

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390086 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.21(22) Дата подачи заявки
2021.06.18(51) Int. Cl. B01D 15/08 (2006.01)
G01N 30/02 (2006.01)
G01N 33/15 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
G01N 30/88 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ИЗМЕРЕНИЯ КАРФИЛЗОМИБА

(31) 63/041,141

(32) 2020.06.19

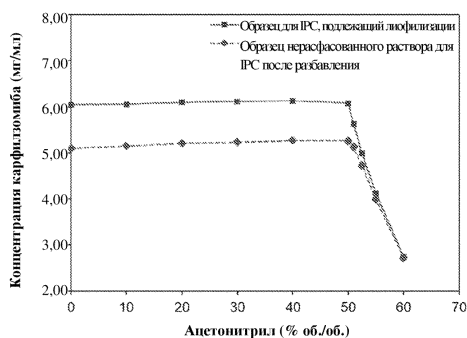
(33) US

(86) PCT/US2021/038002

(87) WO 2021/257941 2021.12.23

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Харпер Эмма, Коэн Дон Элиз (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены улучшенные способы измерения концентрации карфилзомиба в образце. Способ включает стадии разбавления образца разбавителем, содержащим воду и менее 50% по объему ацетонитрила, с получением аналитического образца и подвергания аналитического образца высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с определением концентрации карфилзомиба в образце.



202390086

A1

A1

202390086

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576775EA/032

СПОСОБЫ ИЗМЕРЕНИЯ КАРФИЛЗОМИБА

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[1] Точная оценка концентрации активного фармацевтического ингредиента (API) в растворе перед введением в состав важна для обеспечения того, чтобы в получаемый состав было дозировано правильное количество API. Карфилзомиб является одобренным API для лечения множественной миеломы и реализуется на рынке под названием KYPROLIS®. Точное измерение карфилзомиба в ходе введения в состав необходимо для обеспечения того, чтобы получаемый в результате состав содержал необходимое количество карфилзомиба. Таким образом, существует потребность в способах, обеспечивающих точное измерение содержания карфилзомиба в образце.

Сущность изобретения

[2] В данном документе предусмотрены способы измерения концентрации карфилзомиба в образце в ходе введения в состав препарата карфилзомиба. Способы измерения концентрации карфилзомиба в образце включают разбавление образца разбавителем, содержащим воду и менее 50% по объему ацетонитрила, с получением аналитического образца и подвергание аналитического образца высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с получением концентрации карфилзомиба в образце. В различных вариантах осуществления образец получен в результате составления смеси на основе карфилзомиба. В некоторых вариантах осуществления образец получен из нерасфасованного раствора карфилзомиба, подлежащего лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец, подлежащий солюбилизации. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец после разбавления. В различных случаях разбавитель содержит воду и от 0% до 45% по объему ацетонитрила. В некоторых случаях разбавитель содержит воду и от 25% до 40% по объему ацетонитрила. В некоторых случаях разбавитель содержит воду и 30% по объему ацетонитрила. В некоторых случаях разбавитель содержит воду и 40% по объему ацетонитрила. В различных вариантах осуществления способы предусматривают значение относительного стандартного отклонения (RSD), составляющее менее 2%, определяемое по нескольким аналитическим образцам образца. В некоторых случаях RSD% составляет менее 1%. В некоторых случаях RSD% составляет менее 0,5%. В различных случаях концентрация карфилзомиба в образце составляет от 3 мг/мл до 8 мг/мл. В некоторых случаях концентрация карфилзомиба в образце составляет от 5 мг/мл до 6 мг/мл. В различных вариантах осуществления температура аналитического образца перед HPLC-анализом составляет от 2 до 8°C. В различных вариантах осуществления температура аналитического образца перед HPLC-анализом является комнатной температурой. В различных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, дополнительно включают приготовление лиофилизата из нерасфасованного раствора, подлежащего лиофилизации. В некоторых случаях лиофилизат содержит 10 мг

карфилзомиба. В некоторых случаях лиофилизат содержит 30 мг карфилзомиба. В некоторых случаях лиофилизат содержит 60 мг карфилзомиба.

