

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201891350** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2020.01.31**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.07.04**

(51) Int. Cl. *C07H 17/00* (2006.01)  
*A61K 31/7084* (2006.01)  
*A61K 33/14* (2006.01)  
*A61K 33/42* (2006.01)  
*A61K 33/42* (2006.01)

---

(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ КЛОФАРАБИНА**

---

(96) **2018000083 (RU) 2018.07.04**

(71) Заявитель:  
**ООО "ЦЕНТР  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ" (RU)**

(72) Изобретатель:  
**Трухачева Т.В., Ермоленко Т.М.,  
Будкевич С.А., Мурашко А.Д.,  
Фроленков К.А., Квасюк Е.И. (BY)**

(57) Настоящее изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и описывает составы стабильных жидких лекарственных средств на основе клофарабина, предназначенных для лечения онкологических заболеваний, в том числе для лечения пациентов с рефрактерными формами или рецидивами острого лейкоза: 1) концентрат и 2) раствор, предназначенный для инфузионного введения. Лекарственное средство содержит клофарабин в концентрации 0,08-1,2 мг/мл, одно- или двухзамещенные фосфаты калия или натрия в концентрациях от 0,5 до 15,0 мг/мл, для обеспечения изотоничности лекарственного средства в состав может добавляться натрия хлорид в концентрации, достаточной для достижения осмотичности раствора в пределах 120-400 миллиосмолей. Корректировка pH в пределах 5,5-8,0 для всех предлагаемых составов композиции осуществляется добавлением гидроокиси щелочного металла или кислоты ортофосфорной. Предлагаемый состав концентрата лекарственного средства на основе клофарабина отличается повышенной стабильностью, улучшенной технологией приготовления готового лекарственного средства. Состав также позволяет получать средство, пригодное непосредственно для внутривенного инфузионного введения, следовательно, не требуется асептических условий, необходимых при приготовлении перфузионного раствора из концентрата и исключается возможность ошибки медперсонала при приготовлении раствора для инфузионного введения путем разведения концентрата.

**A1**

**201891350**

**201891350**

**A1**

### **Лекарственное средство на основе клофарабина**

Настоящее изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и включает состав лекарственного средства на основе клофарабина, в виде стабильной жидкой фармацевтической композиции, предназначенной для инфузионного введения при лечении пациентов с гематологическими онкологическими заболеваниями, в том числе, пациентов с рефрактерными формами или рецидивами острого лейкоза.

В настоящее время проводится поиск новых эффективных химиопрепаратов, позволяющих преодолеть лекарственную резистентность опухолевых клеток в сочетании с адекватной переносимостью. К данной категории химиопрепаратов относится клофарабин.

Известен ряд лекарственных средств на основе клофарабина в виде лиофильных порошков [1,2].

Например, в патенте CN100591330 [1] описывается метод приготовления лиофильно высушенного порошка клофарабин, в состав которого входят клофарабин и один биологически приемлемый вспомогательный ингредиент (манит или лактоза). В растворе для лиофильной сушки, приготовленном на инъекционной воде весовое соотношение клофарабина и вспомогательного вещества составляет от 1-10 до 1-50.

В патенте CN101584672 [2] описывается состав лиофильно высушенного порошка клофарабин, который получают в результате проведения лиофильной сушки раствора, в состав которого входит 10-30 весовых частей клофарабина, 100-300 весовых частей манита, 20-60 весовых частей бикарбоната натрия, регулятор рН и вода для инъекций.

Эти составы лекарственных средств и способы их получения имеют общий недостаток – именно то, что лекарственное средство производят в виде лиофильно высушенного порошка. Получение лиофильных порошков существенно усложняет технологический процесс, делает его более длительным и затратным. Известно, что в фармацевтической практике препараты в виде лиофильных порошков используются в случае, если не найдены составы для получения стабильной жидкой лекарственной формы, формы в виде стабильного на протяжении не менее двух лет раствора. В связи с этим актуальным является поиск составов, выбор вспомогательных веществ и подбор соотношений компонентов, обеспечивающих получение стабильных при хранении, не менее двух лет, растворов клофарабина.

Сложность такой задачи обусловлена физико-химическими свойствами клофарабина. Структура молекулы клофарабина определяет его гидрофобные свойства и, как следствие, низкую растворимость в воде, не более 1 мг/мл.

