

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **037673**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.04.29**

(21) Номер заявки  
**201800360**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.07.04**

(51) Int. Cl. *A61K 9/19* (2006.01)  
*A61K 31/4184* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61J 3/02* (2006.01)  
*F26B 5/06* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ  
БЕНДАМУСТИН, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ БЕНДАМУСТИНА**

---

(43) **2020.01.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А. (AR)**

(72) Изобретатель:  
**Прочазка Фернандо, Кастанья  
Эдгардо, Гомез Эрнан (AR)**

(74) Представитель:  
**Безрукова О.М. (RU)**

(56) WO-A2-2014170769  
WO-A1-2014202553  
WO-A1-2013102920  
US-A1-20120071532

---

(57) Описан способ получения фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества бендамустина гидрохлорид, в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций. Предпочтительно используют лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах. Предложенный способ обеспечивает получение фармацевтической композиции с высокой стабильностью и низким содержанием примесей.

**B1**

**037673**

**037673**

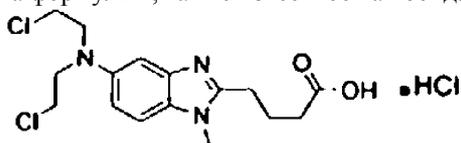
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к способу получения фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций, содержащей бендамустин в качестве действующего вещества.

### Предпосылки создания изобретения

Бендамустин, представляющий соединение 4-{5-[бис(2-хлорэтил)амино]-1-метил-2-бензимидазол}масляная кислота формулы I, также известное как бендамустина гидрохлорид



Формула I

является алкилирующим агентом, который находит терапевтическое применение в лечении таких заболеваний как хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома и рак молочной железы. Бендамустин принадлежит к семейству лекарственных препаратов, называемых алкилирующими противоопухолевыми препаратами.

Готовый продукт представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенных инфузий или инъекций во флаконах, содержащих разовую дозу.

Бендамустина гидрохлорид в качестве активного фармацевтического ингредиента может быть представлен в различных формах, таких как сольваты, гидраты, сокристаллы или соли. Бендамустина гидрохлорид может быть аморфным или существовать в виде различных кристаллических полиморфных модификаций (WO 2010144675).

В патенте US 8436190 описаны способы получения лиофилизированных фармацевтических композиций, содержащих бендамустина гидрохлорид. Описаны твердые формы бендамустина гидрохлорида и способы их получения (патенты US 8445524 и РФ № 2647368).

Бендамустин нестабилен, особенно в водных растворах, что приводит к техническим сложностям при приготовлении и использовании этого вещества в терапии, вследствие чего актуальным является разработка и улучшение способов получения инновационных препаратов бендамустина с повышенной стабильностью.

Настоящее изобретение решает задачу создания новых технологических способов для производства улучшенного готового фармацевтического продукта бендамустина.

### Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении описан способ получения фармацевтической композиции, содержащей бендамустин в качестве действующего вещества, в форме лиофилизированного раствора для инъекций. Предложенный способ обеспечивает получение фармацевтической композиции, имеющей высокую стабильность и низкое содержание сопутствующих примесей.

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций дозируют по флаконам. Готовый фармацевтический продукт вводят внутривенно.

Способ получения фармацевтической композиции в форме лиофилизированного порошкового раствора для инъекций включает получение раствора действующего вещества с последующей его лиофилизацией.

Способ получения фармацевтической композиции в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего бендамустин в качестве активного ингредиента, предусматривает получение раствора бендамустина со вспомогательными веществами, последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию раствора, включающую замораживание и высушивание, отличающийся тем, что замораживание осуществляют при температурном режиме от  $-20^{\circ}\text{C}$ , затем температуру повышают до  $-10^{\circ}\text{C}$  с последующим охлаждением до температурного интервала от  $-35$  до  $-45^{\circ}\text{C}$ .

