

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.05

(51) Int. Cl. *A61L 31/04* (2006.01)
C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/22 (2006.01)

(22) Дата подачі заявки
2020.06.25

(54) СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО АННАМИЦИНА

(31) 62/868,190

(32) 2019.06.28

(33) US

(86) PCT/US2020/039621

(87) WO 2020/264161 2020.12.30

(71) Заявитель:

**БОАРД ОФ РЕДЖЕНТС, ДЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕХАС
СИСТЕМ; МОЛЕКУЛИН БИОТЕХ,
ИНК. (US)**

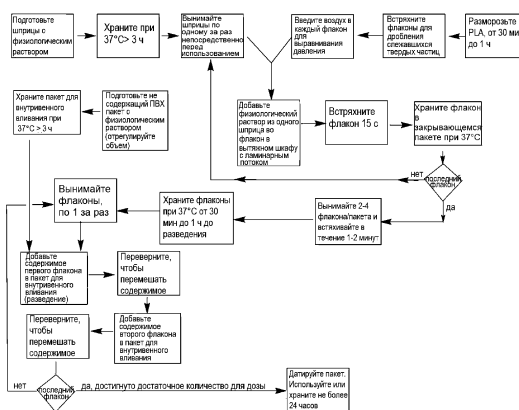
(72) Изобретатель:

**Пикер Дональд, Прибе Вальдемар
(US)**

(74) Представитель:

Рыбина Н.А. (RU)

(57) Описаны способы восстановления лиофилизированного аннамидина и способы лечения пациентов.



СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО АННАМИЦИНА

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США №62/868190, поданной 28 июня 2019 г., раскрытие которой включено в настоящее описание посредством отсылки, как если бы оно было описано в данной заявке во всей его полноте.

Аннамицин представляет собой противораковое химиотерапевтическое средство из структурного семейства антраценов. Из-за его физических и фармакологических свойств были описаны композиции аннамицина для лекарственных форм, в которых лекарственное средство составлено в виде липосом (см. US 7 238 366). Были описаны клинические испытания липосомального аннамицина у взрослых пациентов с рецидивирующим рефрактерным острым лимфобластным лейкозом (M. Wetzler, et al., *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13 (4), 430-434 August 2013) и при лечении резистентного к доксорубину рака молочной железы (DJ Booser et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 50; 6-8, 2002).

В системах доставки лекарственных средств желательно иметь возможность получения лекарственного состава, который имеет стабильную чистоту и качество, чтобы гарантировать введение правильной дозировки, таким образом обеспечивая наиболее эффективное лечение, избегая при этом нежелательных побочных эффектов, вызванных примесями. Кроме того, плохо сохраняемое или неправильно приготовленное лекарственное вещество может разлагаться перед введением, что делает его неэффективным, приводя к потере дорогостоящих активных фармацевтических ингредиентов. Нормативные стандарты также требуют, чтобы обеспечивался постоянный уровень чистоты и количества препарата в соответствии с процедурами, указанными на этикетке.

Аннамицин представляет собой особенно сложную проблему при приготовлении лекарственной формы из-за присущих ему физических свойств, а также из-за присущей ему нестабильности как исходного лекарственного средства, так и липосомального состава при определенных условиях. Следовательно, было бы перспективно найти последовательный способ приготовления лекарственной формы липосомального аннамицина, который обеспечивает чистоту и позволяет избежать разложения.

Сущность изобретения

Обеспечен способ восстановления прелипосомального лиофилизата аннамицина с получением суспензии липосомального аннамицина.

Также обеспечен способ восстановления аннамицина, включающий стадии, на которых:

добавляют предварительно нагретый физиологический раствор в один или несколько контейнеров с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина с получением суспендированного липосомального аннамицина с концентрацией примерно 0,5-1,5 мг/мл;

выдерживают указанный один или несколько контейнеров при 24-45°C;

разбавляют указанный суспендированный липосомальный аннамицин предварительно нагретым физиологическим раствором с получением липосомального аннамицина с концентрацией примерно 0,5-1,5 мг/мл в физиологическом растворе;

и

выдерживают указанный один или несколько контейнеров с суспендированным липосомальным аннамицином и указанным разбавленным липосомальным аннамицином при 24-45°C во время и после разбавления.

Также обеспечен способ приготовления эффективной дозы восстановленного липосомального состава аннамицина, включающий стадии, на которых:

подогревают шприцы и не содержащие ПВХ пакеты для внутривенного вливания, каждый из которых содержит физиологический раствор (примерно) 0,9% водного хлорида натрия для инъекций USP, при 37°C $\pm$ 4°C в течение, по меньшей мере, примерно трех часов в сушильном шкафу или нагревателе для пакетов, при этом

объем физиологического раствора в мл в шприце равен массе в мг прелипосомального лиофилизата аннамицина, подлежащего восстановлению, и

объем физиологического раствора в указанном пакете для внутривенного вливания равен общему количеству физиологического раствора во всех шприцах, и

объем указанного пакета для внутривенного вливания имеет достаточную вместимость, чтобы вместить общий объем физиологического раствора и липосомального аннамицина для разведения общей дозы липосомального аннамицина;

вынимают из морозильной камеры достаточное количество флаконов, содержащих прелипосомальный лиофилизат аннамицина, для обеспечения

желаемой общей дозы аннамицина и дают флаконам постоять при комнатной температуре в течение от 30 минут до 2 часов;

энергично встряхивают каждый флакон с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина для того, чтобы подробить любой сухой осадок;

нагнетают воздух в каждый флакон из заполненных воздухом шприцев для выравнивания давления в каждом флаконе;

добавляют объем физиологического раствора, имеющего температуру $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, из шприца, хранящегося при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ в сушильном шкафу, во флакон, содержащий равный по массе прелипосомальный лиофилизат аннамицина, таким образом, чтобы конечная концентрация аннамицина составляла примерно 1 мг/мл, поддерживая отрицательное давление на протяжении всего добавления физиологического раствора;

немедленно энергично встряхивают флакон вручную в течение 15 секунд, затем помещают флакон в закрывающийся полиэтиленовый пакет для хранения;

повторяют добавление физиологического раствора, встряхивание флакона и помещение флакона в пакет для хранения до тех пор, пока все флаконы, необходимые для общей дозы аннамицина, не будут подготовлены аналогичным образом;

встряхивают во второй раз все флаконы по 2-4 за раз в течение 1-2 минут;

хранят все флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ до готовности к разбавлению в течение от 30 минут до 1 часа;

вынимают флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином из хранилища с температурой $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, не более двух за раз, и после осторожного переворачивания каждого флакона один раз извлекают суспензию без пены из флакона с поддержанием отрицательного давления на протяжении всего извлечения суспензии;

медленно вводят извлеченную суспензию восстановленного липосомального аннамицина без пены в предварительно нагретый не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания с физиологическим раствором, подготовленный, как описано выше, и повторяют этот процесс для второго флакона;

повторяют стадии вынимания флаконов, извлечения суспензии и введения суспензии в предварительно нагретый пакет для внутривенного вливания до тех пор, пока все флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином, необходимые для получения общей дозы аннамицина, не будут

введены в не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания, с получением пакета для внутривенного вливания, содержащего конечный восстановленный липосомальный аннамицин с концентрацией примерно 0,5 мг/мл; и

перемешивают без образования пены физиологический раствор и восстановленный липосомальный аннамицин в пакете для внутривенного вливания, осторожно переворачивая контейнер несколько раз.

