг/г митомицина С также соответственно 25 мг/г мочевины. В момент t = 0 и после 5, 22 и 27 часов при комнатной температуре (КТ) в темноте в холодильнике растворы исследовали на чистоту в соответствии со способом 2.

Таблица 14 "Стабильность митомицина С в растворах, содержащих 25 мг/г мочевины"

Условия	Чистота митомицина С* [%]		
	t=5 ч	t=22 ч	t=27 ч
КТ; без света	99,6	99,1	98,6
5°C; без света	99,8	99,5	99,5

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

При хранении при комнатной температуре в течение даже более суток

чистота раствора была неожиданно высокой, что отражало неожиданно высокую стабильность активного ингредиента в растворителе.

Пример 9 - Лиофилизация растворов митомицина С, содержащих мочевины или полиэтиленгликоль (50 мг/г)

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и 11 масс.% воды. Растворы содержали дополнительно к 3,33 мг/г митомицина С также 50 мг/г мочевины или ПЭГ 4000. 6 г каждого из этих растворов заполняли в небольшие флаконы и лиофилизировали обычным образом. Осадки лиофилизатов с мочевиной и ПЭГ 4000 были твердыми и имели надлежащий вид.

Лиофилизаты непосредственно после изготовления ($t = 0$) и после хранения в течение 1 месяц ($t = 1$ месяц) анализировали при 40°C в отношении чистоты митомицина С. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 "Стабильность лиофилизатов с мочевиной и полиэтиленгликолем"

$t = 0$;		
Вспомогательное вещество	Чистота митомицина*, [%]	Растворение
Мочевина	99,65	« 30 с
ПЭГ 4000	99,34	« 30 с
$t = 1$ месяц при 40°C;		
Вспомогательное вещество	Чистота митомицина*, [%]	Растворение
Мочевина	99,89	« 30 с
ПЭГ 4000	96,19	« 30 с

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

Полученные лиофилизаты имели высокую чистоту митомицина С, отражающую их превосходную стабильность даже после хранения при повышенной температуре 40°C.

Кроме того, лиофилизаты менее чем за 30 с могли быть полностью разведены изотоническим физиологическим раствором.

Пример 10 - Лиофилизация растворов митомицина С, содержащих мочевины (20 мг/г)

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и 11 масс.% воды. Растворы содержали дополнительно к 1,33 мг/г митомицина С также соответственно 20 мг/г мочевины. В каждом случае 1,5 г этого раствора диспенсировали в небольшие флаконы и лиофилизировали обычным образом. Осадки лиофилизатов были твердыми и имели надлежащий вид.

Ллиофилизаты непосредственно после приготовления ($t = 0$) анализировали в отношении чистоты митомицина С. Кроме того, определяли время растворения. Растворение осуществляли изотоническим физиологическим раствором до конечной концентрации 1 мг/г митомицина С. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 "Характеристики лиофилизатов, содержащих мочевины"

$t = 0$;		
Вспомогательное вещество	Чистота митомицина* [%]	Растворение
Мочевина	99,5	« 30 с

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

Полученные лиофилизаты имели высокую чистоту митомицина С, отражающую очень хорошую стабильность активного ингредиента в способе. Кроме того, лиофилизаты менее чем за 30 с могли быть полностью разведены изотоническим физиологическим раствором.

Пример 11 - Лиофилизация растворов митомицина С, содержащих мочевины (25 мг/г)

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола и

11 масс.% воды. Растворы содержали дополнительно к 1,67 мг/г митомицина С также соответственно 25 мг/г мочевины. В каждом случае 1,2 г этого раствора диспенсировали в небольшие флаконы и лиофилизировали обычным образом. Осадки лиофилизатов были твердыми и имели надлежащий вид.

Таблица 17 "Ллиофилизаты, содержащие мочевины"

t = 0		
Вспомогательное вещество	Чистота митомицина* [%]	Растворение
Мочевина	99,5	« 30 с

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

Полученные лиофилизаты имели высокую чистоту митомицина С, отражающую очень хорошую стабильность активного ингредиента в способе. Кроме того, лиофилизаты менее чем за 30 с могли быть полностью разведены изотоническим физиологическим раствором.

