(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.01.27
- (22) Дата подачи заявки 2020.04.09

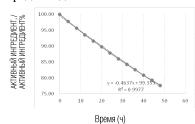
- (51) Int. Cl. A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/19 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (54) КОМПОЗИЦИЯ БЕНДАМУСТИНА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ведомство

- (86) PCT/CN2020/084038
- (87) WO 2021/203377 2021.10.14
- (71) Заявитель: БИКА БАЙОТЕК (ГУАНЧЖОУ) КО., ЛТД (CN)
- **(72)** Изобретатель:

Цзин Юэ, Янь Цин (CN)

- (74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)
- (57) Предложена композиция, включающая следующие компоненты: а) бендамустин или его соль, b) циклодекстрин и с) необязательно стабилизатор, причем стабилизатор выбран из неорганического или органического вещества, содержащего элемент хлор, липоевую кислоту, тиоглицерин, поливинилпирролидон и любое их сочетание, и причем массовое отношение бендамустина или его соли к циклодекстрину составляет от 1:5 до 1:100. Кроме того, предложен способ профилактики или лечения злокачественной опухоли с применением композиции, а также применение композиции при получении лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.



ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575828EA/026

КОМПОЗИЦИЯ БЕНДАМУСТИНА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей бендамустин и его соль, циклодекстрин и необязательно стабилизатор, а также к их применению.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Бендамустин применяется для лечения различных видов злокачественной опухоли, включая лейкемию, болезнь Ходжкина и множественную миелому. В настоящее время в инструкциях к товару под названием TreandaTM указано, что требуется развести восстановленный препарат (в течение 30 минут) в 500 мл разбавителя (физиологический раствор и раствор 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия) для инфузии, с инфузией при концентрации 100 мг/м² в течение 30 минут или при концентрации 120 мг/м² в течение 60 минут. Разбавленная смесь Balrapzo и Treanda может храниться при температуре 2-8°C в течение 24 часов и при комнатной температуре (15-30°C) в течение 3 часов. Поскольку бендамустин крайне нестабилен в воде, инфузия должна быть завершена в течение 3 часов после того, как указанный препарат станет совместимым с физиологическим раствором и раствором 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия.

Одобренный в настоящее время лиофилизированный порошок бендамустина (например, Treanda) необходимо восстановить в течение 15-30 минут, причем процесс восстановления сопровождается распадом. После восстановления его необходимо своевременно развести, а затем осуществить вливание пациенту в течение 3 часов для окончательного завершения процедуры.

Хотя готовый к употреблению бендамустин (например, Bendeka) не требует восстановления, в нем применяется пропиленгликоль, который снижает образование сложного эфира ПЭГ. Он имеет значительно больше разновидностей примесей, чем Treanda, а пропиленгликоль имеет определенные потенциальные риски, которые могут привести к почечной недостаточности и аритмии.

Кроме того, для пациентов, нуждающихся в лечении бендамустином, в случае, если пациенты страдают заболеваниями, такими как серьезное сердечно-сосудистое заболевание, острая левожелудочковая недостаточность, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, цирроз печени, асцит, отек головного мозга, идиопатический отек, артериальная гипертензия и гипокалиемия, следует по возможности избегать применения физиологического раствора. Однако существующие коммерчески доступные продукты имеют содержание активного вещества меньше, чем 95% через час после разбавления 5% раствором глюкозы, поэтому они клинически недоступны. После приготовления 0,9% физиологического раствора время с момента приготовления до инфузии не должно превышать 3 часов. Кроме того, раствор 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия обычно не применяется для инфузии. В случае, когда в больнице отсутствуют запасы, сосуд с 250 мл 5% глюкозы и сосуд с 250 мл 0,9% физиологического раствора часто

смешивают и вводят в инфузионный пакет объемом 500 мл, что увеличивает риск микробного заражения, а также время подготовки. Кроме того, раствор 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия также только наполовину снижает у пациента нагрузку хлоридом натрия.

Кроме того, для некоторых пациентов, нуждающихся в контроле потребления сахара, например, пациентов с диабетом, или пациентов, которым необходимо контролировать потребление как соли, так и сахара, например, пациенты у которых одновременно присутствует гипертензия, высокий холестерин и высокий уровень глюкозы в крови, инъекции бендамустина, полученные с применением 0,45% раствора хлорида натрия, раствора 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия, 2,5% раствора глюкозы и даже воды для инъекций, могут в большей степени устранить риски и беспокойства пациентов. Ввиду вышеуказанных проблем настоящее изобретение направлено на обеспечение препарата бендамустина, который может быть разбавлен до концентрации 0,2-100 мг/мл, при этом удовлетворяя требования пациентов по низкому содержанию соли, низкому содержанию сахара, отсутствию соли и отсутствию сахара, и который может быть стабильным в течение длительного периода времени после разбавления, снижая тем самым риск, вызванный быстрым увеличением примесей, улучшая удобство клинического лечения и уменьшая количество изъятых из оборота лекарственных средств, что будет иметь первостепенное значение, а также является целью разработки препарата по настоящему изобретению.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Всегда было известно, что бендамустин или его соль (API-активный фармацевтический ингредиент) несовместимы с 5% раствором глюкозы. Если пациенту необходимо уменьшить потребление хлорида натрия, для инфузии можно применять только раствор 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия. В результате проведенных исследований авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили композицию, содержащую бендамустин или его соль, которая может быть стабильна в течение, по крайней мере, 3 часов после разбавления 5% раствором глюкозы, тем самым давая надежду пациентам, которые не могут потреблять слишком большое количество хлорида натрия, на лечение бендамустином или его солью.

Настоящее изобретение преимущественно относится к композиции, содержащей бендамустин или его соль, которая может обеспечить стабильность (распад API не больше 5 масс%) в течение, по крайней мере, 3 часов при комнатной температуре (15-30°С) и в условиях естественного освещения при разбавлении 5% раствором глюкозы до концентрации API, составляющей 0,2 мг/мл. Согласно настоящему описанию термин "стабильность" относится ко времени, в течение которого распадается 5 масс% композиции, содержащей бендамустин или его соль, после восстановления или разбавления. Необходимо учесть, что чем дольше время, необходимое для распада 5 масс% бендамустина или его соли, или чем меньше бендамустин или его соль распадаются в течение определенного времени, тем стабильнее восстановленный раствор или разбавленный раствор бендамустина или его соли. Стабильность в настоящем документе включает стабильность при хранении при низких температурах и стабильность при

комнатной температуре, причем стабильность при хранении при низких температурах относится к стабильности при температуре 2-8°C, а стабильность при комнатной температуре относится к стабильности при температуре 15-30°C.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей бендамустин или его соль, которая может обеспечить стабильность (распад API не больше 5 масс%) в течение, по меньшей мере, 6 часов при комнатной температуре (15-30°С) и в условиях естественного освещения при разведении 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации API, составляющей 0,2 мг/мл.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей бендамустин или его соль, которая может быть восстановлена и разбавлена водой для инъекций, 0,9% раствором хлоридом натрия, 0,45% раствором хлоридом натрия, раствором 2,5% раствор глюкозы/0,45% хлорид натрия, 2,5% раствором глюкозы и 5% раствором глюкозы.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей бендамустин или его соль, которая может обеспечить стабильность (распад API не больше 5 масс%) в течение, по меньшей мере, 3 часов при комнатной температуре (15-30°С) и в условиях естественного освещения при восстановлении и разбавлении водой для инъекций, 0,9% раствором хлорида натрия, 0,45% раствором хлорида натрия, раствором 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия, 2,5% раствором глюкозы и 5% раствором глюкозы до концентрации API больше 0,2 мг/мл, например 0,6, 1,0, 2,5, 5, 10, 16, 25 или 100 мг/мл. Значения 0,2 мг/мл и т.д. не являются фиксированными. Настоящая композиция может быть разбавлена до любой концентрации API в диапазоне 0,2 -100 мг/мл, ни одна из которых не может привести к осаждению, вызванному ограничением растворимости, и которая также может обеспечить стабильность в течение, по меньшей мере, 3 часов при комнатной температуре (15-30°С) и при естественном освещении (распад API не больше 5 масс%).