Также обеспечен способ лечения рака, в котором вводят пациенту, нуждающемуся в этом, эффективную дозу разбавленного липосомального аннамицина, полученного путем

добавления предварительно нагретого физиологического раствора в один или несколько контейнеров с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина с получением суспензии липосомального аннамицина с концентрацией примерно 0,5-1,5 мг/мл;

выдерживания указанного одного или нескольких контейнеров при 24-45°C;

разбавления указанного суспендированного липосомального аннамицина предварительно нагретым физиологическим раствором с получением липосомального аннамицина в концентрации в физиологическом растворе примерно 0,3-0,7 мг/мл; и

выдерживания указанного одного или нескольких контейнеров с суспендированным липосомальным аннамицином и указанным разбавленным липосомальным аннамицином при 24-45°C во время и после разбавления.

Также обеспечено применение разбавленного восстановленного липосомального аннамицина, полученного в соответствии с указанными выше способами, в производстве лекарственного средства для лечения рака.

Также обеспечен разбавленный восстановленный липосомальный аннамицин, полученный в соответствии с указанными выше способами, для применения при лечении рака.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Схематическое изображение, иллюстрирующее способ восстановления липосомального аннамицина из прелипосомального лиофилизата аннамицина.

Фиг. 2. Наложение результатов гистограмм для образцов при температуре 20-25°C.

Фиг. 3. Наложение результатов гистограмм для образцов при температуре 28-42°C.

Фиг. 4. Наложение результатов гистограмм для образцов при температуре 20-42°C.

Подробное описание изобретения

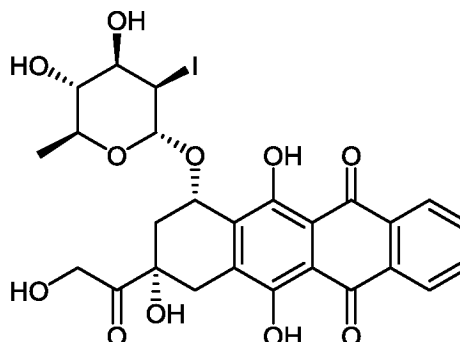
Обеспечен способ приготовления липосомального аннамицина с улучшенной стабильностью и высокой чистотой.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит изобретение(я).

Как используется в данной заявке, следующие термины имеют значение, определенное ниже.

Термин «аннамицин» означает соединение, (7S,9S)-7-(((2R,3R,4R,5R,6S)-4,5-дигидрокси-3-йод-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,9,11-тригидрокси-9-(2-гидроксиацетил)-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион, имеющий следующую структуру:



Термины «липосомы», «липосомальный» и подобные должны означать, как правило, сферические структуры, содержащие липиды, жирные кислоты, структуры типа липидного бислоя, однослойные везикулы и аморфные липидные везикулы. Классически липосомы представляют собой полностью закрытые двухслойные липидные мембраны, содержащие захваченный водный объем. Липосомы включают неклассические формы, в которых аннамицин может находиться внутри бислоя, являться частью бислоя и абсорбироваться на бислое. Липосомы могут быть однослойными везикулами (имеющими одну двухслойную мембрану) или многослойными везикулами (луковичные структуры, характеризующиеся множеством мембранных бислоев, каждый из которых отделен от следующего водным слоем). Бислой состоит из двух липидных монослоев, имеющих гидрофобный «хвостовой»

участок и гидрофильный «головной» участок. Структура мембранного бислоя такова, что гидрофобные (неполярные) «хвосты» липидных монослоев ориентированы к центру бислоя, в то время как гидрофильная «голова» ориентирована в сторону водной фазы.

Термины «прелипосомный лиофилизат» и «прелипосомальный лиофилизат» должны означать неводное вещество, которое будет образовывать липосомы при добавлении водного раствора. В некоторых вариантах осуществления неводное вещество представляет собой сухое (а именно нежидкое, негелеобразное) вещество. Леофилизат широко используется для включения сухого остатка в результате сублимации замороженных жидкостей из нелетучих веществ, остатка в результате роторного испарения и аналогичных процедур, а также сухих композиций, которые при добавлении водной фазы (с перемешиванием или без него) приводят к образованию липосом. В частности, следует понимать, что «прелипосомный леофилизат» не находится в липосомальной форме после леофилизации.

Термин «прелипосомальный леофилизат аннамицина» относится к прелипосомальному леофилизату, в котором лекарственное средство представляет собой аннамицин. В некоторых вариантах осуществления леофилизат получают в соответствии с процедурами, изложенными в публикации патента США 2005/0238707, которая включена в данную заявку посредством отсылки для всех целей.

Термин «предварительно нагретый» означает, что изделие или раствор, или суспензию нагревают до температуры примерно 24-45°C, например 30-45°C, например, 37°C ± 4°C, 37°C ± 2°C или 37°C ± 1°C.

Термин «прелипосомальный леофилизат аннамицина высокой чистоты» должен означать чистоту вещества, которая составляет не менее 95% аннамицина при анализе с помощью ВЭЖХ с использованием проверенного стандартного образца. В некоторых вариантах осуществления аннамицин имеет чистоту, по меньшей мере, 96%, или чистоту, по меньшей мере, 97%, или чистоту, по меньшей мере, 98%, или чистоту, по меньшей мере, 99%.

В предыдущих разделах использовался ряд сокращений и акронимов, полное описание которых приведено ниже:

DMPC	димиристоилфосфатидилхолин
DMPG	1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-[фосфо-(1'-рац-глицерин)] (натриевая соль)
DMCO	диметилсульфоксид
ИБ	внутривенный

ДЭГФ	бис(2-этилгексил)фталат
PLA	прелипосомальный лиофилизированный аннамицин
PBX	поливинилхлорид
WFI	вода для инъекций, USP

Во всем этом описании и в формуле изобретения, которая следует ниже, если контекст не требует иного, слово «содержать» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать как таковое, что подразумевает включение указанного целого числа, шага или группы целых чисел или шагов, а не исключение любого другого целого числа, шага или группы целых чисел или шагов. В данной заявке подразумевается, что при перечислении таких определенных диапазонов указанные диапазоны также включают все эти конкретные целые числа между указанными диапазонами. Например, диапазон примерно 24-45°C также предназначен для охвата 24, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 и 45°C.

Полное раскрытие каждой заявки на патент США и международной патентной заявки, упомянутых в данном патентном описании, полностью включено в данную заявку посредством отсылки для всех целей.

Также обеспечен способ получения липосомального аннамицина, который имеет превосходную однородность и стабильность. Обеспечен новый способ получения липосомального аннамицина, который имеет превосходную однородность и стабильность. В частности, обеспечен способ восстановления аннамицина, включающий стадии, на которых:

добавляют предварительно нагретый физиологический раствор в один или несколько контейнеров с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина с получением суспендированного липосомального аннамицина с концентрацией примерно 0,5-1,5 мг/мл;

выдерживают указанный один или несколько контейнеров при 24-45°C;

разбавляют указанный суспендированный липосомальный аннамицин предварительно нагретым физиологическим раствором с получением липосомального аннамицина с концентрацией примерно 0,5-1,5 мг/мл в физиологическом растворе; и

выдерживают указанный один или несколько контейнеров с суспендированным липосомальным аннамицином и указанным разбавленным липосомальным аннамицином при 24-45°C во время и после разбавления.

В некоторых вариантах осуществления липосомальная суспензия аннамицина имеет концентрацию 0,5-1,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления липосомальная суспензия аннамицина имеет концентрацию 0,8-1,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления липосомальная суспензия аннамицина имеет концентрацию примерно 1 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления общая масса аннамицина в разбавленной суспензии, добавленной в пакет для внутривенного вливания, содержащий предварительно нагретый физиологический раствор, равна необходимой эффективной дозе.