Пример 12 - Митомицин С в смеси *трет*-бутанол/вода (95/5) с маннитом (45 мг/г)

Растворы митомицина С готовили в смеси 95 масс.%. *трет*-бутанола (ТВА) и 5 масс.% воды. Растворы содержали дополнительно к 5 мг/г митомицина С также соответственно 45 мг/г маннита. В каждом случае 4,0 г этого раствора диспенсировали в небольшие флаконы и лиофилизировали обычным образом. Осадки лиофилизатов были твердыми и имели надлежащий вид.

Таблица 18 "Ллиофилизаты, содержащие маннит"

t = 0		
Вспомогательное вещество	Чистота митомицина* [%]	Растворение
Мочевина	99,6	« 30 с

* Определение при помощи ВЭЖХ в соответствии со способом 2;

Чистоту определяли как площадь пиков митомицина относительно общей

площади всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ.

Полученные лиофилизаты имели высокую чистоту митомицина С, отражающую очень хорошую стабильность активного ингредиента в способе. Кроме того, лиофилизаты менее чем за 30 с могли быть полностью разведены изотоническим физиологическим раствором.

Пример 13 - Стабильность лиофилизированного митомицина

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.%. *трет*-бутанола (ТБС) и 11 масс.% воды. Растворы содержали дополнительно к 3,33 мг/г митомицина С также соответственно 50 мг/г мочевины. Каждый из 6 г [соответствующие 20 мг митомицина С] или 12 г [соответствующие 40 мг митомицина С] этих растворов заполняли в небольшие флаконы и лиофилизировали обычным образом. Лيوфилизаты, приготовленные в течение различных промежутков времени $t = 0$, $t = 3$ месяца, $t = 6$ месяцев, исследовали при 40°C и 75% относительной влажности (ОВ).

Определение митомицина С осуществляли в соответствии со способом 3, и содержание примесей в соответствии со способом 4. Растворение осуществляли при помощи 20 или 40 мл изотонического физиологического раствора до конечной концентрации 1 мг/мл.

Таблица 19 "Стабильность при 40°C и 75% ОВ [20 мг митомицина С]

	t=0	t=3 месяца	t=6 месяцев
Время растворения	7 с	12 с	17 с
Содержание митомицина С*	97,8%	98,2%	98,3%
Примесь альбомитомицина С**	0,29%	0,20%	0,26%
Общее содержание примесей**	0,29%	0,55%	0,61%

* Определение при помощи способа 3

** Определение при помощи способа 4

Таблица 20 "Стабильность при 40°C и 75% ОВ [40 мг митомицина С]

	t=0	t=3 месяца	t=6 месяцев
Время растворения	6 с	20 с	18 с
Содержание митомицина С*	97,2%	96,6%	96,7%
Примесь альбомитомицина С**	0,32%	0,22%	0,21%
Общее содержание примесей**	0,32	0,55	0,58

* Определение при помощи способа 3

** Определение при помощи способа 4

Даже после 6 мес. хранения при повышенной температуре 40 °С и повышенной влажности 75% ОВ (относительной влажности), полученные лиофилизаты содержат только очень малое количество примесей. Кроме того, лиофилизаты менее чем за 30 с могли быть полностью разведены изотоническим физиологическим раствором.

Пример 14 - Повышенная конечная концентрация после растворения

Растворы митомицина С готовили в смеси 89 масс.% *трет*-бутанола (ТВА) и 11 масс.% воды. Растворы содержали дополнительно к 3,33 мг/г митомицина С также соответственно 50 мг/г мочевины. 6 г [соответствующие 20 мг митомицина С] этих растворов диспенсировали в небольшие флаконы и лиофилизировали обычным образом. Леофилизаты разводили 20 мл или 10 мл воды для инъекций.