Фармацевтическая композиция в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, которая получена заявленным способом, содержит бендамустин в качестве действующего вещества и вспомогательные вещества. В соответствии с предложенным способом фармацевтическая композиция может содержать форму 1, форму 2, форму 3, форму 4 или аморфный бендамустин в качестве действующего вещества. Предпочтительно фармацевтическая композиция, которая получена заявленным способом, содержит форму 2 бендамустина или аморфный бендамустин.

### Краткое описание чертежей

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими чертежами.

Фиг. 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма бендамустина гидрохлорида.

Фиг. 2. Определение характеристик бендамустина методами  $^1\text{H}$  ЯМР- и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии.

Измеряли спектры в растворе диметилсульфоксида, используя спектрофотометр Bruker Avance II 500 (спектры 500.13 МГц и 125.76 МГц соответственно). Для измерения спектров в экспериментах COSY, HSQC-ed и HMBC использовали спектры из библиотеки спектрометра. Масс-спектр при 70 эВ

измеряли, используя спектрометр Thermo Scientific DSQ-II.

Фиг. 3. Хроматограмма бендамустина гидрохлорида.

Фиг. 4. Хроматограмма фармацевтической композиции согласно изобретению, содержащей бендамустин в качестве действующего вещества.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей бендамустин в качестве действующего вещества, в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций. Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций предпочтительно дозирован по флаконам. Предложенный способ позволяет получать фармацевтическую композицию, имеющую высокую стабильность и низкое процентное содержание примесей.

Способ получения фармацевтической композиции бендамустина в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего бендамустин в качестве активного ингредиента, предусматривает получение раствора бендамустина со вспомогательными веществами, последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию раствора, включающую замораживание и высушивание, отличающийся тем, что замораживание осуществляют при температурном режиме от  $-20^{\circ}\text{C}$ , затем температуру повышают до  $-10^{\circ}\text{C}$  с последующим охлаждением до температурного интервала от  $-35$  до  $-45^{\circ}\text{C}$ .

Техническим результатом, на который направлено предложенное изобретение, является оптимизация процесса, позволяющего получать лиофилизированный препарат бендамустина с высокой степенью стабильности и низким процентом содержания примесей для лечения онкологических заболеваний.

Способ получения фармацевтической композиции в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций предусматривает получение раствора активного ингредиента и последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию, включающую

замораживание при низких температурах;

сушку путем сублимации льда, содержащегося в замороженном продукте, как правило, при очень низком давлении.

#### **Замораживание материала**

Любой продукт следует замораживать таким способом, чтобы гарантировать отсутствие изменений во время последующего процесса сублимации. Важными параметрами замораживания являются

температура, при которой происходит максимальное отвердевание;

оптимальная скорость охлаждения;

минимальная начальная температура плавления.

Цель этого процесса заключается в том, чтобы обеспечить твердую структуру уже замороженного продукта, без пустот, в которых находится концентрированная жидкость, поскольку при такой структуре сушка происходит полностью посредством сублимации. После замораживания могут быть получены различные смеси структур, включая кристаллы льда, эвтектические структуры, смеси эвтектических аморфных стекловидных зон. Образованию таких зон способствует присутствие сахаров, спиртов, кетонов, альдегидов и кислот и также высокие концентрации твердых частиц в начальном продукте.

#### **Сублимационная сушка**

Процесс сушки не обязательно должен проводиться при низком давлении, но в таких условиях процесс диффузии происходит существенно более результативно. Для превращения льда в пар требуется большое количество энергии, поступающей в условиях высокого вакуума, поскольку высыхающая граница перемещается в направлении внутренней области образца, и тепло должно пересечь замерзшие слои, создавая существенный риск плавления промежуточного материала или сжигания поверхности уже сухого продукта.

В процессе лиофилизации с началом роста теплоты сублимации между сухим слоем и замороженным слоем образца образуется фронтальная граница или граница зоны сублимации, которая постепенно увеличивается при температуре поверхности контактного взаимодействия, соответствующей определенному давлению насыщения.