В процессе исследования авторы настоящего изобретения также обнаружили, что присутствие хлорида натрия может снижать растворимость бендамустина, что делает невозможным получение меньшего объема инфузии. Композиция по настоящему изобретению обеспечивает бендамустин в пределах концентрации 0,2-100 мг/мл, при этом не допуская осаждения, вызванного недостаточной растворимостью; таким образом, потребность пациента в меньшем объеме инфузии может быть удовлетворена, и композиция по настоящему изобретению может быть разбавлена до 1-500 мл для применения пациентом. Например, в соответствии с дозировкой, составляющей 100 мг/м², пациенту с площадью поверхности тела (BSA) 1 требуется 100 мг бендамустина, причем композицию по настоящему изобретению можно разбавить разбавителем до 1 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 100 мг/мл, а также можно разбавить до 4 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 25 мг/мл, до 10 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 10 мг/мл, до 20 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 5 мг/мл, до 50 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 2 мг/мл, до 100 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 1 мг/мл, до 250 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 0,4 мг/мл или до 500 мл с получением раствора лекарственного средства с концентрацией 0,2 мг/мл. Разбавитель может представлять собой воду для инъекций, физиологический раствор, 5% раствор глюкозы, 2,5% раствор глюкоза, 0,45% раствор хлорид натрия, раствор 0,45% хлорида натрия/2,5% глюкозы и т.д. Из разведенных растворов лекарственных средств не происходит осаждения кристаллов, а время инфузии обеспечивается не меньше, чем 3 часа.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей бендамустин или его соль, которая может храниться при температуре 2-8°C в условиях недостаточной освещенности в течение, по меньшей мере, 28 суток (распад API составляет не больше 5 масс%) после восстановления водой для инъекции и физиологическим раствором; кроме того, раствор лекарственного средства, восстановленный в первые сутки цикла лечения, можно хранить до 28 суток цикла лечения, снижая, таким образом, экономические потери пациентов. После восстановления имеющиеся в продаже лиофилизированные порошки не могут быть стабилизированы при температуре 2-8°C в течение 28 суток (распад API составляет не больше 5 масс%).

Бендамустин, включенный в некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, представляет собой бендамустин или гидрохлорид бендамустина или другую соль бендамустина.

Согласно изобретения некоторым вариантам осуществления настоящего циклодекстрин. Хотя композиция содержит циклодекстрины могут улучшать растворимость и стабильность плохо растворимого лекарственного средства посредством липофильных полостей, исследования по улучшению стабильности и растворимости водорастворимых лекарств являются немногочисленными.

Циклодекстрины представляют собой широкий ряд циклических полисахаридов, которые могут представлять собой цилиндрические супрамолекулярные структуры, состоящие из 6 или 7 полициклических колец, и их можно разделить на метилированные циклодекстрины, гидроксипропилциклодекстрины, сульфобутилциклодекстрины и т.д., в соответствии с различными группами дериватизации, которые можно разделить на α-циклодекстрины, β-циклодекстрины, γ-циклодекстрины и т.д. в зависимости от количества полициклических колец и могут быть разделены на основные циклодекстрины, кислые циклодекстрины, нейтральные циклодекстрины и т.д. в зависимости от значения рН.

В процессе исследований авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиции циклодекстринов одного типа и бендамустина при аналогичном массовом отношении демонстрировали непостоянство в стабильности при комнатной температуре после растворения. Это оказывает серьезное влияние на безопасность клинического применения препарата с включением бендамустина и циклодекстрина. После многократного сравнения разных видов циклодекстринов от разных производителей и партий, авторы настоящего изобретения обнаружили, что при получении производных циклодекстрина для создания щелочной среды требовалось применение гидроксида натрия, а затем гидроксид натрия и хлорид натрия удаляли посредством таких средств, как соляная

кислота или ионообменная смола на основе сильной кислоты.

На стабильность бендамустина в наибольшей степени оказывает влияние класс циклодекстринов, содержащих остаток гидроксида натрия. Присутствие гидроксида натрия делает рН продуктов циклодекстринов щелочным, вызывая ускоренный распад бендамустина и его соли, что приводит к аномальному увеличению содержания примесей.

Остаточный гидроксид натрия можно удалить посредством катионного обмена с получением циклодекстрина, не содержащего гидроксид натрия и/или хлорид натрия. Такие циклодекстрины обеспечивают относительно плохую стабильность композиции с бендамустином с учетом аналогичного массового отношения, что более важно, особенно в случае, когда он совместим с глюкозой.

Хлорсодержащий циклодекстрин получают путем нейтрализации остаточного гидроксида натрия с образованием хлорида натрия, причем с обессоливанием или без него конечное содержание ионов хлорида находится в диапазоне 0,001-5 масс%. Бендамустин более стабилен, чем в сочетании с аналогичной массой обессоленного циклодекстрина, причем стабильность бендамустина возрастает с увеличением содержания ионов хлора. Однако циклодекстрины разных производителей, полученные разными производственными методами, разных партий и разных типов имеют относительно большие различия в остатках ионов хлорида. Различные способы удаления хлорида натрия могут обеспечить содержание ионов хлорида в циклодекстринах в пределах 0-5% (процентное отношение масс), причем один грамм циклодекстрина содержит около 0-50 мг хлорида натрия. Чем больше массовое отношение циклодекстрина к бендамустину, тем больше массовое отношение ионов хлорида к бендамустину. В препарате бендамустина ионы хлора выступают в качестве стабилизатора, а чрезмерно высокое содержание ионов хлора не только угрожает жизни и здоровью пациентов с диетой с низким содержанием натрия, но также неблагоприятно сказывается на качестве комплексного продукта, вызывая потенциальную опасность для качества. Добавление стабилизатора может уменьшить количество циклодекстрина и снизить риск применения пациентами с нарушением функции почек. Можно получить препарат бендамустина с лучшей стабильностью и стабильным качеством, если рационально контролировать содержание ионов хлора в циклодекстрине и регулировать количество стабилизатора.

В настоящем патенте для повышения стабильности бендамустина и его соли применяется циклодекстрин с содержанием ионов хлорида, составляющим 0-5% (масса/масса), и предпочтительно циклодекстрин с содержанием ионов хлорида, составляющим 0-3% (масса/масса), и более предпочтительно содержание ионов хлорида, составляющим 0-1% (масса/масса), например, 0,01-1% (масса/масса), применяется для улучшения стабильности бендамустина и его соли. Используемый в настоящем документе термин "хлорсодержащий циклодекстрин" относится к циклодекстрину, содержащему хлорид натрия, причем содержание хлора в циклодекстрине соответствует массовой доле хлорида натрия относительно циклодекстрина.

Циклодекстрин согласно некоторым вариантам осуществления по настоящему

изобретению представляет собой сульфобутил-β-циклодекстрин. Степень замещения сульфобутил-β-циклодекстрина может составлять 1-11, наиболее широко применяется степень замещения, составляющая 6-7.

Циклодекстрин согласно некоторым вариантам осуществления по настоящему изобретению представляет собой гидроксипропил-β-циклодекстрин. Степень замещения гидроксипропил-β-циклодекстрина может составлять 1-11, наиболее широко используется степень замещения, составляющая 4-9.