Краткое описание графических материалов

[3] На фигуре 1 показаны результаты в виде концентрации карфилзомиба для образцов, проанализированных с использованием ряда разбавителей, содержащих различную процентную долю ацетонитрила по объему в воде.

[4] На фигуре 2 показана концентрация растворов аналитических образцов, которые были приготовлены с помощью разбавителя, содержащего 50% об./об. ACN, из образцов, характеризующихся концентрацией приблизительно 7,8 мг/мл, причем температура аналитического образца перед HPLC-анализом составляла 5°C, и проанализированы в день 1 и день 2.

[5] На фигуре 3 показана концентрация растворов образцов, изменяющаяся в диапазоне от 3,7 мг/мл до 7,8 мг/мл и соответствующая диапазону номинальной концентрации способа от 60% до 130%, при этом аналитические образцы были приготовлены с помощью разбавителей, содержащих 30% и 40% об./об. ACN, и температура аналитического образца перед HPLC-анализом составляла 5°C.

Подробное описание

[6] Карфилзомиб (KYPROLIS®) одобрен для лечения множественной миеломы, и его получают в виде лиофилизата, подлежащего восстановлению и инъекции, во флаконах с однократной дозой, включая флаконы, содержащие 10 мг, 30 мг или 60 мг карфилзомиба.

[7] Определение концентрации карфилзомиба перед приготовлением лиофилизата на его основе важно для того, чтобы лиофилизат содержал соответствующее количество карфилзомиба. В данном документе раскрыты улучшенные способы измерения концентрации карфилзомиба в образце, которые предусматривают более точную оценку содержания карфилзомиба в образце. В некоторых случаях концентрация карфилзомиба в образце составляет от 3 мг/мл до 8 мг/мл. В некоторых случаях концентрация карфилзомиба составляет от 5 мг/мл до 6 мг/мл.

[8] Способ осуществления внутрипроизводственного контроля (IPC) нерасфасованного (подлежащего лиофилизации) раствора карфилзомиба, предназначенного для инъекции, представляет собой анализ посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), применяемый для определения концентрации карфилзомиба в образцах для осуществления IPC в ходе составления смеси, причем как в образцах, подлежащих солубилизации, так и образцах нерасфасованного раствора после разбавления. Нерасфасованный раствор в процессе производства разбавляют, например, в десять раз, с применением разбавителя, состоящего из ацетонитрила (ACN) и воды. В некоторых вариантах осуществления образец карфилзомиба разбавляют по меньшей мере в два раза с использованием разбавителя, а в некоторых случаях разбавляют от восьми до пятнадцати раз, или от восьми до двенадцати раз, или от девяти до одиннадцати раз, используя разбавитель. Используемый в данном

документе термин «аналитический образец» означает образец, который был разбавлен с использованием разбавителя и может быть проанализирован с помощью HPLC. С учетом контекста ссылка на концентрацию образца относится к концентрации карфилзомиба в образце, оцененной с использованием аналитического образца, приготовленного из данного образца и разбавителя.

[9] В способах из предшествующего уровня техники для измерения концентрации карфилзомиба использовали разбавитель с соотношением объема к объему воды и ACN, равным 50/50 (об./об.). В настоящем изобретении было определено, что избыток ACN в разбавителе (объем > 50%) может привести к нарушению растворимости образца, что потенциально может повлиять на результат анализа ИРС. Более того, как подробно описано в данном документе, предполагается, что обычные разбавители с соотношением воды и ACN 50/50 (об./об.) чувствительны к небольшим отклонениям, которые могут влиять на количество карфилзомиба в каждой фазе и, соответственно, могут влиять на точность измерений концентрации карфилзомиба.

[10] Для оценки чувствительности измерений концентрации карфилзомиба к количеству ACN в разбавителе были приготовлены аналитические образцы на основе образцов, подлежащих солюбилизации, и образцов нерасфасованного раствора после разбавления из нерасфасованного (подлежащего лиофилизации) раствора карфилзомиба, предназначенного для инъекции, в процессе производства в серии разбавителей, содержащих ACN в диапазоне от 0% до 60% по объему, и проанализированы с помощью HPLC с применением анализа, как описано в разделе примеров. В некоторых случаях образец получен из нерасфасованного раствора, причем из нерасфасованного (подлежащего лиофилизации) раствора карфилзомиба, предназначенного для инъекции, в процессе производства. В некоторых случаях образец представляет собой образец, подлежащий солюбилизации. В некоторых случаях образец представляет собой образец после разбавления. В некоторых случаях аналитический образец охлаждают во время HPLC-анализа или перед ним (например, температура составляет от 2 до 8°C). Результаты различных условий с точки зрения концентрации ACN для образцов карфилзомиба показаны на фигуре 1.