Массоперенос осуществляется посредством миграции паров через сухой слой образца под действием разности давлений, и такой перенос является высоким при большой разности давлений.

Выделяют следующие три фазы.

1-я фаза основана на теплопроводности. Вначале при нагревании образца скорость сублимации быстро возрастает, пока не достигнет максимального значения. Это относительно короткая фаза, во время которой из продукта удаляется большая часть воды (от 75 до 90%). Во время этой фазы преобладает механизм переноса тепла за счет теплопроводности.

Во время 2-й фазы, представляющей первую диффузионную фазу, скорость сублимации значительно снижается из-за образования пористого слоя сухого материала, оказывающего нарастающее сопротивление тепловому и паровому потокам.

В 3-й фазе (вторая диффузионная фаза) скорость сублимации продолжает снижаться и приближается к нулю вследствие того, что теплота, требуемая для удаления связанной воды, превосходит теплоту

сублимации. Поскольку при низкой влажности диффузионная способность паров заметно снижается, на этой стадии можно повысить температуру нагрева и продукта до значений, близких к 50°C, в зависимости от обрабатываемого материала.

Во время теплопередачи и массопереноса объединенное воздействие градиентов температуры и давления выступает в качестве движущей силы, которая должна преодолеть сопротивление, обусловленное толщиной и физическими характеристиками образца. Важную роль играет толщина образца. При меньшей толщине образца сопротивление тепловому и массовому потокам меньше, чем в случае более толстого образца. Теплопередача осуществляется в результате теплопроводности: конвекции газов и излучения или сочетания этих двух механизмов. При очень низком давлении преобладающим механизмом является излучение.

Лиофилизация предусматривает добавление воды к веществу с последующим замораживанием полученной суспензии или раствора и возгонкой содержащейся в веществе воды. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения к суспензии/раствору добавляют по крайней мере один органический растворитель. В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения суспензия/раствор дополнительно включают вспомогательное вещество.

Растворители, используемые в настоящем изобретении, включают воду и органические растворители, образующие стабильные растворы бендамустина, в которых это соединение не подвергается заметному разложению и которые могут быть подвергнуты выпариванию/возгонке посредством лиофилизации. Примеры подходящих органических растворителей включают, например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, трет-бутанол или смеси перечисленных веществ. Предпочтительным органическим растворителем является трет-бутанол.

Продукт, полученный в соответствии с заявленным способом и представляющий собой фармацевтическую композицию в форме лиофилизованного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержит бендамустин в качестве действующего вещества и вспомогательные вещества. В соответствии с предложенным способом фармацевтическая композиция может содержать форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, или аморфный гидрохлорид бендамустина, или смесь этих форм в качестве действующего вещества. Предпочтительно фармацевтическая композиция, которая получена заявленным способом, содержит форму 2 бендамустина или аморфный бендамустин.

Продукт, полученный заявленным способом, обладает высокой стабильностью в течение срока хранения и низким содержанием примесей.

Лиофилизованные композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительные вспомогательные вещества включают, например, фосфат натрия, фосфат калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин, глицин, маннитол, лактозу, сахарозу, мальтозу, глицерин, декстрозу, декстран, трегалозу, гидроксиэтилкрахмал или смесь этих веществ. Более предпочтительным фармацевтическим вспомогательным веществом является маннитол.

Способ получения фармацевтической композиции в форме лиофилизованного порошка для приготовления раствора для инъекций включает стадию получения раствора действующего вещества и последующую стадию лиофилизации.

В предложенном способе получения фармацевтической композиции в виде лиофилизованного порошка для приготовления раствора для инъекций, включающего стадии получения раствора активного ингредиента и последующего процесса лиофилизации, раствор бендамустина для лиофилизации готовят в соответствии с примером 1.