Согласно некоторым более предпочтительным вариантам циклодекстрин представляет собой сульфобутил-β-циклодекстрин.

Согласно некоторым вариантам осуществления по настоящему изобретению стабилизатор включает неорганические или органические вещества, содержащие элемент хлор, такие как хлорид натрия и хлорид холина, причем стабилизатор способствует взаимодействию с циклодекстрином с обеспечением композиции с лучшими характеристиками, чем композиция, содержащая только циклодекстрин.

Согласно некоторым вариантам осуществления по настоящему изобретению стабилизатор включает поливинилпирролидон (например, PVPK12, PVPK17 и PVPK30), липоевую кислоту, тиоглицерин и т.д., причем стабилизатор помогает взаимодействовать с циклодекстрином, с обеспечением композиции с лучшими характеристиками, чем композиция, содержащую только циклодекстрин.

Путем регулирования содержание хлора и содержания стабилизатора в циклодекстрине, настоящее изобретение может подавлять распад бендамустина и его соли, а также сократить время растворения бендамустина и его соли, достигая тем самым большого преимущества применения бендамустина в среде с низким содержанием натрия.

Согласно настоящему изобретению могут дополнительно добавляться бактериостатическое средство, регулятор осмотического давления и т.д. в соответствии с известными схемами.

Согласно настоящему изобретению лиопротектор или проппант, такой как маннит, могут быть дополнительно добавлены в соответствии с известными схемами. Лиопротектор или проппант применяются для изменения морфологии и времени повторного растворения лиофилизированного порошка.

Массовое отношение бендамустина и его соли к циклодекстрину в настоящем изобретении составляет 1:5-100. Хотя более высокая доля циклодекстрина может обеспечить лучшую стабильность, проблемы, такие как, себестоимость и безопасность вспомогательных веществ, существуют в реальных условиях. Все отдельные значения и поддиапазоны массового отношения 1:5-100 включены и раскрыты в настоящем документе. Например, массовое отношение бендамустина и его соли к циклодекстрину может составлять 1:5-24 или также может составлять 1:24-100.

Массовое отношение бендамустина и его соли к стабилизатору согласно настоящему изобретению составляет 1:0-5. Все отдельные значения и поддиапазоны массового отношения 1:0-5 включены и раскрыты в настоящем документе.

Композиция по настоящему изобретению может быть получена в виде сухого порошкообразного препарата путем сушки вымораживанием и сушки распылением. Концентрация бендамустина в растворе перед лиофилизацией может составлять 0,2-100 мг/мл. Все отдельные значения и поддиапазоны 0,2-100 мг/мл включены и раскрыты в настоящем документе.

Кроме того, настоящее изобретение относится к композиции или инъекции, содержащей вышеуказанный разбавитель, причем указанная композиция или инъекция содержит бендамустин или его соль, циклодекстрин, необязательно стабилизатор и разбавитель, где массовое отношение бендамустина или его соли к циклодекстрину составляет от 1:5 до 1:100, а разбавитель выбран из группы, состоящей из воды для инъекций, 0,9% раствора хлорида натрия, 0,45% раствора хлорида натрия, раствора 0,45% хлорида натрия/2,5% глюкозы, 2,5% раствора глюкозы и 5% раствора глюкозы. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве разбавителя применяется 5% раствор глюкозы.

Настоящее изобретение также относится к способу профилактики или лечения злокачественной опухоли, включающий обеспечение субъекта инъекцией бендамустина или его соли в концентрации 0,2-100 мг/мл, причем инъекция содержит бендамустин или его соль, циклодекстрин, необязательно стабилизатор и разбавитель, при массовом отношении бендамустина или его соли к циклодекстрину, составляющему 1:5-100.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли. Злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы и рака молочной железы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются рядовым специалистом в данной области техники.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 показана кривая изменения процентного содержания API в течение времени t (ч) из примера 1.

На фигуре 2 показана порошковая рентгенограмма лиофилизированного порошка из примера 16.

Примеры

Следующие примеры используются для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, но никоим образом не ограничивают действительный объем настоящего изобретения.

Для определения содержания посредством ВЭЖХ и родственных веществ в примерах можно сделать ссылку на формулировку USP43 Фармакопеи США в отношении исходного материала бендамустина и препаратов. Метод ВЭЖХ предусматривает следующее:

Хроматографическая колонка	L60, 150 мм × 4,6 мм, 5 мкм			
длина волны детектирования	254 нм			
Температура колонки		30°C		
Скорость потока		1,0 мл/ми	ІН	
Объем введенной пробы		20 мкл		
Подвижная фаза А	0,1% (об./	об.) трифторуксу	сная кислота-вода	
Подвижная фаза Б	0,1% (o	б./об.) трифторуі	ксусная кислота-	
		ацетонитр	ил	
Программа градиентного	Время	Подвижная	Подвижная фаза В	
элюирования	(мин)	фаза А (%)	(%)	
	0	93	7	
	5	93	7	
	13	73	27	
	16	73	27	
	25 43 57			
	26	10	90	
	31	10	90	
	40	93	7	
	45	93	7	

Если не указано иное, комнатная температура в примерах соответствует 15-30°C.

Если не указано иное, хранение в холодильнике в примерах соответствует хранению при температуре 2-8°C.

Лиофилизация (сушка вымораживанием) в примерах также может быть заменена другими средствами сушки, такими как сушка распылением.

Согласно примерам 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия также может представлять собой физиологический раствор, а инъекционный раствор 0,45% хлорида натрия/2,5% глюкозы также выражен в виде описаний эквивалентных значений, например инъекционный раствор 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия или инъекционный раствор глюкозы и соли в половинных долях.

Используемый в примерах термин "сухой порошок" или "сухой порошкообразный препарат" относится к любому твердому веществу, полученному путем непрерывной сушки, такой как сушка распылением или сушка в псевдоожиженном слое, неводного раствора или водного раствора или сочетания водного раствора и неводного раствора. В следующих примерах, получения, при которых не указаны конкретные условия, следует осуществлять в соответствии с обычными условиями в данной области техники или условиями, предложенными производителями.

АРІ, представленный в примерах, представляет собой гидрохлорид бендамустина.

Пример 1 Стабильность API в композиции при комнатной температуре через 48 часов после разбавления до 0,2 мг/мл 0,9% раствором хлорида натрия

Компонент (любой)		АРІ:Циклодекстрин
API	100 мг	1:8
Сульфобутил-β-циклодекстрин	800 мг	
Вода для инъекционного раствора	2 мл	
(для разбавления до постоянного		
объема)		

В воде для инъекционного раствора растворяли 800 мг сульфобутил-βциклодекстрина (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине, составляло 0,08 масс%) и разбавляли до постоянного объема 2 мл, затем раствор охлаждали до 4°С, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, после чего раствор фильтровали через фильтр с диаметром ячейки 0,22 мкм, разбавляли до 0,2 мг/мл 0,9% раствором хлоридом натрия, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 48 часов посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

Время (ч)	API (C/C0%)
0	100,00
4	97,77
8	95,67
12	93,59
16	91,65
20	89,77
24	87,86
28	86,04
32	84,27
36	82,55
40	80,85
44	79,27
48	77,64

В соответствии с вышеуказанными данными, со временем по оси абсцисс и процентным содержанием API по оси ординат (см. прилагаемую фигуру 1), можно видеть, что снижение содержания API было линейным, циклодекстрин не оказывал явного влияния на скорость распада, а действие сочетания API и циклодекстрина не оказывало влияние на высвобождение лекарственного средства.