В некоторых вариантах осуществления суспендированный липосомальный аннамицин разбавляют, добавляя его в пакет для внутривенного вливания, содержащий предварительно нагретый физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления изобретения пакет для внутривенного вливания, содержащий физиологический раствор, находится при температуре 30-45°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения пакет для внутривенного вливания, содержащий физиологический раствор, находится при температуре 37°C ± 4°C.

В некоторых вариантах осуществления восстановленный липосомальный аннамицин выдерживают при 24°C или выше. В некоторых вариантах осуществления восстановленный липосомальный аннамицин выдерживают при температуре 24°C или выше до и во время разбавления, а также до и во время инфузии. Неожиданно было обнаружено, что липосомальный аннамицин является нестабильным при температуре ниже 24°C.

В некоторых вариантах осуществления восстановленный липосомальный аннамицин выдерживают при температуре 30-45°C. В некоторых вариантах осуществления восстановленный липосомальный аннамицин выдерживают при температуре 30-42°C. В некоторых вариантах осуществления восстановленный липосомальный аннамицин выдерживают при температуре 37°C ± 4°C. В некоторых вариантах осуществления суспензию липосомального аннамицина выдерживают на уровне или около 37°C, а разбавленный липосомальный аннамицин выдерживают на уровне или около 37°C.

В некоторых вариантах осуществления разбавленный липосомальный аннамицин имеет концентрацию примерно 0,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления на капельной линии для внутривенного вливания используется защитный рукав для того, чтобы гарантировать, что разбавленный липосомальный аннамицин доставляется при температуре 37°C ± 4°C

или выше. В некоторых вариантах осуществления рукав нагревают. В некоторых вариантах осуществления рукав изолирован.

В некоторых вариантах осуществления способ восстановления аннамицина включает стадии, на которых:

добавляют физиологический раствор при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ в один или несколько контейнеров с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина с получением суспендированного липосомального аннамицина с концентрацией примерно 1 мг/мл;

выдерживают указанный один или несколько контейнеров при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$;

разбавляют указанный суспендированный липосомальный аннамицин физиологическим раствором при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ с получением липосомального аннамицина с концентрацией примерно 0,5 мг/мл в физиологическом растворе; и

выдерживают указанный один или несколько контейнеров с суспендированным липосомальным аннамицином и указанным разбавленным липосомальным аннамицином при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ во время и после разбавления.

В некоторых вариантах осуществления разбавленный липосомальный аннамицин выдерживают при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ до и во время введения.

В некоторых вариантах осуществления контейнер с лиофилизированным аннамицином представляет собой флакон, имеющий, по меньшей мере, 4 мл свободного объема после добавления предварительно нагретого физиологического раствора, чтобы обеспечить достаточное перемешивание для образования липосом. В некоторых вариантах осуществления размер флакона составляет 50 мл.

В некоторых вариантах осуществления способ приготовления эффективной дозы восстановленного липосомального состава аннамицина включает стадии, на которых:

подогревают шприцы и не содержащие ПВХ пакеты для внутривенного вливания, каждый из которых содержит физиологический раствор (примерно) 0,9% хлорида натрия для инъекций USP, при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ в течение, по меньшей мере, примерно трех часов в сушильном шкафу или нагревателе для пакетов, при этом

объем физиологического раствора в мл в шприце равен массе в мг прелипосомального лиофилизата аннамицина, подлежащего восстановлению, и

объем физиологического раствора в указанном пакете для внутривенного вливания равен общему количеству физиологического раствора во всех шприцах, и

объем указанного пакета для внутривенного вливания имеет достаточную вместимость, чтобы вместить общий объем физиологического раствора и

липосомального аннамицина для разведения общей дозы липосомального аннамицина;

вынимают из морозильной камеры достаточное количество флаконов, содержащих прелипосомальный лиофилизат аннамицина, для обеспечения желаемой общей дозы аннамицина и дают флаконам постоять при комнатной температуре в течение от 30 минут до 2 часов;

энергично встряхивают каждый флакон с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина для того, чтобы подробить любой сухой осадок;

нагнетают воздух в каждый флакон из заполненных воздухом шприцев для выравнивания давления в каждом флаконе;

добавляют объем физиологического раствора, имеющего температуру $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, из шприца, хранящегося при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ в сушильном шкафу, во флакон, содержащий равный по массе прелипосомальный лиофилизат аннамицина, таким образом, чтобы конечная концентрация аннамицина составляла примерно 1 мг/мл, поддерживая отрицательное давление на протяжении всего добавления физиологического раствора;

немедленно энергично встряхивают флакон вручную в течение 15 секунд, затем помещают флакон в закрывающийся полиэтиленовый пакет для хранения;

повторяют добавление физиологического раствора, встряхивание флакона и помещение флакона в пакет для хранения до тех пор, пока все флаконы, необходимые для общей дозы аннамицина, не будут подготовлены аналогичным образом;

встряхивают во второй раз все флаконы по 2-4 за раз в течение 1-2 минут;

хранят все флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, пока они не будут готовы к разбавлению, в течение от 30 минут до 1 часа;

вынимают флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином из хранилища с температурой $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, не более двух за раз, и после осторожного переворачивания каждого флакона один раз извлекают суспензию без пены из флакона с поддержанием отрицательного давления на протяжении всего извлечения суспензии;

медленно вводят извлеченную суспензию восстановленного липосомального аннамицина без пены в предварительно нагретый не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания с физиологическим раствором, подготовленный, как описано выше, и повторяют этот процесс для второго флакона;

повторяют стадии вынимания флаконов, извлечения суспензии и введения суспензии в предварительно нагретый пакет для внутривенного вливания до тех пор, пока все флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином, необходимые для получения общей дозы аннамицина, не будут введены в не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания, с получением пакета для внутривенного вливания, содержащего конечный восстановленный липосомальный аннамицин с концентрацией примерно 0,5 мг/мл; и

перемешивают без образования пены физиологический раствор и восстановленный липосомальный аннамицин в пакете для внутривенного вливания, осторожно переворачивая контейнер несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления прелипосомальный лиофилизат аннамицина состоит из аннамицина, одного или нескольких липидов и одного или нескольких неионогенных поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления липиды включают DMPC и DMPG, а неионогенное поверхностно-активное вещество включает поверхностно-активное вещество полисорбатного типа, образованное в результате этоксилирования сорбитана с последующим добавлением карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления неионогенное поверхностно-активное вещество включает монолаурат полиоксиэтиленсорбитана. В некоторых вариантах осуществления прелипосомальный лиофилизат аннамицина содержит 1,8 - 2,2 мас. % аннамицина; 3,0 - 3,4 мас. % Полисорбата 20; и 94,4 - 95,2 мас. % липидов, выбранных из DMPC и DMPG. В некоторых вариантах осуществления DMPC составляет 65,3 - 67,3 мас. %, и DMPG составляет 27,1 - 29,9 мас. %.

Также обеспечен способ лечения посредством инфузии пациентам, нуждающимся в этом, эффективной дозы восстановленного липосомального аннамицина, полученного из прелипосомального лиофилизата аннамицина описанным выше способом, при этом температуру липосомальной композиции поддерживали на уровне $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ во время восстановления и введения и использовали в течение 24 часов.

Также обеспечено применение описанного выше восстановленного липосомального аннамицина для лечения рака, включающее введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы разбавленного липосомального аннамицина, полученного, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака молочной железы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, рака желудка, лимфомы Ходжкина и неходжкинской

лимфомы, рака яичников, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, переходноклеточного рака мочевого пузыря и опухоли Вильмса.