[11] Предполагается, что образцы могут быть собраны на различных стадиях изготовления и составления карфилзомиба (например, в ходе составления смеси на основе карфилзомиба), и что описанные в данном документе способы могут применяться для измерения концентраций карфилзомиба в этих образцах из различных стадий. Например, изготовление может включать обеспечение солюбилизации карфилзомиба в составленном нерасфасованном растворе, а затем может включать разбавление составленного нерасфасованного раствора (например, путем добавления воды для инъекций) с получением лекарственного продукта, содержащего целевую концентрацию карфилзомиба, предназначенного для заполнения флаконов. Измерения концентрации карфилзомиба можно проводить в составленном нерасфасованном растворе (например, чтобы определить, сколько разбавителя необходимо для достижения целевой

концентрации в лекарственном продукте) и снова после разбавления составленного нерасфасованного продукта (например, для проверки того, что лекарственный продукт содержит целевую концентрацию карфилзомиба). Используемый в данном документе термин «образец, подлежащий солюбилизации» относится к образцу, содержащему солюбилизированный карфилзомиб, который еще не был разбавлен до целевой концентрации лекарственного продукта.

[12] Используемый в данном документе термин «образец нерасфасованного раствора после разбавления» относится к образцу, содержащему нерасфасованный раствор карфилзомиба и разбавитель. Карфилзомиб может иметь целевую концентрацию или может быть потенциально пригодным для обеспечения целевой концентрации. Нерасфасованный раствор после разбавления может предусматривать лекарственный продукт, который используется для заполнения флаконов, например флаконов с однократной дозой.

[13] Как видно на фигуре 1, измеряемая концентрация карфилзомиба снижается, когда процентное содержание ACN в разбавителе превышает 50%. Эти данные подчеркивают риск того, что избыток ACN в разбавителе может привести к получению неточного результата анализа ИРС в виде низкого значения. Таким образом, описанные в данном документе способы включают разбавление образца карфилзомиба разбавителем, который содержит воду и менее 50% по объему ACN, с получением аналитического образца. В некоторых вариантах осуществления разбавитель содержит от 0,1% до 49,9% по объему ACN. В некоторых вариантах осуществления разбавитель содержит от 0% до 45% по объему ACN. В некоторых вариантах осуществления разбавитель содержит от 25 до 40% по объему ACN. В некоторых случаях разбавитель содержит 30% по объему ACN. В некоторых случаях разбавитель содержит 40% по объему ACN. В некоторых случаях разбавитель содержит менее 50%, 49%, 45%, 40% или 25% по объему ACN. В некоторых случаях разбавитель содержит ACN, причем менее 50%, 49%, 45%, 40% или 25% по объему ACN.

[14] Была проведена серия экспериментов с целью определения альтернативного разбавителя для способа осуществления ИРС нерасфасованного (подлежащего лиофилизации) раствора карфилзомиба, предназначенного для инъекции, чтобы снизить риск получения неточного результата анализа ИРС в виде низкого значения. Данные, представленные на фигуре 1, указывают на то, что разбавители с более низким % ACN представляют меньший риск получения неточного результата анализа ИРС в виде низкого значения. Были оценены два альтернативных разбавителя, содержащие 30% ACN и 40% ACN по объему. Каждый разбавитель анализировали по трем разным репрезентативным концентрациям образцов для анализа ИРС, изменяющимся в диапазоне от приблизительно 3,7 мг/мл до 7,8 мг/мл и соответствующим диапазону номинальной концентрации способа от 60% до 130%. Полученные данные кратко изложены в таблице 1. В некоторых случаях концентрация карфилзомиба в образце составляет от 3 мг/мл до 8 мг/мл. В некоторых случаях концентрация карфилзомиба составляет от 5 мг/мл до 6 мг/мл.