Процесс лиофилизации начинается со стадии охлаждения со скоростью от 5 до 10°C/ч до температуры -20°C, затем повышают температуру до -10°C с последующим быстрым охлаждением со скоростью 8-12°C/ч до температуры от -35 до -45°C. В предпочтительном варианте скорость охлаждения до температуры -20°C составляет 5-6°C/ч и скорость охлаждения до температуры от -35 до -45°C составляет 10°C/ч.

Завершают стадию охлаждения путем выдерживания лиофилируемого блока при температуре от -35 до -38°C в течение 16-20 ч.

Повышение и резкое снижение температуры обеспечивает изменение кристаллической структуры замораживаемой массы, предотвращая разрушение лиофилируемого блока.

Стадия первичной сублимации начинается с линейного повышения температуры со скоростью от 0,5 до 1,5°C/ч, чтобы достичь температуры по крайней мере -10°C и затем приступить к созданию вакуума.

Поддерживают изократический температурный режим в течение 5-7 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью от 0,5 до 2,5°C/ч до температуры 25-35°C.

Продолжают стадию сушки при изократическом повышении температуры от 35°C, чтобы остаточная влажность не превышала 1,0%.

Осуществляют лиофильную сушку в течение 55-80 ч.

Режим замораживания, осуществляемого до достижения температуры -20°C, затем повышения температуры до около -10°C с последующим охлаждением до от -38°C до -45°C обеспечивает кристаллическую перестройку без вскипания материала, подвергающегося лиофилизации, а также улучшенную ста-

бильность готового продукта, низкий процент содержания в нем примесей, что демонстрируют сравнительные данные, представленные в примере 4 (табл. 1 и 2).

В табл. 1 представлены сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед последующим понижением температуры (контроль), и продукте, полученном способом согласно изобретению, после хранения в течение 24 месяцев при 25°C и 60% влажности.

В табл. 2 представлены сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед последующим понижением температуры (контроль), и продукте, полученном способом согласно изобретению, после хранения в течение 24 месяцев при 30°C и 75% влажности.

Способ согласно изобретению обеспечивает однородность различных партий готового продукта (высокую степень соответствия различных партий) в период срока хранения. Продукт может храниться при температуре окружающей среды ниже 25-30°C до 24 месяцев.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1. Получение раствора бендамустина для лиофилизации.

Для получения раствора с концентрацией маннитола от 10 до 20 мг/мл маннитол растворяют в воде для инъекций (взятой в количестве 45-55% от конечной массы приготавливаемого раствора) при температуре от 20 до 30°C, добавляя маннитол порциями в течение 5-10 мин.

Через 5 мин добавляют трет-бутанол при перемешивании со скоростью 5-8 об/мин.

Затем медленно добавляют бендамустина гидрохлорид до полного растворения действующего вещества, медленно внося его в воронку конуса, образуяющегося при перемешивании.

Доводят pH раствора до 2,5-3,5, используя для этого 0,1 N раствор соляной кислоты.

В стерильных условиях раствор фильтруют и разливают по ампулам с целью последующей лиофилизации. Стерилизационную фильтрацию осуществляют при давлении 0,2-0,7 Па.

Флаконы (ампулы) для сублимационной сушки предварительно охлаждают при температуре от 0 до -10°C.

В одном из вариантов осуществления способа продукт содержит действующее вещество в количестве 100,0 и 170,0 мг маннитола.

Пример 2. Лиофилизация.

Поддоны для лиофильной сушилки предварительно выдерживают при температуре от -2 до -7°C с целью быстрого охлаждения.

Процесс лиофилизации начинают со стадии охлаждения со скоростью от 5°C/ч до температуры около -20°C, затем повышают температуру до около -10°C с последующим быстрым охлаждением со скоростью 8°C/ч до температуры -35°C.

Завершают стадию охлаждения при температурном режиме от -35 до -38°C в течение 20 ч до полного охлаждения.