Восстановленный липосомальный аннамицин, полученный, как описано в данной заявке, полезен для лечения некоторых видов рака человека, таких как рак молочной железы; лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз (AML) и острый лимфобластный лейкоз; рак желудка; лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома; рак яичников; рак щитовидной железы; рак толстой кишки; переходно-клеточный рак мочевого пузыря и опухоль Вильмса.

Дозировки и пути введения.

Как правило, восстановленный липосомальный состав используется в течение 24 часов после восстановления для лечения пациентов с состояниями, при которых лечение было бы полезным. Введение препарата внутривенно осуществляется стандартными способами и в зависимости от дозировки занимает от 110 до 130 мин.

Липосомальный аннамицин используется в способах лечения рака и в способах подавления роста опухолей у млекопитающих, особенно у людей. Рак, который можно лечить, включает лейкозы и лимфомы. В частности, аннамицин может использоваться для лечения лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). Липосомальный аннамицин может использоваться при лечении лимфом, включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому. Способы включают введение млекопитающему эффективного количества лекарственной композиции.

Стадия введения приемлемо может быть осуществлена с помощью парентеральной и внутривенной, внутриартериальной, внутримышечной, внутрилимфатической, внутрибрюшинной, подкожной, внутриплевральной, интратекальной инъекции или дозировки для местного применения. В некоторых вариантах осуществления аннамицин вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления такое введение повторяют до тех пор, пока не будет достигнута регрессия или исчезновение опухоли, и оно может использоваться в сочетании с формами терапии опухолей, такими как хирургическое вмешательство или химиотерапия с различными агентами. В некоторых вариантах осуществления доза вводимой композиции составляет примерно от 120 до 250 мг/м² по отношению к млекопитающему, которому она вводится.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом не должны толковаться как налагающие ограничения на его объем. Напротив, следует четко понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые после прочтения данного описания могут быть предложены специалистами в данной области техники без отклонения от сути настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

ПРИМЕР 1

Общие способы

А. Вещества

Прелипосомальный лиофилизат аннамицина был получен в виде порошка, содержащего DMPC, DMPG, Полисорбат 20 и аннамицин.

Димиристоилфосфатидилхолин (DMPC) и натриевая соль 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-[фосфор-рац-(1-глицерин)] (DMPG) были получены в виде сухого порошка от Nippon Fine Chemicals, Inc., Osaka, Japan.

Анамицин в форме сольвата ТГФ (чистота >95%) (молекулярная масса = 640,39) был синтезирован, как описано ранее, с небольшими модификациями (Horton, D., Priebe, W. 4-деметокси-3'-дезамино-2'-галоантрациклины и фармацевтические композиции, содержащие их. Патент США №4537882, 1985.)

Физиологический раствор был получен от Abbott Laboratories, North Chicago, Ill.

В следующем примере восстановление прелипосомального аннамицина проводили в соответствии со следующим способом:

Стадия 1: Подготовка шприцев и пакета для внутривенного вливания с физиологическим раствором

Все процедуры проводили в вытяжном шкафу с ламинарным потоком или в чистой комнате с использованием стерильного оборудования.

Были подготовлены шприцы (45 мл) с физиологическим раствором (0,9% хлорида натрия, для инъекций в соответствии с Фармакопеей США (USP)), по одному на каждый флакон с 45 мг липосомального аннамицина, который будет использоваться. Эти шприцы с физиологическим раствором использовали для восстановления прелипосомального аннамицина. Например, для 360 мг общей дозы липосомального аннамицина было подготовлено восемь шприцев.

Шприцы помещали в сушильный шкаф или нагреватель для пакетов для внутривенного вливания с температурой 37°C, по меньшей мере, на 2-3 часа.

Был подготовлен не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания, содержащий дополнительный объем физиологического раствора, равный общему объему физиологического раствора в шприцах, используемых для восстановления прелипосомального аннамицина. Объем пакета для внутривенного вливания был достаточным, чтобы вместить вдвое больший объем, чем объем физиологического раствора в шприцах. Например, если общая доза исследуемого лекарственного средства составляла 360 мг, то требовалось восемь (8) флаконов с 45 мг прелипосомального аннамицина, для каждого из которых требовалось по 45 мл физиологического раствора или всего 360 мл физиологического раствора. Таким образом, был подготовлен не содержащий ПВХ пакет для внутривенного введения, который также содержал 360 мл физиологического раствора. Это было достигнуто путем отбора 640 мл физиологического раствора из стандартного не содержащего ПВХ пакета на 1000 мл с физиологическим раствором. Пакет для внутривенного вливания на 1000 мл имел достаточный размер, чтобы вместить вдвое больший объем, чем объем физиологического раствора, оставшегося в пакете, то есть $2 \times 360 \text{ мл} = 720 \text{ мл}$.

Подготовленный пакет для внутривенного вливания с физиологическим раствором нагревали в коммерчески доступном нагревателе для пакетов для внутривенного вливания, который был предварительно нагрет в соответствии с инструкциями производителя примерно до 37°C , или в сушильном шкафу, нагретом до 37°C . Пакет для внутривенного вливания помещали в нагреватель для пакетов или в сушильный шкаф перед использованием на последующих стадиях примерно на 2-3 часа, так чтобы пакет для внутривенного вливания достиг температуры около 37°C .

Стадия 2: Восстановление прелипосомального лиофилизата аннамицина

Флаконы с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина (45 мг аннамицина, не включая массу сольвата ТГФ, каждый) с общей массой, достаточной для обеспечения общей требуемой дозы лекарственного средства, вынимали из морозильной камеры и оставляли при комнатной температуре на период от примерно 30 минут до примерно 2 часов. Флаконы энергично встряхивали для того, чтобы подробить любой сухой осадок прелипосомального лиофилизата аннамицина, который мог образоваться.

Флаконы перемещали в вытяжной шкаф с ламинарным потоком, и в каждый флакон нагнетали воздух с помощью шприца, заполненного воздухом, до тех пор, пока давление воздуха не уравнилось. Шприцы с 45 мл физиологического раствора доставали по одному из сушильного шкафа с температурой 37°C или нагревателя для

пакетов для внутривенного вливания, предварительно нагретого до 37°C, и сразу же использовали для восстановления. Нагреватель для пакетов или сушильный шкаф помещали в вытяжной шкаф или рядом с вытяжным шкафом, в котором восстанавливали лиофилизированный прелипосомальный аннамицин, чтобы свести к минимуму возможное охлаждение. Физиологический раствор, используемый для восстановления, имел температуру 37°C ($\pm$ 4°C) при смешивании с лиофилизированным лекарственным продуктом во флаконах.

Шприцы вынимали из нагревателя для пакетов или сушильного шкафа по одному, непосредственно перед смешиванием с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина. Например, шприц с 45 мл физиологического раствора вынимали из нагревателя для пакетов или сушильного шкафа с температурой 37°C, и добавляли 45 мл физиологического раствора, имеющего температуру 37°C, в первый флакон с 45 мг прелипосомального лиофилизата аннамицина, что обеспечило конечную концентрацию аннамицина примерно 1 мг/мл. После добавления нормальное давление достигалось с помощью иглы, прокалывающей перегородку. Иглу удаляли, и флакон сразу же энергично встряхивали вручную в течение двух минут, помещали в пластиковый пакет с застежкой-молнией и снова помещали в сушильный шкаф или нагреватель для пакетов при 37°C.