Пример 2 Влияние температуры перемешивания на примеси в растворе перед лиофилизацией

	Компонент (любой)	Температура	
			перемешивания
1	API	100 мг	4°C
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора	4 мл	
	(для разбавления до постоянного		
	объема)		
2	API	100 мг	10°C
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора	4 мл	
	(для разбавления до постоянного		
	объема)		
3	API	100 мг	20°C
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора	4 мл	
	(для разбавления до постоянного		
	объема)		

В воде для инъекционного раствора растворяли 2400 мг сульфобутил-β-циклодекстрина (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до постоянного объема 4 мл, затем растворы охлаждали до соответственно 4°С, 10°С и 20°С, добавляли АРІ и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, перемешивание продолжали в течение 30 минут, растворы фильтровали через фильтр с диаметром ячейки 0,22 мкм, разбавляли до 0,2 мг/мл 0,9% раствором хлорида натрия и определяли содержание активных веществ и примесей в момент времени 0 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

Температура (°C)	HP1* (площадь в %)	API (площадь в %)
4	0,22	99,59
10	0,21	99,60
20	0,23	99,56

Примечание: примесь HP1 была наиболее преобладающей примесью распада бендамустина, а короткое время стабильности бендамустина в водном растворе в основном было связано с HP1, полученным гидролизом. Структурная формула HP1 была следующей:

Из данных вышеприведенной таблицы видно, что сульфобутил- β -циклодекстрин позволяет получать бендамустин при относительно высокой температуре, и отсутствует необходимость получать бендамустин при температуре 4-15°C в соответствии с существующим способом получения.

Пример 3 Стабильность композиции после разбавления различными растворителями для разбавления

	Компонент (любой)	Температура	
			перемешивания
1	API	4°C	
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

В воде для инъекционного раствора растворяли 2400 мг сульфобутил-βциклодекстрина (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине, составляло 0,08 масс%) и разбавляли до постоянного объема 4 мл, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, перемешивание продолжали в течение 30 минут и раствор фильтровали через фильтр с диаметром ячейки 0,22 мкм, разбавляли до 0,2 мг/мл соответствующим растворителем для разбавления и определяли стабильность при хранении в холоде в течение 24 часов и стабильность при комнатной температуре в течение 6 часов посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

Стабильность при хранении в холоде в течение 24 часов

Стабильность при хранении в холоде в течение 24 часов					
	Время (ч)	НР1 (площадь	АРІ (площадь	API	
		в %)	в %)	(C/C0%)	
5% раствор глюкозы	0	0,23	99,77	100,00	
	6	0,41	99,59	100,00	
	12	0,58	99,37	99,50	
	24	0,93	99,00	100,00	
0,9% раствор хлорида натрия	0	0,18	99,82	100,00	
	6	0,28	99,72	100,00	
	12	0,37	99,63	99,50	

	24	0,55	99,45	99,50
Вода для инъекционного	0	0,22	99,78	100,00
раствора				
	6	0,41	99,59	100,00
	12	0,62	99,38	99,50
	24	1,01	98,89	99,00
2,5% раствор глюкозы	0	0,23	99,77	100,00
	6	0,41	99,59	99,51
	12	0,59	99,41	99,51
	24	0,94	99,01	98,52
0,45% хлорид натрия	0	0,21	99,79	100,00
	6	0,31	99,69	99,50
	12	0,42	99,58	100,00
	24	0,64	99,36	99,50
раствор 2,5% глюкозы/0,45%	0	0,22	99,78	100,00
хлорид натрия				
	6	0,33	99,67	99,50
	12	0,42	99,58	99,50
	24	0,64	99,36	99,50

Из вышеприведенной таблицы видно, что после разбавления до концентрации 0,2 мг/мл 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы и хранении в условиях холода в течения 24 ч содержание АРІ практически не изменилось, а стабильность композиции значительно улучшился.

Стабильность при хранении в условиях холода в течение 6 ч

	Время (ч)	НР1 (площадь	АРІ (площадь	API (C/C0%)
		в %)	в %)	
0,9% раствор хлорида	0	0,23	99,77	100,00
натрия				
	3	1,54	98,39	98,13
	6	2,76	97,07	96,73
5% раствор глюкозы	0	0,24	99,73	100
	3	2,48	97,27	97,13
	6	4,40	95,04	94,74
Вода для	0	0,23	99,72	100,00
инъекционного				

раствора				
	3	3,15	96,59	96,02
	6	5,55	93,69	92,54
2,5% раствор глюкозы	0	0,34	99,46	100
	3	3,15	96,47	96,67
	6	5,37	93,97	93,85
0,45% раствор	0	0,23	99,75	100,00
хлорида натрия				
	3	1,99	97,93	98,00
	6	3,61	96,14	96,00
раствор 2,5%	0	0,22	99,74	100,00
глюкозы/0,45%	3	1,84	98,03	97,52
хлорид натрия	6	3,33	96,39	95,54

Из вышеприведенной таблицы видно, что после разбавления до концентрации 0,2 мг/мл водой для инъекционного раствора, 5% раствором глюкозы, 2,5% раствором глюкозы, раствором 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия, 0,45% раствором хлорида натрия и 0,9% раствором хлорида натрия можно было обеспечить, по крайней мере, стабильность в течение, по крайней мере, трех часов (распад АРІ составлял меньше 5%).

	Компонент (любой)	Температура	
			перемешивания
1	API	4°C	
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

В воде для инъекционного раствора растворяли 2400 мг сульфобутил-βциклодекстрина (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине, составляло 0,08 масс%) и разбавляли до постоянного объема 4 мл, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, перемешивание продолжали в течение 30 минут, раствор фильтровали через фильтр с ячейкой 0,22 мкм, разбавляли до 100 мг/мл соответствующим растворителем для разбавления и хранили в условиях холода при температуре 2-8°С и наблюдали осаждение кристаллов через 24 часа и 28 суток:

Концентрация	24 ч	28 суток
(мг/мл)		

0,9% раствор	0,2	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
хлорида натрия		кристаллов	кристаллов
	0,6	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	50	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	100	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
5% раствор	0,2	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
глюкозы		кристаллов	кристаллов
	0,6	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	50	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	100	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
Вода для	0,2	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
инъекционного		кристаллов	кристаллов
раствора			
	0,6	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждени
		кристаллов	кристаллов
	50	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	100	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
2,5% раствор	0,2	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
глюкозы		кристаллов	кристаллов
	0,6	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	50	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждени:
		кристаллов	кристаллов
	100	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждени:
		кристаллов	кристаллов
0,45% раствор	0,2	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения

хлорида натрия		кристаллов	кристаллов
	0,6	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	50	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	100	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
раствор 2,5%	0,2	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
глюкозы/0,45%		кристаллов	кристаллов
хлорида натрия			
	0,6	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	50	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов
	100	Отсутствие осаждения	Отсутствие осаждения
		кристаллов	кристаллов

Из приведенной выше таблицы видно, что в различных растворителях для разведения бендамустин или его соль в композиции могут достигать растворимости, составляющей 0,2-100 мг/мл, причем при клиническом применении может отсутствовать образование кристаллов, обусловленное низкой растворимостью.

Пример 5 Стабильность композиции, содержащей гидроксипропил-β-циклодекстрин, после разбавления 5% раствором глюкозы

	Компонент (любой)	АРІ:Циклодекстрин	
1	API	100 мг	1:24
	Гидроксипропил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Хлорид натрия	40 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующее предписанное количество циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора и разбавляли до соответствующего объема, раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разбавляли до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

	Время (ч)	HP1 (площадь	АРІ (площадь в %)	API (C/C0%)
		в %)		
1	0	0,24	99,57	100,00
	3	3,12	96,65	97,25
	6	6,00	93,66	93,81

Из приведенной выше таблицы видно, что гидроксипропил-β-циклодекстрин (содержание хлора в гидроксипропил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) может применяться для получения композиции со стабильностью в течение не меньше трех часов (распад API составлял меньше 5%).