Известны попытки создания такого стабильного раствора. Так в патенте CN102138896 [3] предлагается улучшить растворимость клофарабина добавлением пропиленгликоля, что позволяет ускорить процесс приготовления раствора препарата и мелкие кристаллы, дисперсные частицы не образуются при хранении. Однако, введение в состав препарата, предназначенного для лечения детей, достаточно токсичного пропиленгликоля в соотношении с клофарабином 1:2 (для улучшения растворимости клофарабина), можно считать недостатком предлагаемой композиции, а не ее достоинством.

Прототипом заявляемого лекарственного средства на основе клофарабина является препарат «Clolar» (Клолар), концентрат для инфузий 20 мг/20 мл [4]. В настоящее время этот препарат применяется для лечения детей в возрасте от 1 до 21 года с рефрактерными формами или рецидивами острого лейкоза

Этот препарат под торговым названием «Clolar (Клолар), концентрат для инфузий 20 мг/20 мл» зарегистрирован и разрешен к применению в США и Канаде. Информация по препарату Клолар и инструкция по медицинскому применению размещена на официальном сайте (<http://products.sanofi.us/clolar/clolar.html#section-12>).

В Европе этот же препарат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению под торговым названием Evoltra (Эвольтра) производства компании Bioenvision Ltd., Великобритания. Коммерческие препараты (Клолар или Эвольтра) имеют идентичные составы и представляют собой концентрат, предназначенный для приготовления раствора для инфузий. В одном флаконе такого концентрата содержится 20 мл раствора следующего состава: клофарабин 1 мг/мл; натрия хлорид 9 мг/мл; вода для инъекций – до 20 мл. По сравнению с ранее рассмотренными составами лекарственных средств на основе клофарабина [1-3], этот состав содержит гораздо меньшие количества вспомогательных веществ, это наиболее фармакологически приемлемые и безопасные для пациента вещества – натрия хлорид и вода.

Однако состав лекарственного средства Клолар (Эвольтра) имеет ряд недостатков.

1. Препарат Клолар, приготовленный в 0,9% растворе натрия хлорида, имеет широкий диапазон допустимых значений pH от 4,5 до 7,5 и, как следствие, препарат Клолар имеет небольшой срок годности: 2 года при температуре хранения  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Концентрация 1 мг/мл – это, практически, предельная концентрация, которой можно достичь при растворении клофарабина в 0,9% растворе натрия хлорида. В связи с этим возникают сложности приготовления раствора лекарственного средства в производстве, необходимо длительное перемешивание при нагревании с аналитическим контролем полноты растворения. Авторами экспериментально установлено, что при приготовлении концентрата растворение клофарабина протекает в течение не менее 1-го часа при нагревании до температуры  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  и постоянном перемешивании. Затем полученный раствор необходимо постепенно охлаждать при комнатной температуре, так как принудительное быстрое охлаждение может инициировать начало кристаллизации клофарабина из раствора. Таким образом, приготовление концентрата клофарабина в зависимости от объема раствора (от 2,0 л до 10,0 л) занимает по времени от 3 до 6 часов. В масштабном промышленном производстве при приготовлении больших объемов растворов продолжительность процесса и сложности возрастают.

Дополнительные проблемы возникают и при использовании медперсоналом готового лекарственного средства в виде такого концентрата. Это подтверждают соответствующие рекомендации производителей. В соответствии с Инструкцией по медицинскому применению, концентрат перед смешением с перфузионным раствором обязательно предварительно фильтруется через стерильный фильтр 0,22 мкм, так как всегда существует опасность выпадения мельчайших кристалликов, которые визуалью могут не обнаруживаться, а при попадании в сосуды вызывать нежелательные процессы и явления.

С целью устранения недостатков присущих составу оригинального препарата Клолар (Эволтра) авторами настоящего изобретения были поставлены следующие задачи:

1. Разработать лекарственное средство на основе Клофарабина, которое обладает лучшей стабильностью при хранении, как при комнатной ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) температуре, так и при повышенной температуре ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ).
2. Разработать лекарственное средство на основе Клофарабина, которое предназначено непосредственно для инфузионного введения. Создание такой формы лекарственного средства уже готового для применения позволяет решить дополнительные задачи: оптимизировать технологический процесс производства, стандартизировать состав лекарственного средства, предназначенного непосредственно для внутривенного инфузионного введения, исключив возможность неточности (вариабельности) разведения при приготовлении перфузионного раствора из исходного концентрата.