Аналогичным образом, дополнительные шприцы с 45 мл физиологического раствора затем извлекали по одному из нагревателя для пакетов для внутривенного вливания или сушильного шкафа с температурой 37°C, и 45 мл физиологического раствора, имеющего температуру 37°C, добавляли в каждый дополнительный флакон с 45 мг прелипосомального лиофилизата аннамицина, встряхивали и помещали в закрывающийся полиэтиленовый пакет. Каждый флакон помещали в отдельный пластиковый пакет и помещали в сушильный шкаф или нагреватель для пакетов до тех пор, пока все флаконы, необходимые для общей дозы прелипосомального аннамицина, не были восстановлены.

Когда все флаконы были восстановлены и помещены в сушильный шкаф или нагреватель для пакетов, то от двух до четырех флаконов вынимали и встряхивали еще в течение 1-2 минут, а затем снова помещали в сушильный шкаф или нагреватель для пакетов. Это продолжалось до тех пор, пока все флаконы не встряхивали второй раз. Флаконы выдерживали в течение от 30 минут до одного часа при температуре 37°C перед тем, как начать разведение в конечном пакете для внутривенного вливания, как описано на Стадии 2 ниже.

Был проведен анализ размера частиц образцов восстановленного аннамицина, и было определено, что средний размер частиц стабильно составляет примерно 8 мкм, 50% распределены в диапазоне примерно 5 - 10 мкм и 90% распределены в диапазоне примерно 2 - 20 мкм.

Стадия 3: Разведение липосомального аннамицина в пакете для внутривенного вливания

Разведение липосомального аннамицина завершали в течение примерно одного часа после восстановления. Флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином, приготовленным, как описано на Стадии 2, выдерживали при температуре примерно 37°C перед переносом в пакет для внутривенного вливания для разбавления и их не должны были вынимать из сушильного шкафа с температурой 37°C непосредственно до разбавления.

Флакон (45 мг в 45 мл физиологического раствора, по одному) с восстановленным липосомальным аннамицином, приготовленным, как описано выше на Стадии 2, содержащий отмеренное количество физиологического раствора, имеющего температуру примерно 37°C для разбавления, вынимали из сушильного шкафа с температурой 37°C. Флакон осторожно переворачивали и липосомальную суспензию отбирали шприцем. При необходимости выровнять давление перегородку прокалывали на 1 секунду, иглу удаляли и извлечение лекарственного средства продолжали. Суспензию сразу же медленно переносили (чтобы не образовывалась пена) в предварительно нагретый не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания, подготовленный, как описано на Стадии 1. Были приняты меры, чтобы не допустить попадания пены.

Аналогичным образом дополнительные флаконы, достаточные для обеспечения необходимой общей дозы прелипосомального аннамицина, вынимали из сушильного шкафа по одному, осторожно переворачивали, суспензию липосомального аннамицина извлекали с помощью шприца и сразу же медленно переносили в содержимое предварительно нагретого не содержащего ПВХ пакета для внутривенного вливания до тех пор, пока содержимое всех флаконов не будет перенесено в не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания, содержащий физиологический раствор для разведения. Физиологический раствор и липосомальный аннамицин в пакете для внутривенного вливания смешивали, осторожно переворачивая контейнер несколько раз, избегая образования пены. Время записывали на пакете для внутривенного вливания. Конечная концентрация липосомального аннамицина составляла примерно 0,5 мг/мл.

На протяжении всей этой стадии пакет для внутривенного вливания с разбавленным восстановленным липосомальным аннамицином выдерживали при температуре примерно 37°C путем немедленного переноса пакета для внутривенного вливания в предварительно нагретый нагреватель для пакетов для внутривенного вливания.

Нагреватель для пакетов для внутривенного вливания, когда он был готов к переносу в комнату для инфузии пациенту, отключали, переносили через 30-60 минут и подключали сразу же рядом с пациентом для инфузии. Разбавленную суспензию липосомального аннамицина выдерживали при температуре примерно 37°C до и во время инфузии пациенту.

Восстановленный липосомальный аннамицин, разбавленный физиологическим раствором, был стабильным в течение 24 часов при температуре примерно 37°C, после чего лекарственное средство было неприемлемым для введения субъектам. Для введения лекарственного средства использовались только трубки, не содержащие ПВХ и ДЭГФ.

Внимательно следили за временем от начала восстановления до завершения 2-часовой инфузии. С момента восстановления до момента завершения инфузии должно было пройти не более 24 часов.

ПРИМЕР 2

Температурные исследования

Для каждого образца была проведена проверка по внешнему виду. Дополнительные наблюдения за внешним видом проводили сразу после восстановления образца вещества при каждой температуре. Также отмечали любые изменения внешнего вида, которые произошли во время проведения анализа размера частиц.

Результаты наблюдения за внешним видом, полученные до и сразу после восстановления образца вещества, показаны ниже вместе с результатами наблюдения за внешним видом после анализа размера частиц. Результаты наблюдения за внешним видом до восстановления для всех образцов были идентичны контрольным ограничениям. Однако, внешний вид после восстановления зависел от температуры. По мере увеличения температуры образца вероятность наличия недиспергированных частиц уменьшается. Кластеры недиспергированных частиц наблюдались при температурах от 20 до 25°C, в то время как при температурах от 28 до 42°C не было никаких доказательств существования этих кластеров. Кроме того, в таблице показано,

что изменения внешнего вида после восстановления в конце анализа размера частиц были ограничены изменениями при более низких температурах. Эти образцы с более низкой температурой имели тенденцию к диспергированию кластеров частиц, которые присутствовали сразу после восстановления, хотя и не всегда полностью. Неудивительно, что внешний вид образца с более высокой температурой остался прежним, поскольку сразу после восстановления не было недиспергированных кластеров частиц.

Изменение температуры	Внешний вид до восстановления	Внешний вид после восстановления	Дополнительные наблюдения*
Номинальная (37°C)	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево-молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами	Без значительных изменений
20°C	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево-молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами, присутствуют кластеры недиспергированных, несуспендированных частиц образца	Присутствует меньше кластеров
23°C	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево-молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами, присутствует один кластер недиспергированных, несуспендированных частиц образца	Без значительных изменений
25°C	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево-молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами,	Нет кластеров

		присутствует один кластер недиспергированных, несуспендированных частиц образца	
28°C	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево- молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами	Без значительных изменений
30°C	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево- молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами	Без значительных изменений
42°C	Порошок оранжевого цвета без видимых загрязнений	Суспензия оранжево- молочного цвета; без видимого загрязнения посторонними веществами	Без значительных изменений

* Эти наблюдения были сделаны во время анализа образцов, примерно через 1-2 часа наблюдения за внешним видом после восстановления

Исследование размера частиц проводили с использованием лазерного дифракционного анализатора размера частиц. Один образец был подготовлен и проанализирован для каждой из температур 37 (номинальная), 20, 23, 25, 28, 30 и 42°C. Каждую стадию подготовки образца (т.е. температура инкубации и т.д.) и анализа (т.е. температура диспергатора и т.д.) выполняли при указанной температуре.