Пример 6
Стабильность композиций, содержащих API и сульфобутил-β-циклодекстрин, при различных массовых отношениях после разбавления 5% раствором глюкозы

Комп	юнент (любой)		АРІ:Циклодекстрин
1	API	100 мг	1:5
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	500 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
2	API	100 мг	1:12
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	1200 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
3	API	100 мг	1:36
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	3600 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	6 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
4	API	100 мг	1:60
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	6000 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	10 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
5	API	24 мг	1:100
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-

циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разводили до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы для инъекций, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ.

Данные были такими, как показано в следующей таблице:

	Время (ч)	НР1 (площадь в %)	API (площадь в %)	API (C/C0%)
1	0	0,28	99,7	100,00
	3	5,33	94,09	93,15
	6	9,34	89,05	87,10
2	0	0,28	99,72	100,00
	3	3,71	95,87	95,23
	6	6,50	92,42	90,95
3	0	0,20	99,80	100,00
	3	2,07	97,69	97,81
	6	3,67	95,84	94,89
4	0	0,23	99,77	100,00
	3	1,87	97,93	97,65
	6	3,33	96,23	95,29
5	0	0,20	99,78	100,00
	3	1,43	98,47	98,08
	6	2,26	97,55	96,15

Из вышеприведенной таблицы видно, что с увеличением доли циклодекстрина скорость распада API становилась все меньше и меньше после разбавления API в композиции до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы.

Пример 7 Стабильность композиций, содержащих хлорид натрия, после разбавления 5% раствором глюкозы

Компон	ент (любой)	АРІ:хлорид натрия	
1	API	100 мг	1:0,36
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Хлорид натрия	36 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
2	API	100 мг	1:0,72
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	

	Хлорид натрия	72 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующие предписанные количества сульфобутил-β-циклодекстрина и хлорида натрия растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°С, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 30-120 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разводили до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы для инъекций, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

	Время (ч)	HP1 (площадь	АРІ (площадь	API (C/C0%)
		в %)	в %)	
1	0	0,17	99,82	100,00
	3	1,74	98,19	97,63
	6	3,21	96,43	95,73
2	0	0,19	99,80	100,00
	3	1,68	98,23	98,11
	6	3,12	96,51	95,75

Время растворения предписанной композиции, в которую добавляли хлорид натрия, было больше, чем у композиции, в которую не добавляли хлорид натрия. Время растворения предписанной композиции, в которую не добавляли хлорид натрия, составляло около 5 минут, а время растворения предписанной композиции, в которую добавляли хлорид натрия, изменялось от 5 до 120 минут.

Пример 8

Стабильность композиций, содержащих циклодекстрины с различным содержанием хлора, после разбавления 5% глюкозой

Ког	мпонент (любой)	АРІ:Циклодекстрин	
1	API	100 мг	1:24
	Сульфобутил-β-циклодекстрин а	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора	4 мл	
2	API	100 мг	1:24
	Сульфобутил-β-циклодекстрин b	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора	4 мл	
3	API	100 мг	1:24
	Сульфобутил-β-циклодекстрин с	2400 мг	

	Вода для инъекционного раствора	4 мл	
4	API	100 мг	1:24
	Сульфобутил-β-циклодекстрин d	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора	4 мл	

Содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине было ниже линии обнаружения и определялось как 0;

содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине b составило 0,01%; содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине с составляло 1%; и содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине d составило 3%.

Соответствующее предписанное количество циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора и разбавляли до соответствующего объема, раствор охлаждали до 4°С, добавляли АРІ и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разбавляли до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

	Время (ч)	НР1 (площадь	АРІ (площадь	API (C/C0%)
		в %)	в %)	
1	0	0,25	99,70	100
	3	2,64	97,05	96,96
	6	4,82	94,78	94,53
2	0	0,24	99,73	100
	3	2,48	97,27	97,13
	6	4,40	95,04	94,74
3	0	0,22	99,73	100
	3	2,35	97,24	97,13
	6	4,31	95,22	95,04
4	0	0,21	99,76	100
	3	1,97	97,63	97,57
	6	3,49	96,05	95,68

Из вышеприведенной таблицы видно, что циклодекстрин и бендамустин при одинаковом массовом отношении демонстрируют лучшую стабильность по мере увеличения содержания хлора.

Пример 9

Стабильность композиций, содержащих разные массовые доли PVPk12, после разбавления 5% раствором глюкозы

Компонент (любой)	API:PVPk12

1	API	100 мг	1:0,5
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	PVPk12	50 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
2	API	100 мг	1:1
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	PVPk12	100 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
3	API	100 мг	1:2
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	PVPk12	200 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующие предписанные количества сульфобутил-β-циклодекстрина и PVPk12 растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разводили до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы для инъекций, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

НР1 (площадь АРІ (площадь API (C/C0%) Время (ч) в %) в %) 1 0 0,25 99,55 100,00 3 2,25 97,48 97,52 95,57 95,54 6 3,96 2 0 0,23 99,56 100,00 3 2,36 97,32 97,57 6 4,26 95,23 95,15 3 0 0,29 99,42 100,00 3 2,44 97,18 97,49 95,13 95,48 6 4,33

Пример 10

Стабильность композиций, содержащих PVPk12 и хлорид натрия, после разбавления 5% раствором глюкозы

	Компонент (любой)				
1	API	100 мг			
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг			
	PVPk12	50 мг			
	Хлорид натрия	72 мг			
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл			
	постоянного объема)				
2	API	100 мг			
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг			
	PVPk12	50 мг			
	Хлорид натрия	36 мг			
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл			
	постоянного объема)				

Соответствующие предписанные количества сульфобутил-β-циклодекстрина, PVPk12 и натрия хлорида растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 30 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разводили до 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы для инъекций, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

	Время (ч)	НР1 (площадь	API (площадь	API (C/C0%)
		в %)	в %)	
1	0	0,18	99,80	100,00
	3	1,70	98,19	98,07
	6	3,11	96,49	95,65
2	0	0,21	99,76	100,00
	3	1,73	98,17	97,64
	6	3,16	96,44	95,75

Пример 11

Стабильность при различных конечных концентрациях разведения (0,6, 1,0, 2,5, 5, 10 и 16 мг/мл)

Компонент (любой)		АРІ:Циклодекстрин	
1	API	100 мг	1:24

Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
Вода для инъекционного раствора	4 мл	
(для разбавления до постоянного		
объема)		

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали в виде лиофилизированного порошка. Лиофилизированный порошок разбавляли до концентрации 0,6, 1, 2,5, 5, 10 и 16 мг/мл 5% раствором глюкозы для инъекции, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

Конечная	Время (ч)	HP1	API	API (C/C0%)
концентрация(мг/мл)		(площадь	(площадь	
		в %)	в %)	
0,6	0	0,19	99,79	100,00
	3	1,56	98,30	97,62
	6	2,76	96,94	96,19
1	0	0,20	99,78	100,00
	3	1,27	98,64	98,98
	6	2,14	97,64	97,97
2,5	0	0,18	99,79	100,00
	3	0,84	99,09	99,49
	6	1,40	98,50	98,99
5	0	0,17	99,82	100,00
	3	0,56	99,41	100,96
	6	0,94	98,99	100,96
10	0	0,17	99,81	100,00
	3	0,41	99,57	100,00
	6	0,63	99,33	100,47
16	0	0,17	99,82	100,00
	3	0,30	99,69	100,17
	6	0,42	99,55	100,35