В процессе исследований авторами неожиданно выявлено, что обладающее необходимыми свойствами лекарственное средство может быть создано при включении в его состав гидрофосфатов (моно- и ди-гидрофосфатов) щелочных металлов: калия или натрия.

Решение поставленных задач достигается тем, что:

1. Предлагается средство (концентрат) для лечения острых лейкозов, содержащее клофарабин в концентрации 1 мг/мл, отличающееся тем, что содержит

калия дигидрофосфат или натрия дигидрофосфат в концентрации от 5 мг/мл до 15 мг/мл и натрия гидроокись для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0;

или дикалия или динатрия гидрофосфат в концентрации от 0,5 мг/мл до 5,0 мг/мл и кислоту фосфорную для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0;

или калия дигидрофосфат или натрия дигидрофосфат в концентрации от 5 мг/мл до 15 мг/мл, натрия хлорид в концентрации от 1 мг/мл до 6 мг/мл и натрия гидроокись для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0;

или дикалия или динатрия гидрофосфат в концентрации от 0,5 мг/мл до 5,0 мг/мл, натрия хлорид в концентрации от 7 мг/мл до 9 мг/мл и кислоту фосфорную для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0;

Оптимальным в этом ряду является композиция, содержащая калия дигидрофосфат в концентрации 6,8 мг/мл, натрия хлорид в концентрации 5,2 мг/мл и натрия гидроокись для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0.

Включение в состав лекарственного средства этих компонентов, обеспечивает буферные свойства раствора препарата, т.е. постоянное значение рН в процессе хранения, улучшает стабильность препарата.

2. Созданное лекарственное средство для лечения острых лейкозов на основе клофарабина, отличается тем, содержит клофарабин в концентрации от 0,1 мг/мл до 0,5 мг/мл и гидрофосфаты натрия и калия. В качестве фармацевтических компонентов в состав композиции входят: натрия хлорид в концентрации от 7 мг/мл до 11 мг/мл; или калия дигидрофосфат или натрия дигидрофосфат в концентрации от 2 мг/мл до 8 мг/мл, натрия хлорид в концентрации от 5 мг/мл до 9 мг/мл и натрия гидроокись для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0; или дикалия или динатрия гидрофосфат в концентрации от 0,5 мг/мл до 5,0 мг/мл, натрия хлорид в концентрации от 7 мг/мл до 11 мг/мл и кислота фосфорная для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0.

Препарат Клолар (прототип) используется в клинике для инфузионного введения после предварительного приготовления перфузионного раствора путем разведения исходного препарата 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы до

концентрации клофарабина 0,15-0,40 мг/мл. В предлагаемом составе, в отличие от состава прототипа Клолар, концентрация клофарабина в растворе натрия хлорида составляет от 0,1 до 0,5 мг/мл, следовательно, лекарственное средство предназначено непосредственно для инфузионного введения. Наряду с натрием хлоридом в состав могут быть дополнительно включены вспомогательные компоненты, обеспечивающие постоянное значение рН в процессе хранения, что обеспечивает стабильные характеристики препарата от партии к партии и стабильные свойства в процессе хранения. Предлагаемые составы с концентрацией клофарабина от 0,1 до 0,5 мг/мл предназначены непосредственно для инфузионного введения. При этом для перфузионного раствора обеспечиваются: отсутствие варибельности концентрации клофарабина (исключается стадия разведения перед применением), изотоничность, стерильность, а также исключается необходимость в его предварительной фильтрации непосредственно перед введением.

Предлагаемое лекарственное средство характеризуется существенно улучшенной технологией производства, состав и технология и исключает риски, связанные с возможностью выпадения осадка в концентрате. Препарат, приготовленный в соответствии с заявляемым составом, удобен для применения медперсоналом, так как не требуется асептических условий, необходимых при приготовлении перфузионного раствора из концентрата, а также исключается возможность ошибки разведения при приготовлении медперсоналом перфузионного раствора из концентрата.

Оптимальный состав на основе натрия хлорида содержит: клофарабин в концентрации 0,3 мг/мл и натрия хлорид в концентрации 9 мг/мл.

Оптимальные составы, которые наряду с натрием хлоридом содержат компоненты, обеспечивающие буферные свойства раствора препарата, содержат: клофарабин в концентрации 0,3 мг/мл, а также – 1) калия дигидрофосфат в концентрации от 2 до 3 мг/мл, натрия хлорид в концентрации от 8 до 9 мг/мл и натрия гидроокись для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0; или 2) динатрия гидрофосфат в концентрации от 1 до 3 мг/мл, натрия хлорид в концентрации от 8 до 9 мг/мл и кислоту фосфорную для доведения рН в пределах от 5,5 до 8,0.