Конечная концентрация митомицина С	Содержание митомицина С [%]	Описание растворов после растворения
1 мг/мл	100,6	Прозрачный, не содержит видимых частиц
2 мг/мл	100,6	Прозрачный, не содержит видимых частиц

* Определение при помощи способа 3

Растворы, приготовленные путем растворения в воде для инъекций, содержат высокие уровни митомицина С. Растворы были прозрачными и не содержали видимых частиц.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей митомицин С, в которой лиофилизируют раствор митомицина С, причем раствор содержит по меньшей мере один органический растворитель.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что раствор дополнительно содержит воду.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, *n*-пропанола, *n*-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, 1-пентанола, хлорбутанола, уксусной кислоты, ацетона, диметилкарбоната, ацетонитрила, дихлорметана, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата, тетрахлорметана, диметилсульфоксида, *N,N*-диметилацетамида, гексафторацетона, диметилсульфона и циклогексана.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, этанола, изопропанола, ацетона, диметилсульфоксида и *N,N*-диметилацетамида.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что органический растворитель представляет собой *трет*-бутанол.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, отличающийся тем, что раствор содержит смесь *трет*-бутанола и воды.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что смесь *трет*-бутанола и воды содержит по меньшей мере 1 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 5 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 масс.% *трет*-бутанола.

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что смесь *трет*-бутанола и воды содержит от 80 до 99 масс.%, в частности, от 84 до 95 масс.%, предпочтительно от 88 до 92 масс.% и наиболее предпочтительно приблизительно 89 масс.% *трет*-бутанола или содержит от 10 до 30 масс.%, в

частности, от 15 до 25 масс.%, предпочтительно от 18 до 22% и наиболее предпочтительно приблизительно 20 масс.% *трет*-бутанола.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, отличающийся тем, что раствор содержит митомицин С в концентрации от 0,1 до 500 мг/г, в частности, от 0,5 до 10,0 мг/г, предпочтительно от 0,8 до 6,0 мг/г, и более предпочтительно от 1,0 до 4,0 мг/г.

10. Способ по любому из п.п. 1-9, отличающийся тем, что раствор также содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из мочевины, полиэтиленгликоля и маннита.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что раствор содержит мочевины в концентрации от 1 до 200 мг/г, в частности, от 5 до 100 мг/г и предпочтительно от 10 до 60 мг/г.

12. Способ по п. 10 или п. 11, отличающийся тем, что полиэтиленгликоль имеет среднюю молекулярную массу (среднечисловую) от 1000 до 8000 и предпочтительно от 2000 до 8000.

13. Способ по любому из п.п. 10-12, отличающийся тем, что раствор содержит полиэтиленгликоль в концентрации от 1 до 200 мг/г, в частности, от 5 до 100 мг/г и предпочтительно от 10 до 60 мг/г.

14. Способ по любому из п.п. 10-13, отличающийся тем, что раствор содержит маннит в концентрации от 1 до 200 мг/г, в частности, от 5 до 100 мг/г и предпочтительно от 10 до 60 мг/г.

15. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая митомицин С, при этом указанную композицию получают при помощи способа по любому из п.п. 1-14.

16. Композиция по п. 15, отличающаяся тем, что содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из мочевины, полиэтиленгликоля и маннита.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что содержит мочевины в концентрации от 0,2 до 1, в частности, от 0,5 до 0,99, предпочтительно от 0,8 до

0,95 и более предпочтительно от 0,93 до 0,94 г на грамм композиции.

18. Композиция по п. 16 или п. 17, отличающаяся тем, что содержит полиэтиленгликоль в концентрации от 0,2 до 1, в частности, от 0,5 до 0,99, предпочтительно от 0,8 до 0,95 и более предпочтительно от 0,93 до 0,94 г на грамм композиции.

19. Композиция по любому из п. п. 16-18, отличающаяся тем, что содержит маннит в концентрации от 0,2 до 1, в частности, от 0,5 до 0,99, предпочтительно от 0,8 до 0,95 и более предпочтительно от 0,93 до 0,94 г на грамм композиции.

20. Раствор, содержащий митомицин С, для лиофилизации, который содержит по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из *трет*-бутанола, *н*-пропанола, *н*-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, 1-пентанола, хлорбутанола, уксусной кислоты, ацетона, диметилкарбоната, ацетонитрила, дихлорметана, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата, тетрахлорметана, диметилсульфоксида, *N,N*-диметилацетамида, гексафторацетона, диметилсульфона и циклогексана.

21. Раствор, содержащий митомицин С, по п. 20, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутанола, этанола, изопропанола, ацетона, диметилсульфоксида и *N,N*-диметилацетамида, и более предпочтительно представляет собой *трет*-бутанол.