Результаты, полученные в результате исследования при температурах при анализе размера частиц, приведены ниже. Наложение результатов гистограмм приведено на Фигурах 2–4. В целом результаты по размеру частиц для образцов при температуре 20–25°C значительно отличались от контрольных ограничений, в то время как результаты для образцов при температуре 28–42°C были аналогичными. Результаты для частиц чрезвычайно большого размера для образца при 20°C позволяют предположить, что образец вещества не образовывал липосомы при восстановлении. Результаты для образцов при температуре 23-25°C были значительно меньше контрольных ограничений, что означает, что липосомы находятся в процессе формирования. Результаты для образцов при температуре 28-42°C намного более стабильны и аналогичны контрольным ограничениям. Это указывает на то, что

липосомы полностью сформированы и достаточно стабильны в этом температурном диапазоне. Однако следует отметить, что результаты образца при температуре 28°C не попадают в контрольные ограничения. Это подчеркивает, что, хотя существует изменение размера частиц, которое происходит в диапазоне температур 25-28°C, липосомы могут не сформироваться полностью, пока не будет достигнута температура примерно 30°C. Наконец, следует отметить, что при просмотре результатов для образцов при температуре 28–42°C результат Dv90 увеличивается с увеличением температуры.

Флак- кон	Целе- вая темп. (°C)	Фактич. Темпер. анализа (°C)	Dv10 (мкм)		Dv50 (мкм)		Dv90(мкм)	
			Округ- ленное	Пол- ная точ- ность	Округ- ленное	Пол- ная точ- ность	Округ- ленное	Пол- ная точ- ность
1	37*	37,2	3	2,77	6	5,66	10	9,90
4	20	20,3	17	17,2	69	68,9	165	165
% Разницы			467	521	1050	1117	1550	1567
5	23	22,8	0	0,383	1	0,872	8	7,67
% Разницы			100	86	83	85	20	23
7	25	25,2	0	0,435	1	1,01	3	3,33
% Разницы			100	84	83	82	70	66
6	28	28,0	1	0,796	4	4,27	8	7,63
% Разницы			67	71	33	25	20	23
3	30	29,6	3	2,53	5	5,19	9	8,66
% Разницы			0	9	17	8	10	13
2	42	41,9	2	2,15	6	5,60	10	10,4
% Разницы			33	22	0	1	0	5

*Номинальная

Примечание: Значения полной точности показаны 3 значащими цифрами для улучшения интерпретации данных.

Результаты как по внешнему виду, так и по размеру частиц показывают, что температура влияет на распределение частиц по размеру липосом восстановленного лекарственного препарата. При восстановлении при температурах 20-25°C кластеры

частиц остаются недиспергированными, в то время как результаты по размеру частиц для этих температур сильно различаются. Результаты по внешнему виду и размеру частиц для температур 28-42°C являются намного более стабильными, что указывает на переходной температурный диапазон примерно 25-28°C. Все эти данные указывают на то, что лекарственный препарат следует восстанавливать и поддерживать при температуре примерно 30–42°C.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления и примеры, специалисты в данной области техники признают, что в изобретение могут быть внесены различные модификации без отклонения от его сущности и объема.

Все цитируемые в данной заявке ссылки, включая патенты, заявки на патенты и публикации, полностью включены в данную заявку посредством отсылки, независимо от того, были ли они включены ранее специально или нет.

Различные признаки и варианты осуществления настоящего изобретения, упомянутые в отдельном разделе выше, применимы, при необходимости, к другим разделам, с соответствующими изменениями. Следовательно, функции, указанные в одном разделе, могут быть при необходимости объединены с функциями, указанными в других разделах.

Вышеприведенное описание некоторых конкретных вариантов осуществления предоставляет достаточную информацию, которую можно, применяя текущие знания, легко изменять или адаптировать для различных практических применений таких конкретных вариантов осуществления без отклонения от общей концепции, и, следовательно, такие адаптации и модификации должны подразумевать и предназначены для понимания в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления. Следует понимать, что используемая в данной заявке фразеология или терминология используется с целью описания, а не ограничения. На чертежах и в описании были раскрыты примерные варианты осуществления, и, хотя могут использоваться конкретные термины, они, если не указано иное, используются только в общем и описательном смысле, а не в целях ограничения объема формулы изобретения. Более того, специалист в данной области техники поймет, что определенные стадии описанных в данной заявке способов могут быть упорядочены в альтернативном порядке или стадии могут быть объединены. Следовательно, предполагается, что прилагаемая формула изобретения не ограничивается конкретным вариантом осуществления, раскрытым в данной заявке.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многие эквиваленты вариантов осуществления изобретения, описанных в данной заявке. Такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ восстановления аннамицина, включающий стадии, на которых:
добавляют предварительно нагретый физиологический раствор в один или несколько контейнеров с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина с получением суспендированного липосомального аннамицина с концентрацией 0,5-1,5 мг/мл;
выдерживают указанный один или несколько контейнеров при 24-45°C;
разбавляют указанный суспендированный липосомальный аннамицин предварительно нагретым физиологическим раствором с получением разбавленного липосомального аннамицина с концентрацией 0,3-0,7 мг/мл в физиологическом растворе;
и
выдерживают указанный один или несколько контейнеров с суспендированным липосомальным аннамицином и указанным разбавленным липосомальным аннамицином при 24-45°C во время и после разбавления.
2. Способ по п. 1, в котором указанный суспендированный липосомальный аннамицин имеет концентрацию примерно 1 мг/мл.
3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором общая масса разбавленного липосомального аннамицина равна требуемой эффективной дозе.
4. Способ по любому из п.п. 1-3, в котором суспендированный липосомальный аннамицин разбавляют путем добавления его в предварительно нагретый пакет для внутривенного вливания, содержащий физиологический раствор.
5. Способ по любому из п.п. 1-4, в котором предварительно нагретый физиологический раствор имеет температуру 30-45°C.
6. Способ по любому из п.п. 1-5, в котором температуру суспендированного липосомального аннамицина поддерживают на уровне $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ до, во время и после разбавления.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, в котором разбавленный липосомальный аннамицин имеет концентрацию примерно 0,5 мг/мл.
8. Способ по любому из п.п. 1-7, в котором суспензию липосомального аннамицина выдерживают при температуре на уровне или около 37°C , и разбавленный липосомальный аннамицин выдерживают при температуре на уровне или около 37°C .
9. Способ приготовления эффективной дозы восстановленного липосомального состава аннамицина, включающий стадии, на которых:

подогревают шприцы и не содержащие ПВХ пакеты для внутривенного вливания, каждый из которых содержит физиологический раствор (примерно) 0,9% водного хлорида натрия для инъекций в соответствии с Фармакопеей США (USP), при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ в течение, по меньшей мере, примерно трех часов в сушильном шкафу или нагревателе для пакетов, при этом

объем физиологического раствора в мл в шприце равен массе в мг прелипосомального лиофилизированного аннамицина, подлежащего восстановлению, и

объем физиологического раствора в указанном пакете для внутривенного вливания равен общему количеству физиологического раствора во всех шприцах, и

объем указанного пакета для внутривенного вливания имеет достаточную вместимость, чтобы вместить общий объем физиологического раствора и липосомального аннамицина для разведения общей дозы липосомального аннамицина;

вынимают из морозильной камеры достаточное количество флаконов, содержащих прелипосомальный лиофилизат аннамицина, для обеспечения желаемой общей дозы аннамицина и дают флаконам постоять при комнатной температуре в течение от 30 минут до 2 часов;

энергично встряхивают каждый флакон с прелипосомальным лиофилизатом аннамицина для того, чтобы подробить любой сухой осадок;

нагнетают воздух в каждый флакон из заполненных воздухом шприцев для выравнивания давления в каждом флаконе;

добавляют объем физиологического раствора, имеющего температуру $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ из шприца, хранящегося при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ в сушильном шкафу, во флакон, содержащий равный по массе прелипосомальный лиофилизат аннамицина, таким образом, чтобы конечная концентрация аннамицина составляла примерно 1 мг/мл, поддерживая отрицательное давление на протяжении всего добавления физиологического раствора;