Далее приведены примеры составов и способов получения соответствующего заявляемого лекарственного средства на основе Клофарабина (концентрат, предназначенной для приготовления раствора для инфузионного введения препарата, которые иллюстрируют, но не ограничивают, способ её конкретного осуществления.

**Пример 1.** 6,8 г калия дигидрофосфата и 5,2 г натрия хлорида и растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций. К полученному раствору добавляют при

перемешивании натрия гидроокись до рН  $7,2 \pm 0,2$ . Приготовленный буферный раствор нагревают до температуры  $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$  и добавляют при перемешивании 1,0 г клофарабина. Далее перемешивают в течение 1 часа до полного растворения. Затем раствор фильтруют через мембрану 0,22 мкм, разливают во флаконы, укупоривают пробками и обкатывают колпачками.

**Пример 2.** 6,8 г калия дигидрофосфата растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций. Далее технологические операции проводятся так же, как описано в примере 1.

**Пример 3.** 2,5 г динатрия гидрофосфата безводного и 8,0 г натрия хлорида растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций. К полученному раствору добавляют при перемешивании кислоты фосфорной до рН  $6,5 \pm 0,3$ . Приготовленный буферный раствор нагревают до температуры  $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$  и добавляют при перемешивании 1,0 г клофарабина. Далее перемешивают в течение 1 часа до полного растворения. Затем раствор фильтруют через мембрану 0,22 мкм, разливают во флаконы, укупоривают пробками и обкатывают колпачками.

**Пример 4.** 2,5 г динатрия гидрофосфата безводного растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций. Далее технологические операции проводятся, как описано в примере 1.

**Сравнительный пример** (приготовление модельного раствора прототипа). 9,0 г натрия хлорида растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор нагревают до температуры  $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$  и добавляют 1,0 г клофарабина. Далее перемешивают в течение 1 часа до полного растворения. Затем раствор фильтруют через мембрану 0,22 мкм, разливают во флаконы, укупоривают пробками и обкатывают колпачками.

Предлагаемый состав лекарственного средства на основе клофарабина в виде жидкого концентрата обеспечивает исключительную стабильность препарата. Результаты сравнительного изучения стабильности предлагаемого состава и состава прототипа, представлены в таблицах №№ 1-5. При изучении стабильности количественное содержание примесей авторы определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Неожиданно авторами было выявлено, что нарастание содержания примесей для состава, соответствующего прототипу, происходит быстрее, чем в предлагаемых составах. Количественное содержание примесей в составе прототипа после 12 месяцев хранения при температуре  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  в 2 раза больше, чем за такой же период в предлагаемых составах. При хранении в температурном режиме  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  содержание примесей в предлагаемых составах после 3,5 лет хранения такое же, как в

прототипе после 2,5 лет хранения. В течение 2,5 лет для предлагаемых составов увеличения примесей практически не наблюдается. Таким образом, заявляемый состав лекарственного средства в виде концентрата позволяет повысить стабильность препарата при хранении, как в условиях повышенной температуры  $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ , так и при температуре  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ . При хранении заявляемых составов при каждом из указанных температурных режимов на протяжении всего срока наблюдения, практически, не изменяется значение рН, препарат остается бесцветным и прозрачным.

Таблица 1. Изучение стабильности концентрата клофарабина (пример 1).

Показатели	На момент выпуска	$(25\pm 2)^\circ\text{C}$				$(40\pm 2)^\circ\text{C}$	
		1 год	2 года	2,5 года	3,5 года	1 год	2 года
Примеси, %							
- единичная	0,05	0,05	0,06	0,06	0,14	0,12	0,17
- сумма	0,11	0,11	0,12	0,12	0,25	0,23	0,42
рН	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2

Таблица 2. Изучение стабильности концентрата клофарабина (пример 2).

Показатели	На момент выпуска	$(25\pm 2)^\circ\text{C}$				$(40\pm 2)^\circ\text{C}$	
		1 год	2 года	2,5 года	3,5 года	1 год	2 года
Примеси, %							
- единичная	0,05	0,05	0,06	0,08	0,16	0,14	0,21
- сумма	0,11	0,11	0,12	0,15	0,32	0,35	0,55
рН	7,2	7,2	7,2	7,2	7,1	7,1	7,0

Таблица 3. Изучение стабильности концентрата клофарабина (пример 3).