Из приведенной выше таблицы видно, что с увеличением конечной концентрации разбавления скорость распада API также постепенно снижалась через 3 и 6 часов. При

взятии 100-120 мг/м² площади поверхности тела (BSA) для расчета дозы требовалось 100-360 мг бендамустина на 1-3 м²; кроме того, в случае разведения до 500 мл концентрация бендамустина составляла 0,2-0,72 мг/мл; при разведении до 250 мл концентрация бендамустина составляла 0,4-1,44 мг/мл; при разведении до 100 мл концентрация бендамустина составляла 1-3,6 мг/мл; при разведении до 50 мл концентрация бендамустина составляла 2-7,2 мг/мл; и в случае разведения до 25 мл концентрация бендамустина составляла 4-14,4 мг/мл. Для пациентов, которым требовался уменьшенный объем инфузии, можно было обеспечить достаточную растворимость, при которой не происходило осаждение, а также стабильность в течение не меньше, чем 3 ч (распад АРІ составлял не больше 5%).

Пример 12 Время восстановления для различных концентраций восстановления и стабильность разведения 5% раствором глюкозы

Компон	нент (любой)	АРІ:Циклодекстрин	
1	API	100 мг	1:24
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали лиофилизированный порошок с помощью лиофилизатора.

Кривая сублимационной сушки была следующей: температура предварительного охлаждения перегородок составляла 5°C, замораживание осуществляли при -50°C в течение 6 часов, первичную сушку осуществляли при -20°C в течение 48 часов, вторичную сушку осуществляли при 30°C в течение 6 часов. Температуры и время предварительного замораживания, первичной сушки и вторичной сушки можно регулировать при необходимости.

Разводили 5% раствором глюкозы для инъекций до концентрации 2,5, 10 и 25 мг/мл, регистрировали время восстановления и после восстановления продолжали разводить 5% раствором глюкозы для инъекций до концентрации 0,2 мг/мл, раствор оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. В следующей таблице показано время восстановления:

Конечная концентрация(мг/мл)	Время восстановления (сек)
2,5	30
10	60

25	180

В следующей таблице показаны данные стабильности:

Концентрация	Время (ч)	HP1	АРІ (площадь	API (C/C0%)
восстановления		(площадь	в %)	
(мг/мл)		в %)		
2,5	0	0,29	99,71	100,00
	3	2,41	97,34	96,86
	6	4,27	95,41	94,12
10	0	0,24	99,76	100,00
	3	2,55	97,16	97,26
	6	4,64	94,71	94,52
25	0	0,21	99,79	100,00
	3	2,26	97,50	97,13
	6	4,04	95,14	94,74

Из данных о времени восстановления и стабильности разбавления видно, что чем больше объем восстановления, тем короче время восстановления, время восстановления также было намного меньше 15 минут, а образцы с различными объемами восстановления могли обеспечивать стабильность в течение более 3 часов после разбавления до концентрации 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы.

Пример 13 Стабильность композиций с разными лиофилизированными объемами после разбавления 5% раствором глюкозы для инъекций.

	разоавления 5% раствором глюкозы для инъекции.				
Ком	понент (любой)	Лиофилизированный			
			объем		
1	API	100 мг	12 мл		
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг			
	Вода для инъекционного раствора (для	12 мл			
	разбавления до постоянного объема)				
2	API	100 мг	6 мл		
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг			
	Вода для инъекционного раствора (для	6 мл			
	разбавления до постоянного объема)				
3	API	100 мг	4 мл		
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг			
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл			

разбавления до постоянного объема)	

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли АРІ и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали лиофилизированный порошок с помощью лиофилизатора. Его разводили 5% раствором глюкозы для инъекций до концентрации 25 мг/мл, а после восстановления продолжали разводить 5% раствор глюкозы для инъекций до концентрации 0,2 мг/мл и оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. В следующей таблице показаны данные стабильности:

Лиофилизированный	Время (ч)	НР1 (площадь	АРІ (площадь	API
объем (мл)		в %)	в %)	(C/C0%)
12	0	0,23	99,77	100,00
	3	2,43	97,28	97,04
	6	4,33	95,06	94,58
6	0	0,27	99,73	100,00
	3	2,62	97,07	96,62
	6	4,65	94,66	93,72
4	0	0,30	99,70	100,00
	3	2,56	97,19	96,92
	6	4,48	94,87	93,99

Из данных о стабильности разведения видно, что все образцы с разным лиофилизированными объемами могут обеспечивать стабильность в течение более 3 часов после разбавления до концентрации 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы.

Пример 14

Стабильность лиофилизированных порошков с разными объемами в условиях ускоренных испытаний при 40°С в течение 15 суток

Ком	понент (любой)		Лиофилизированный
		объем	
1	API	100 мг	12 мл
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	12 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
2	API	100 мг	6 мл
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	

	Вода для инъекционного раствора (для	6 мл	
	разбавления до постоянного объема)		
3	API	100 мг	4 мл
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали лиофилизированный порошок с помощью лиофилизатора. Его разводили 5% раствором глюкозы для инъекций до концентрации 25 мг/мл, а после восстановления его продолжали разбавлять 5% раствором глюкозы для инъекций до концентрации 0,2 мг/мл, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли изменение содержания с помощью ВЭЖХ. В следующей таблице показаны данные стабильности:

	Время (сутки)	НР1 (площадь в %)	API (площадь в %)
1	0	0,22	99,76
	15	0,40	99,51
2	0	0,21	99,77
	15	0,31	99,62
3	0	0,18	99,82
	15	0,30	99,62

В сочетании с данными о стабильности ожидалось, что композиция обеспечит срок годности не меньше двух лет при температуре окружающей среды 2-15°C.

Пример 15

Стабильность API при различных назначениях через 28 суток после восстановления до концентрации 25 мг/мл

<u> </u>	o kondenipadin 23 mi/mii						
Комп	Компонент (любой)						
1	API	100 мг					
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг					
	Хлорид натрия	72 мг					
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл					
	постоянного объема)						
2	API	100 мг					
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг					

	Хлорид натрия	72 мг
	PVPk12	50 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл
	постоянного объема)	
3	API	100 мг
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг
	Хлорид натрия	36 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл
	постоянного объема)	
4	API	100 мг
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг
	Хлорид натрия	36 мг
	PVPk12	50 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл
	постоянного объема)	
5	API	100 мг
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл
	постоянного объема)	

Соответствующие предписанные количества сульфобутил-β-циклодекстрина, натрия хлорида и PVPk12 растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°С, добавляли API и перемешивали до полного растворения, раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали лиофилизированный порошок с помощью лиофилизатора. Его разводили водой для инъекционного раствора до концентрации 25 мг/мл, а после восстановления его продолжали разбавлять 5% раствором для инъекций до концентрации 0,2 мг/мл, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. В следующей таблице показаны данные о стабильности в сутки 0:

	Время (ч)	НР1 (площадь	API (площадь	API (C/C0%)
		в %)	в %)	
1	0	0,22	99,76	100,00
	3	2,64	97,11	97,03
	6	4,61	94,80	94,06
2	0	0,19	99,77	100,00

	3	2,55	97,18	97,09
	6	4,57	94,80	94,17
3	0	0,20	99,80	100,00
	3	2,83	96,87	96,24
	6	5,04	94,24	92,96
4	0	0,22	99,76	100,00
	3	2,74	96,92	96,21
	6	4,81	94,49	93,36
5	0	0,24	99,76	100,00
	3	2,96	96,72	96,24
	6	5,30	93,92	92,96