немедленно энергично встряхивают флакон вручную в течение 15 секунд, затем помещают флакон в закрывающийся полиэтиленовый пакет для хранения;

повторяют стадии добавления физиологического раствора, встряхивания флакона и помещения флакона в пакет для хранения до тех пор, пока все флаконы, необходимые для общей дозы аннамицина, не будут подготовлены аналогичным образом;

встряхивают во второй раз все флаконы по 2-4 за раз в течение 1-2 минут;

хранят все флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином при $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ до готовности к разбавлению в течение от 30 минут до 1 часа;

вынимают флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином из хранилища с температурой $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, не более двух за раз, и после осторожного переворачивания каждого флакона один раз извлекают суспензию без пены из флакона с поддержанием отрицательного давления на протяжении всего извлечения суспензии;

медленно вводят извлеченную суспензию восстановленного липосомального аннамицина без пены в предварительно нагретый не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания с физиологическим раствором, подготовленный, как описано выше, и повторяют стадии для второго флакона;

повторяют стадии вынимания флаконов, извлечения суспензии и введения суспензии в предварительно нагретый пакет для внутривенного вливания до тех пор, пока все флаконы с восстановленным липосомальным аннамицином, необходимые для получения общей дозы аннамицина, не будут введены в не содержащий ПВХ пакет для внутривенного вливания, с получением пакета для внутривенного вливания, содержащего конечный восстановленный липосомальный аннамицин с концентрацией примерно 0,5 мг/мл; и

перемешивают без образования пены физиологический раствор и восстановленный липосомальный аннамицин в пакете для внутривенного вливания, осторожно переворачивая контейнер несколько раз.

10. Способ лечения рака, в котором вводят пациенту, нуждающемуся в этом, эффективную дозу разбавленного липосомального аннамицина, причем указанный разбавленный липосомальный аннамицин приготовлен в соответствии со способом по любому из п.п. 1-9.

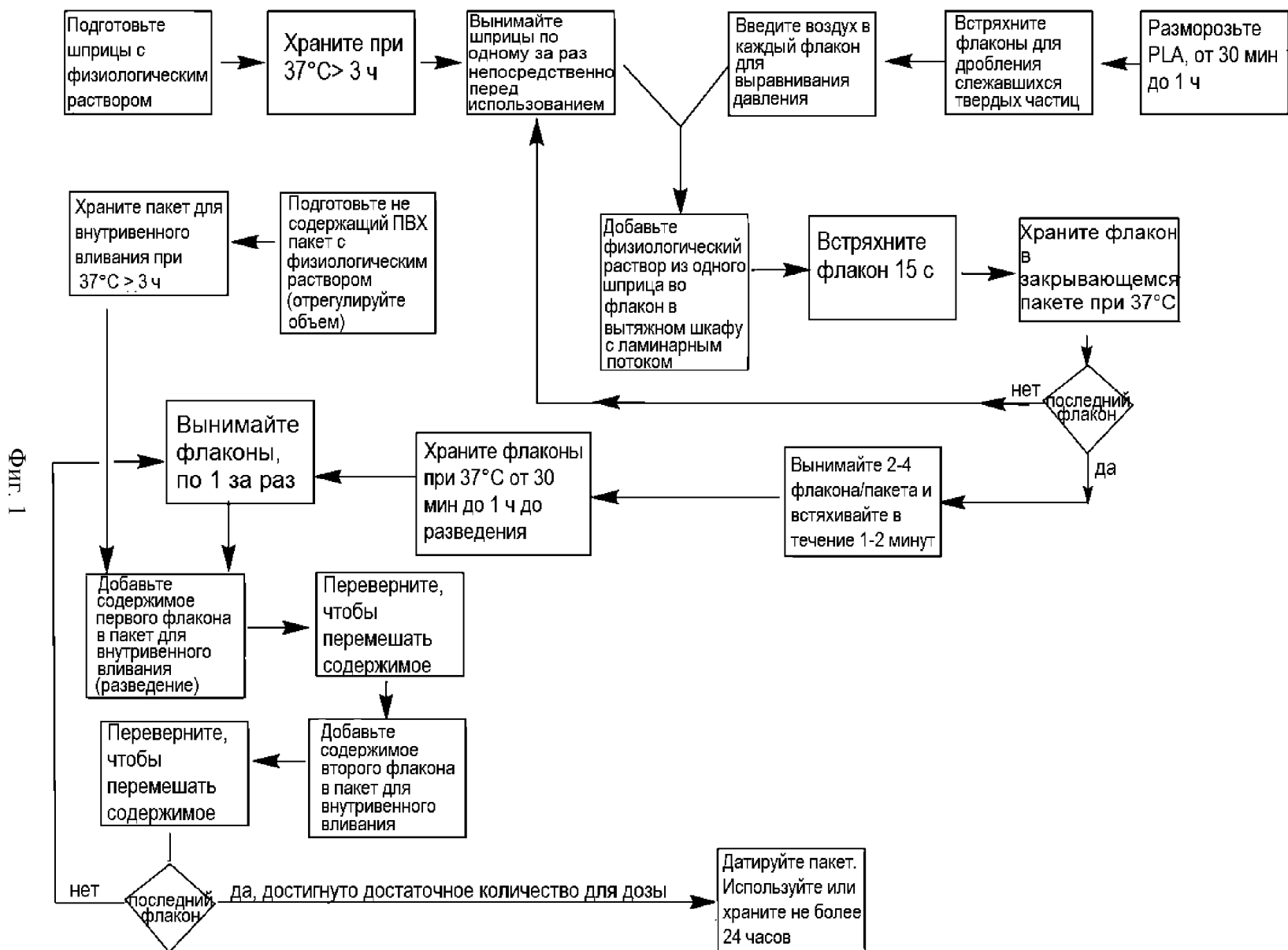
11. Способ по п. 10, в котором указанный липосомальный аннамицин приготовлен в соответствии со способом по п. 5.

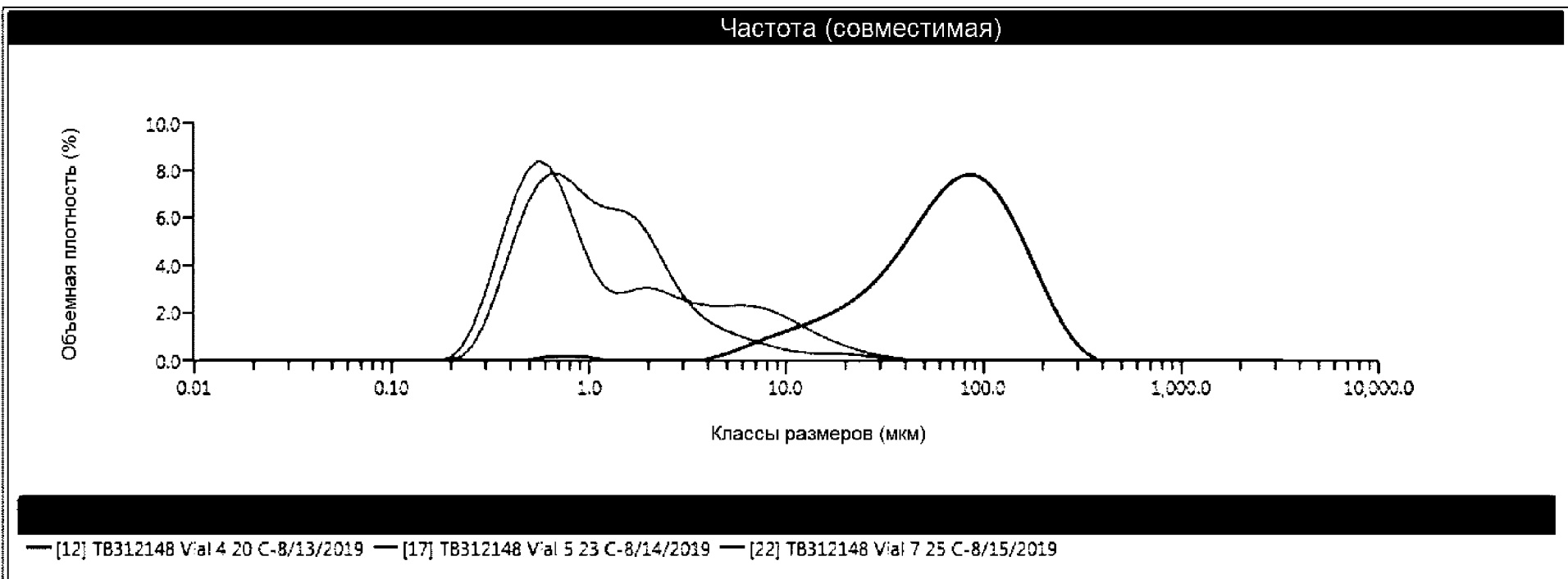
12. Способ по п. 10, в котором указанный липосомальный аннамицин приготовлен в соответствии со способом по п. 6.