Показатели	На момент выпуска	$(25\pm 2)^\circ\text{C}$				$(40\pm 2)^\circ\text{C}$	
		1 год	2 года	2,5 года	3,5 года	1 год	2 года
Примеси, %							
- единичная	0,05	0,06	0,07	0,07	0,15	0,14	0,19
- сумма	0,11	0,12	0,15	0,16	0,30	0,32	0,50
рН	6,5	6,6	6,6	6,5	6,4	6,5	6,4

Таблица 4. Изучение стабильности концентрата клофарабина (пример 4).

Показатели	На момент выпуска	(25±2)°C				(40±2)°C	
		1 год	2 года	2,5 года	3,5 года	1 год	2 года
Примеси, %							
- единичная	0,05	0,06	0,09	0,10	0,15	0,14	0,20
- сумма	0,11	0,12	0,18	0,21	0,35	0,38	0,57
pH	6,7	6,6	6,5	6,5	6,4	6,6	6,4

Таблица 5. Изучение стабильности прототипа (сравнительный пример).

Показатели	На момент выпуска	(25±2)°C			(40±2)°C	
		1 год	2 года	2,5 года	6 мес.	1 год
Примеси, %						
- единичная	0,05	0,09	0,10	0,20	0,25	0,4
- сумма	0,11	0,18	0,24	0,34	0,37	0,58
pH	6,5	6,1	5,9	6,2	6,1	5,7

Далее приведены примеры составов препарата на основе Клофарабина, предназначенного для непосредственного инфузионного введения, которые иллюстрируют, но не ограничивают способы конкретного осуществления предлагаемых составов. Полное растворение клофарабина при приготовлении раствора препарата с концентрацией 0,1- 0,5 мг/мл при температуре 20±2°С происходит в течение не более 10 мин.

**Пример 1.** 9,0 г натрия хлорида растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций. К полученному раствору добавляют при комнатной температуре 0,3 г клофарабина, перемешивают до полного растворения (10 мин). Затем раствор фильтруют через мембрану 0,22 мкм, разливают во флаконы, укупоривают пробками и обкатывают колпачками. Готовый препарат стерилизуют путем автоклавирования при 121°С в течение 15 мин.

**Пример 2.** 2,6 г калия дигидрофосфата и 8,5 г натрия хлорида растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций, добавляют при перемешивании натрия гидроокись до pH 6,8±0,2. Далее технологические операции проводятся, как описано в примере 1.

**Пример 3.** 1,5 г динатрия гидрофосфата и 9,0 г натрия хлорида растворяют при перемешивании в 900 мл воды для инъекций, добавляют при перемешивании кислоту

фосфорную до рН 6,5±0,3. Далее технологические операции проводятся, как описано в примере 1.

Составы лекарственного средства, описанные в примерах 1-3, исследованы на стабильность в процессе хранения при температурах (25±2)°С и (40±2)°С. Полученные результаты по основным показателям качества представлены в таблицах (для сопоставления в таблицах приведены данные по стабильности модельного раствора прототипа). При изучении стабильности всех составов авторы дополнительно контролировали, в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи, показатели прозрачность и цветность. Растворы всех составов на протяжении всего периода наблюдения оставались прозрачными и бесцветными.

Таблица 6. Результаты изучения стабильности при температуре (25±2)°С

Показатели	пример 1			пример 2			пример 3			Сравнительный пример (прототип)		
	вы-пуск	12 мес	24 мес	вы-пуск	12 мес.	24 мес.	вы-пуск	12 мес.	24 мес.	вы-пуск	12 мес.	24 мес.
содержание, %	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
примеси, %	0,11	0,12	0,21	0,11	0,12	0,14	0,11	0,12	0,16	0,11	0,12	0,24
рН	6,4	6,3	6,0	6,8	6,8	6,7	6,5	6,4	6,4	6,5	6,1	5,9