В следующей таблице представлены данные о стабильности в сутки 28:

	Время (ч)	HP1	ены данные о ста API (площадь	API (C/C0%)	API (C28/C0%)
		(площадь	в %)		
		в %)			
1	0	0,42	99,56	100,00	100
	3	3,20	96,47	96,19	
	6	5,41	93,80	92,86	
2	0	0,43	99,50	100,00	99,52
	3	3,25	96,37	96,60	
	6	5,56	93,60	93,20	
3	0	0,61	99,36	100,00	99,53
	3	3,27	96,39	96,67	
	6	5,48	93,70	93,33	
4	0	0,59	99,35	100,00	99,53
	3	3,34	96,28	96,65	
	6	5,62	93,51	92,82	
5	0	1,20	98,75	100,00	99,07
	3	3,73	95,84	96,24	
	6	5,84	93,22	92,96	

Из данных видно, что лиофилизированный порошок композиции может сохранять хорошую стабильность при хранении в условиях холода в течение 28 суток после разведения и может обеспечивать разбавление до концентрации 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы в течение времени стабильности, составляющего 3 ч, что обеспечивает клиническое применение.

Пример 16 Порошковая рентгеновская дифракция лиофилизированного порошка

Ког	мпонент (любой)		АРІ:Циклодекстрин
	API	100 мг	1:24
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали лиофилизированный порошок с помощью лиофилизатора, который применяли для порошковой рентгеновской дифракции для определения угла 2θ. Результаты показали отсутствие резкого характеристического пика кристаллической формы (см. фиг. 2).

Пример 17 Стабильность композиции, разбавленной 0,9% раствором хлорида натрия

	Компонент (любой)	АРІ:Циклодекстрин	
1	API	1:24	
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг	
	Вода для инъекционного раствора (для	4 мл	
	разбавления до постоянного объема)		

Соответствующее предписанное количество сульфобутил-β-циклодекстрина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°C, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут, раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм и получали лиофилизированный порошок с помощью лиофилизатора. Его восстанавливали нормальным солевым раствором до концентрации 25 мг/мл, а после восстановления продолжали разбавлять 0,9% раствором хлорида натрия до концентрации 0,2 и 0,6 мг/мл, и оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность с помощью ВЭЖХ. В следующей таблице показаны данные стабильности:

Концентрация	Время (ч)	HP1 (площадь АРІ (площадь		API (C/C0%)
(мг/мл)		в %)	в %)	
0,2	0	0,23	99,77	100,00
	3	1,54	98,39	98,13
	6	2,76	97,07	96,73

	8	3,52	96,24	95,79
	10	4,27	95,39	94,39
	12	4,97	94,59	93,46
0,6	0	0,21	99,77	100,00
	3	0,82	99,14	99,06
	6	1,40	98,52	98,11
	8	1,78	98,12	98,11
	10	2,14	97,72	97,17
	12	2,50	97,31	96,70

Из вышеприведенной таблицы видно, что стабильность композиции бендамустина в 0,9% растворе хлорида натрия значительно улучшилась. Чем выше конечная концентрация разбавления, тем лучше стабильность.

Пример 18 Стабильность имитаций коммерчески доступных продуктов

Препараты, имитирующие коммерчески доступные продукты, получали в соответствии с инструкциями Bendeka and Treanda, разбавляли до концентрации 0,2 мг/мл раствором 2,5% глюкозы/0,45% хлорида натрия, 5% раствором глюкозы и 0,9% раствором хлорида натрия соответственно, и их помещали при комнатной температуре для исследования стабильности. Данные были такими, как показано в следующей таблице:

	Разбавитель	Время (ч)	HP1	API	API (C/C0%)
			(площадь	(площадь	
			B %)	B %)	
Treanda	раствор 2,5%	0	1,85	97,90	100,00
	глюкозы/0,45%	3	6,40	93,21	94,95
	хлорида натрия	6	10,23	89,11	90,50
	5% раствор	0	1,40	98,33	100,00
	глюкозы	3	11,07	88,04	88,73
		6	19,08	78,64	78,87
	0,9% раствор	0	0,62	99,35	100,00
	хлорида натрия	3	5,10	94,70	94,12
		6	8,95	90,47	88,24
Bendeka	раствор 2,5%	0	0,24	99,46	100,00
	глюкозы/0,45%	3	4,36	95,31	95,32
	хлорида натрия	6	8,07	91,35	91,12
	5% раствор	0	0,47	99,36	100,00

глюкозы	3	10,21	88,98	88,74
	6	18,21	79,66	78,83
0,9% раствор	0	0,24	99,74	100,00
хлорида натрия	3	4,30	95,55	94,57
	6	8,06	91,40	89,59

Из приведенной выше таблицы видно, что существующие продукты не могут быть стабильно совместимы с 5% раствором глюкозы в концентрации 0,2 мг/мл (распад API составляет меньше 5% в течение 3 ч).

Пример 19 Предписания только с хлоридом натрия и/или PVPk12

	Компонент (любой)	
1	API	100 мг
	Хлорид натрия	72 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	20 мл
	постоянного объема)	
2	API	100 мг
	PVPk12	100 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	20 мл
	постоянного объема)	
3	API	100 мг
	Хлорид натрия	72 мг
	PVPk12	100 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	20 мл
	постоянного объема)	

Соответствующее предписанное количество стабилизатора растворяли в воде для инъекционного раствора и разбавляли до соответствующего объема, раствор охлаждали до 4°С, добавляли АРІ и перемешивали до полного растворения и раствор фильтровали через фильтр с ячейкой 0,22 мкм. Лиофилизированный порошок разбавляли до концентрации 0,2 мг/мл 5% раствором для инъекций, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. В следующей таблице показаны данные стабильности:

Лиофилизированный	Лиофилизированный Время		API	API (C/C0%)
объем (мл)	(y) B ⁰ / ₀)		(площадь	
			в %)	
1	0	0,81	99,19	100,00
	3	12,89	85,77	83,49

	6	21,35	74,35	70,36
2	0	0,75	99,19	100,00
	3	13,36	85,10	82,78
	6	21,65	73,89	69,75
3	0	0,89	99,07	100,00
	3	12,64	85,97	84,14
	6	21,13	74,64	70,80

Из вышеприведенной таблицы видно, что хлорид натрия и PVPk12 в качестве стабилизаторов не могут обеспечить стабильность, отвечающую требованиям настоящего патента, в отсутствие циклодекстрина.

Пример 20

Стабильность композиций, содержащих тиоглицерин, после разбавления 5% раствором глюкозы для инъекций.

	Компонент (любой)	
1	API	100 мг
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг
	Тиоглицерин	20 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл
	постоянного объема)	
2	API	100 мг
	Сульфобутил-β-циклодекстрин	2400 мг
	Тиоглицерин	100 мг
	Вода для инъекционного раствора (для разбавления до	4 мл
	постоянного объема)	

Соответствующие предписанные количества сульфобутил-β-циклодекстрина и тиоглицерина растворяли в воде для инъекционного раствора (содержание хлора в сульфобутил-β-циклодекстрине составляло 0,08 масс%) и разбавляли до соответствующего объема, затем раствор охлаждали до 4°С, добавляли API и перемешивали до полного растворения в течение примерно 5 минут и раствор фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,22 мкм, разводили до концентрации 0,2 мг/мл 5% раствором глюкозы для инъекций, оставляли отстаиваться при комнатной температуре и определяли стабильность в течение 6 ч посредством ВЭЖХ. В следующей таблице показаны данные стабильности:

	Время (ч)	HP1 (площадь АРІ (площадь		API (C/C0%)
		в %)	в %)	
1	0	0,23	99,75	100,00
	3	2,55	97,22	97,03

	6	4,48	94,92	94,06
2	0	0,22	99,69	100,00
	3	3,04	96,61	96,00
	6	5,39	93,76	92,50

Пример 21

Потребление хлорида натрия и/или глюкозы при применении различных растворителей и объемов инфузии

Потребление хлорида натрия и/или глюкозы при применении различных растворителей и объемов инфузии, определяли исходя из BSA, составляющего 3, а также концентрации 120 мг/м^2 , и результаты были представлены в следующей таблице.