Стадия первичной сублимации начинается с линейного повышения температуры со скоростью около 0,5°C/ч до достижения температуры около -10°C. Поддерживают изократический температурный режим в течение 5 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью 0,5°C/ч до температуры 25°C.

Продолжают стадию сушки при изократическом повышении температуры от 35°C до достижения остаточной влажности, не превышающей 1,0%.

Пример 3. Лиофилизация.

Процесс лиофилизации начинается со стадии охлаждения со скоростью 10°C/ч до температуры -20°C, затем повышают температуру до -10°C с последующим быстрым охлаждением со скоростью 12°C/ч до температуры до -45°C.

Завершают стадию охлаждения путем выдерживания лиофилируемого блока при температуре -38°C в течение 16 ч.

Повышение и резкое снижение температуры обеспечивает изменение кристаллической структуры замораживаемой массы, предотвращая разрушение лиофилируемого блока.

Стадия первичной сублимации начинается с линейного повышения температуры со скоростью около 1,5°C/ч до достижения температуры по крайней мере -10°C. Поддерживают изократический температурный режим в течение 7 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью 2,5°C/ч до температуры 35°C.

Продолжают стадию сушки при изократическом повышении температуры от 35°C до достижения остаточной влажности, не превышающей 1,0%.

Пример 4. Данные стабильности продукта согласно изобретению и загрузки в нем примесей.

Раствор для лиофилизации готовили согласно примеру 1.

Лиофилизация осуществлялась в соответствии с примером 2 (партия 1) и примером 3 (партия 2).

Сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без исполь-

зования на стадии замораживания повышения температуры перед резким ее понижением (контроль), и продукте, полученном согласно изобретению (партия 1 (форма 2) и партия 2 (аморфный бендамустин)), после хранения в течение 24 месяцев при 25°C и 60% влажности представлены в табл. 1.

Сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед резким ее понижением (контроль), и продукте, полученном согласно изобретению (партия 1 (форма 2) и партия 2 (аморфный бендамустин)), после хранения в течение 24 месяцев при 30°C и 75% влажности представлены в табл. 2.

Содержание примесей определялось с помощью хроматографического анализа (см. фиг. 4. "Хроматограмма фармацевтической композиции согласно изобретению", партия 2).

Таблица 1

	Гидрохлорид бендамустина 100 мг		
	25°C/ 60% относительной влажности- 24 месяца		
	Контроль	Партия 1	Партия 2
Суммарная примесь	1,32	1,12	1,12

Содержание примесей в продукте партий 1 и 2 через 24 месяца хранения при 25°C и 60% влажности составляло 1,12%. Содержание примесей в контрольном продукте через месяц хранения при 25°C и 60% влажности составляло 1,32%. Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о более низком содержании в нем примесей по сравнению с контролем.

Таблица 2

	Гидрохлорид бендамустина 100 мг		
	30° C/ 75% относительной влажности- 24 месяца		
	Контроль	Партия 1	Партия 2
Суммарная примесь	1,70	1, 20%	1,18

Содержание примесей в продукте партий 1 и 2 через 24 месяца хранения при 30°C и 75% влажности составляло 1,20% и 0,18% соответственно. Содержание примесей в контрольном продукте через месяц хранения при 30°C и 75% влажности составляло 1,70. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют об улучшенной стабильности продукта, полученного согласно изобретению, и более низком содержании в нем примесей по сравнению с контролем.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтической композиции бендамустина в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, включающий:

а) получение раствора, содержащего бендамустина гидрохлорид, маннитол, трет-бутанол и воду для инъекций;

б) стерилизационную фильтрацию полученного раствора;