Таблица 7. Результаты изучения стабильности при температуре (40±2)°С

Показатели	пример 1			пример 2			пример 3			Сравнительный пример (прототип)		
	вы-пуск	6 мес	12 мес.	вы-пуск	6 мес	12 мес.	вы-пуск	6 мес.	12 мес.	вы-пуск	6 мес.	12 мес.
содержание %	100	100	99,5	100	100	99,8	100	100	99,3	100	100	99,2
примеси %	0,11	0,24	0,52	0,11	0,15	0,28	0,11	0,18	0,32	0,11	0,27	0,58
рН	6,4	6,2	6,0	6,8	6,8	6,6	6,5	6,3	6,1	6,5	6,1	5,7

В таблицах 6 и 7 представлены результаты изучения стабильности, которые подтверждают, что лекарственные средства, приготовленные в соответствии с заявляемым составом, исключительно стабильны. Предлагаемые составы на основе клофарабина, которые предназначены непосредственно для инфузионного введения, не только не уступают по стабильности прототипу препарату Клолар, но и превосходят его. Введение в состав компонентов, обеспечивающих постоянное значение рН раствора, оказывает дополнительное стабилизирующее действие. При этом предлагаемые составы на основе клофарабина, предназначенные непосредственно для инфузионного введения, существенно упрощают технологию приготовления лекарственного средства, а также обеспечивают удобство при применении препарата в клинической практике. Готовый для инфузионного введения препарат позволяет стандартизировать состав лекарственного средства, предназначенного непосредственно для внутривенного инфузионного введения,

исключив возможность неточности (вариабельности) разведения при приготовлении перфузионного раствора из исходного концентрата.

Источники информации.

1. Патент CN 100591330 C Freezing-dried clofarabine powder injection and its preparation method.
2. Патент CN 101584672 A Clofarabine pharmaceutical composition freeze-dried powder injection and preparation method thereof.
3. Патент CN 102138896 B Clofarabine injection and preparation method thereof.
4. Реестр лекарственных средств России. Эвольтра (Evoltra). Инструкция по применению (прототип).

### Формула изобретения

1. Лекарственное средство на основе клофарабина, содержащее клофарабин и натрия хлорид, отличающееся тем, что дополнительно содержит гидрофосфаты щелочных металлов, и имеет рН 4,5-8,5.
2. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что клофарабин содержится в концентрации 0,08 – 1,2 мг/мл
3. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что гидрофосфаты щелочных металлов содержатся в количествах 0,5 – 15 мг/л.
4. Лекарственное средство по п.1, отличающаяся тем, что гидрофосфаты щелочных металлов и натрия хлорид содержатся в количествах, обеспечивающих достижение осмотичности раствора от 120 до 400 миллиосмолей
5. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что для корректировки рН используют гидроокиси щелочных металлов или кислоту ортофосфорную
6. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве щелочных металлов используют калий или натрий.
7. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что гидрофосфаты могут быть одно - и двух-замещенными, и могут присутствовать как отдельно, так и в комбинации

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ  
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42  
Патентной инструкции к ЕАПК)Номер евразийской заявки:  
201891350

Дата подачи: 04 июля 2018 (04.07.2018)		Дата испрашиваемого приоритета:	
Название изобретения: ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ КЛОФАРАБИНА			
Заявитель: ООО "ЦЕНТРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ"			
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)			
<input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:			
МПК:	<i>C07H 19/00</i> (2006.01)	СПК:	<i>C07H 19/00</i> (2015-07)
	<i>A61K31/7084</i> (2006.01)		<i>A61K31/7084</i> (2013-01)
	<i>A61K33/14</i> (2006.01)		<i>A61K33/14</i> (2013-01)
	<i>A61K33/42</i> (2006.01)		<i>A61K33/42</i> (2013-01)
	<i>A61K33/42</i> (2006.01)		<i>A61P35/02</i> (2018-01)
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)			
C07H 19/00, A61K 31/7084, 33/14, 33/42, A61P 35/02			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
X Y	CN 1861089 A (GUO HUI) 15.11.2006, реферат, с. 4, 7-10, пример 2, формула		1-4, 6-7 5
Y	WO 2015/118558 A2 (MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED) 13.08.2015, с. 11, строки 25-29		5
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В		<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении	
* Особые категории ссылочных документов:		"I" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения	
"A" документ, определяющий общий уровень техники		"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности	
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории	
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"L" документ, приведенный в других целях	
"D" документ, приведенный в евразийской заявке			
Дата действительного завершения патентного поиска:		30 сентября 2019 (30.09.2019)	
Наименование и адрес Международного поискового органа: Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо :  Т. Ф. Владимирова Телефон № (499) 240-25-91	