	, <u>1</u> ,		1 ' '	1	```		
		10 мл	25 мл	50 мл	100	250 мл	500 мл
					МЛ		
0.00/	W	00	225	450	000	2250	4500
0,9% раствор	Хлорид	90 мг	225 мг	450 мг	900 мг	2250 мг	4500 мг
хлорида натрия	натрия						
	Глюкоза	1	-	-	-	-	-
0,45% раствор	Хлорид	45 мг	112,5	225 мг	450 мг	1125 мг	2250 мг
хлорида натрия	натрия		МΓ				
	Глюкоза	-	-	-	-	-	-
Раствор глюкозы	Хлорид	45 мг	112,5	225 мг	450 мг	1125 мг	2250 мг
и соли в	натрия		МΓ				
половинных долях	Глюкоза	250	625 мг	1250	2500	6250 мг	12500
		МΓ		МГ	МΓ		МΓ
2,5% раствор	Хлорид	-	-	-	-	-	-
глюкозы	натрия						
	Глюкоза	250	625 мг	1250	2500	6250 мг	12500
		МΓ		МГ	МΓ		МΓ
5% раствор	Хлорид	-	-	-	-	-	-
глюкозы	натрия						
	Глюкоза	500	1250	2500	5000	12500	25000
		МΓ	МΓ	МГ	МΓ	МГ	МΓ
Вода для	Хлорид	-	-	-	-	-	-
инъекционного	натрия						
1		+		-			

Из приведенной выше таблицы видно, что для пациентов, нуждающихся в уменьшении или отмене потребления хлорида натрия и/или глюкозы, корректировка

различных разбавителей и объемов инфузии может в полной мере удовлетворить потребности этих пациентов. В расчете на однократную дозу, составляющую 360 мг, массовое отношение хлорида натрия в качестве стабилизатора к бендамустину составляло 5:1, причем 1800 мг хлорида натрия было максимальным. В этом случае после разбавления композиции водой для инъекционного раствора, нагрузка хлоридом натрия была все равно на 20-60% меньше, чем при применении разбавителей 0,9% раствора хлорида натрия, 0,45% раствора хлорида натрия, а также раствора глюкозы и соли в половинных долях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Композиция, содержащая следующие компоненты:
- а) бендамустин или его соль,
- b) циклодекстрин и
- с) необязательно стабилизатор,

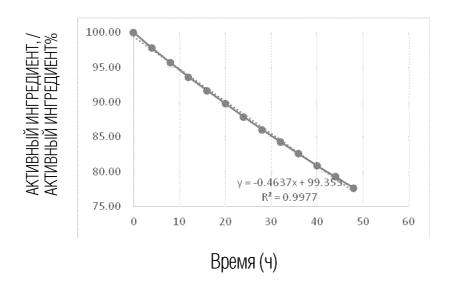
причем стабилизатор выбран из неорганического или органического вещества, содержащего элемент хлор, липоевую кислоту, тиоглицерин, поливинилпирролидон и любое их сочетание, и

причем массовое отношение бендамустина или соли к циклодекстрину составляет от 1:5 до 1:100.

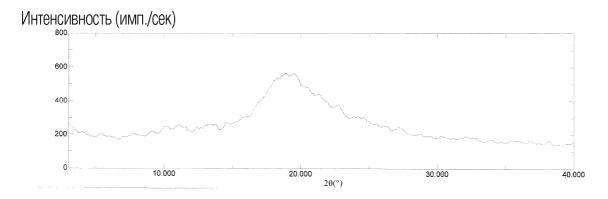
- 2. Композиция по п.1, причем циклодекстрин выбран из гидроксипропил-βциклодекстрина, сульфобутил-β-циклодекстрина и их сочетания.
- 3. Композиция по п.1 или 2, причем циклодекстрин представляет собой хлорсодержащий циклодекстрин, а содержание хлора в циклодекстрине составляет 0-5 масс%, предпочтительно 0-3 масс% и более предпочтительно 0-1 масс%.
- 4. Композиция по п.1, причем неорганическое вещество, содержащее элемент хлор, выбрано из хлорида натрия, а органическое вещество, содержащее элемент хлор, выбрано из хлорида холина.
- 5. Композиция по п.1, причем массовое отношение бендамустина к стабилизатору составляет 1:0-5.
- 6. Композиция по п.1, в которой соль бендамустина представляет собой гидрохлорид бендамустина.
- 7. Композиция по п.1, причем композиция дополнительно содержит разбавитель, причем разбавитель выбран из группы, состоящей из воды для инъекционного раствора, 0,9% раствора хлорида натрия, 0,45% раствора хлорида натрия, раствора 0,45% хлорида натрия/2,5% глюкозы, 2,5% раствора глюкозы и 5% раствора глюкозы.
 - 8. Композиция по п.7, причем разбавитель представляет собой 5% раствор глюкозы.
- 9. Способ профилактики или лечения злокачественной опухоли, включающий предоставление субъекту инъекционного раствора бендамустина или его соли в концентрации 0,2-100 мг/мл, причем инъекционный раствор содержит бендамустин или его соль, циклодекстрин, необязательно стабилизатор и разбавитель, при массовом отношении бендамустина или его соли к циклодекстрину, составляющем от 1:5 до 1:100, и причем стабилизатор выбран из неорганического или органического вещества, содержащего элемент хлор, липоевую кислоту, тиоглицерин, поливинилпирролидон и любое их сочетание.
- 10. Способ по п.9, причем злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы и рака молочной железы.
- 11. Способ по п.9, причем циклодекстрин выбран из гидроксипропил-βциклодекстрина, сульфобутил-β-циклодекстрина и их сочетания.

- 12. Способ по п.9 или 11, причем циклодекстрин представляет собой хлорсодержащий циклодекстрин, а содержание хлора в циклодекстрине составляет 0-5 масс%, предпочтительно 0-3 масс% и более предпочтительно 0-1 масс%.
- 13. Способ по п.9, причем неорганическое вещество, содержащее элемент хлор, выбрано из хлорида натрия, а органическое вещество, содержащее элемент хлор, выбрано из хлорида холина.
- 14. Способ по п.9, причем массовое отношение бендамустина к стабилизатору составляет 1:0-5.
- 15. Способ по п.9, причем соль бендамустина представляет собой гидрохлорид бендамустина.
- 16. Способ по п.9, причем разбавитель выбран из группы, состоящей из воды для инъекционного раствора, 0,9% раствора хлорида натрия, 0,45% раствора хлорида натрия, раствора 0,45% хлорида натрия/2,5% глюкозы, 2,5% раствора глюкозы и 5% раствора глюкозы.
- 17. Способ по п.9, причем концентрация бендамустина или его соли составляет 0,2-16 мг/мл.
- 18. Способ по п. 16, причем разбавитель представляет собой 5% раствор глюкозы для инъекций.
- 19. Применение композиции по любому из пп.1-8 в получении лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.
- 20. Применение по п.19, причем злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы и рака молочной железы.

По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2