13. Способ по п. 10, в котором указанный липосомальный аннамицин приготовлен в соответствии со способом по п. 8.

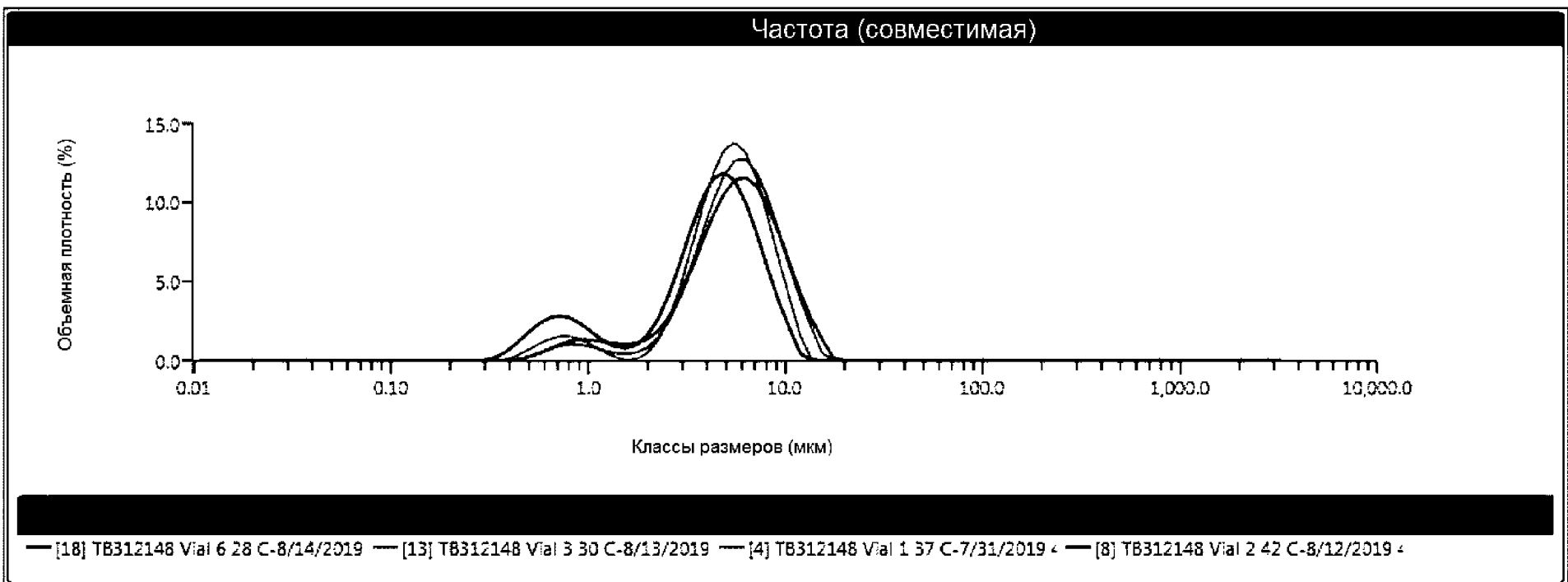
14. Способ по любому из п.п. 10-13, в котором указанный пациент является человеком, а указанный рак выбран из лейкозов и лимфом.

15. Способ по п. 14, в котором указанный рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

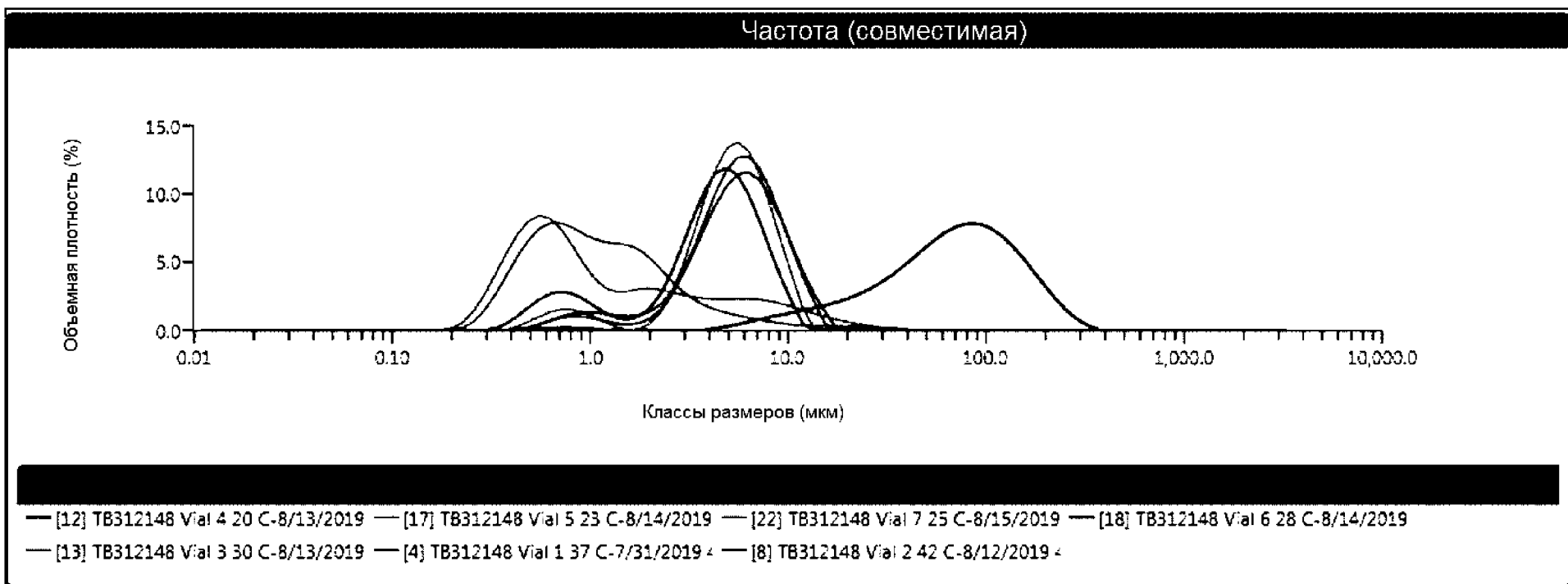




Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4