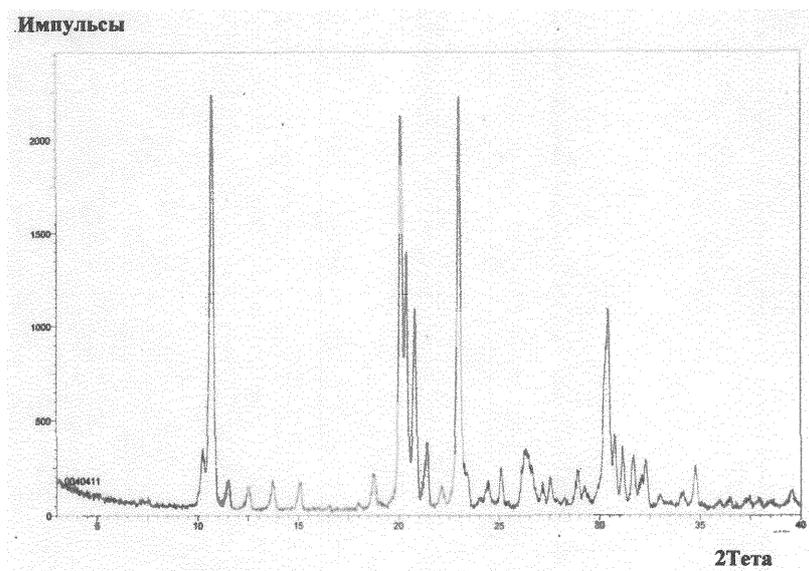
в) охлаждение стерилизационно отфильтрованного раствора до температуры -20°C со скоростью охлаждения 5-10°C/ч, затем повышение температуры до около -10°C и быстрое охлаждение до температуры от -35 до -45°C со скоростью охлаждения 8-12°C/ч;

г) сублимацию при повышении температуры до около -10°C со скоростью охлаждения 0,5-1,5°C/ч, поддержание изократического температурного режима, повышение температуры до 25-35°C со скоростью от 0,5 до 2,5°C/ч и последующее поддержание изократического температурного режима до достижения остаточной влажности, не превышающей 1%.

2. Способ получения фармацевтической композиции бендамустина по п.1, отличающийся тем, что стерилизационную фильтрацию осуществляют при давлении 0,2-0,7 Па.

3. Способ получения фармацевтической композиции бендамустина по п.1, отличающийся тем, что поддоны для оборудования для сушки предварительно выдерживают при температуре от -2 до -7°C.

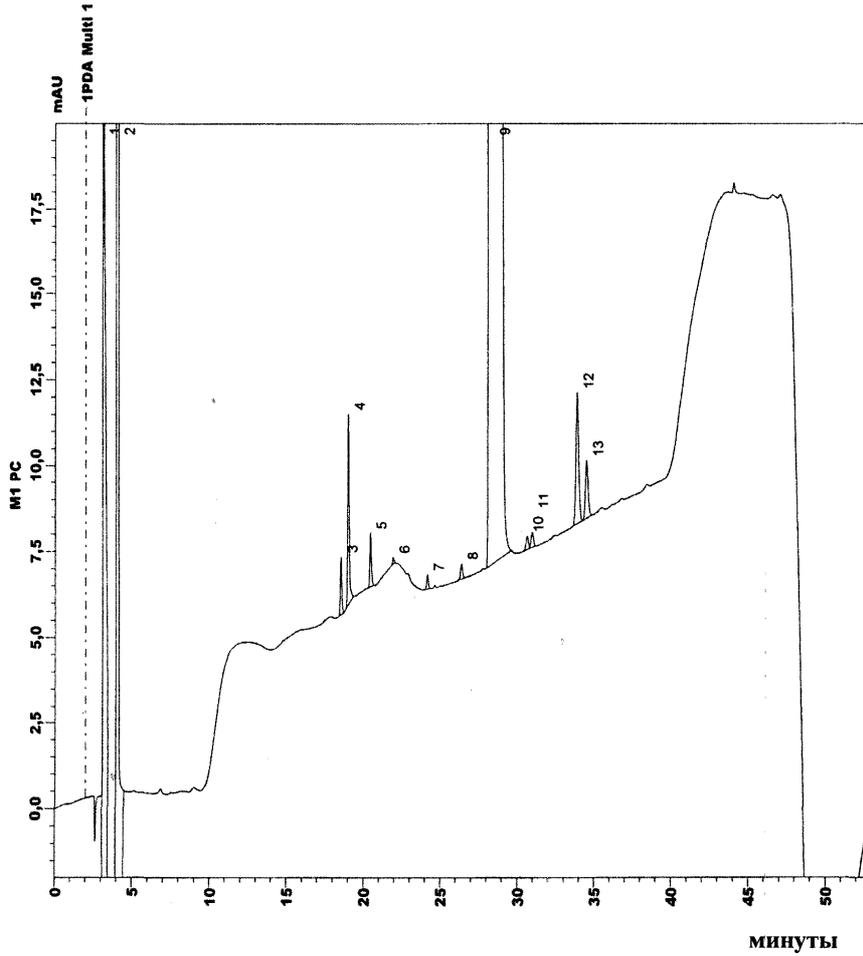
4. Способ получения фармацевтической композиции бендамустина по п.1, отличающийся тем, что флаконы (ампулы) для сушки предварительно охлаждают при температуре от 0 до -10°C.



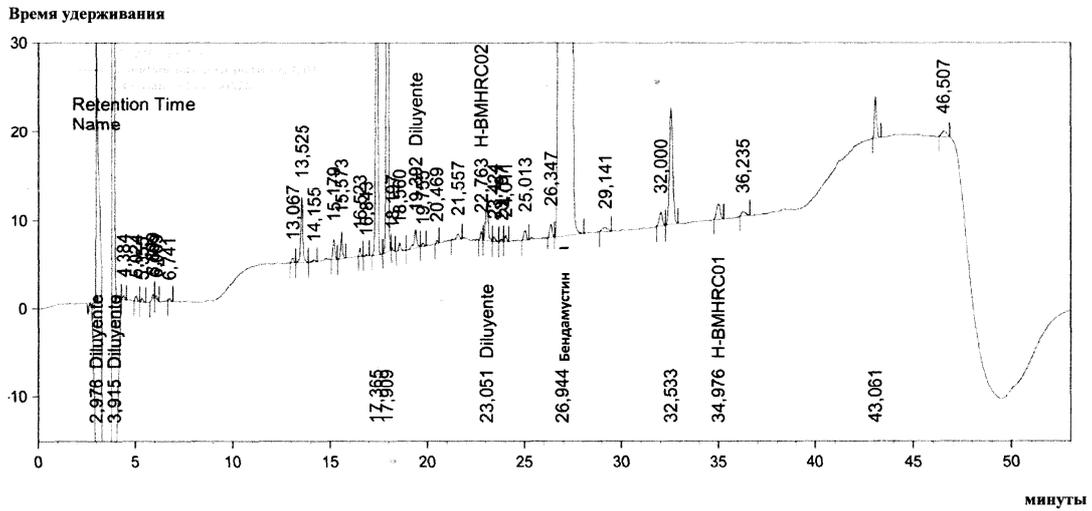
Фиг. 1

	<sup>13</sup> C ЯМР (ppm)	<sup>1</sup> H ЯМР (ppm)
2	152,21	-
3a	132,12	-
4	95,13	6,914 (1H, d, J = 2,2 Hz)
5	146,10	-
6	112,81	7,131 (1H, dd, J = 9,2 y 2,4 Hz)
7	113,93	7,738 (1H, d, J = 9,2 Hz)
7a	125,18	-
1'	174,17	3,3-3,5 (superpuesto a agua)
2'	33,01	2,423 (2H, t, J = 7,2 Hz)
3'	22,03	2,022 (2H, quint, J = 7,4 Hz)
4'	24,47	3,168 (2H, t, J = 7,7 Hz)
1''	52,82	3,834 (4H, m)
2''	41,48	3,785 (4H, m)
N-CH <sub>3</sub>	31,42	3,910 (3H, s)
NH <sup>+</sup>	-	12,0-12,7 (1H, señal ancha)

Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