Таблица 1

Ацетонитрил (% об./об.)	Уровень концентрации образца ¹	Средняя концентрация карфилзомиба (мг/мл)	% RSD
30%	60%	3,68	0,1
		3,70	0,1
		3,69	0,1
	100%	6,02	0,2
		6,00	0,1
		6,02	0,2
	130%	7,75	0,1
		7,76	0,1
		7,77	0,1
40%	60%	3,70	0,1
		3,69	0,2
		3,72	1,6
	100%	6,04	0,1
		6,06	0,1
		6,05	0,1
	130%	7,80	0,4
		7,80	0,1
		7,78	0,1

¹Относительно номинальной концентрации способа

[15] Для каждого оцениваемого условия все растворы аналитических образцов готовили с использованием разбавителей, содержащих 30% или 40% ACN по объему, в противном случае их анализировали в соответствии с аналитическим способом, раскрытым в разделе примеров ниже. Результаты продемонстрировали хорошую точность, о чем свидетельствуют низкие значения % RSD. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, предусматривают RSD%, составляющий менее 2%. В различных случаях RSD% составляет менее 1%. В различных случаях RSD% составляет менее 0,5%.

[16] Следующим шагом было проведено подтверждающее исследование, в ходе которого были проанализированы два образца для осуществления IPC, подлежащие солюбилизации, и два образца нерасфасованного раствора для осуществления IPC после разбавления с использованием разбавителя, содержащего 40% ACN по объему. Все проанализированные аналитические образцы продемонстрировали хорошую точность, о чем свидетельствуют низкие значения % RSD, при этом в результатах не наблюдалось

неблагоприятных тенденций. Эти данные кратко изложены в таблице 2.

Таблица 2

Образец	Средняя концентрация карфилзомиба (мг/мл)	% RSD
Образец 1, подлежащий солюбилизации	6,11	0,1
	6,09	0,3
	6,09	0,1
Образец 2, подлежащий солюбилизации	5,94	0,1
	5,94	0,0
	5,95	0,2
Образец 1 нерасфасованного раствора после разбавления	5,20	0,3
	5,19	0,3
	5,19	0,4
Образец 2 нерасфасованного раствора после разбавления	4,97	0,2
	4,99	0,4
	5,00	0,2

[17] Была проведена серия сравнительных анализов, в ходе которых один и тот же образец был проанализирован с помощью способа осуществления ИРС с использованием каждого из разбавителей, содержащих 50% и 40% ACN по объему, соответственно, для двух разных партий, А и В. Были проанализированы аналитические образцы каждого из образцов, подлежащих солюбилизации, и образцов нерасфасованного раствора после разбавления. Концентрации карфилзомиба, определенные с помощью способа осуществления ИРС, были сопоставимы в обоих разбавителях. Эти данные приведены в таблице 3.

Таблица 3

Партия	Образец	Концентрация карфилзомиба (мг/мл)	
		50% ACN	40% ACN
А	Солюбилизация	6,01	5,99
	Нерасфасованный раствор после разбавления	5,27	5,20
	Солюбилизация	6,08	6,05
В	Нерасфасованный раствор	5,01	5,03

после разбавления

[18] Концентрацию карфилзомиба в образце, подлежащем солюбилизации, или образце нерасфасованного раствора после разбавления можно использовать для надлежащего распределения необходимого количества карфилзомиба для получаемого в результате состава, например, лиофилизата во флаконе с однократной дозой. В некоторых случаях лиофилизат во флаконе с однократной дозой содержит 10 мг карфилзомиба. В некоторых случаях лиофилизат во флаконе с однократной дозой содержит 30 мг карфилзомиба. В некоторых случаях лиофилизат во флаконе с однократной дозой содержит 60 мг карфилзомиба.

Примеры

[19] *Анализ концентрации карфилзомиба.* Аналитический образец, содержащий карфилзомиб, оценивали с помощью анализа посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Аналитические образцы готовили в трехкратной повторности. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносили 5,0 мл раствора образца, разбавляли в разбавителе образца, содержащем применимое соотношение (об./об.) ACN и воды, и тщательно перемешивали. Образцы анализировали на колонке Phenomenex Gemini™ C18 (50×4,6 мм, размер частиц 3 мкм) при температуре колонки 30°C ± 2°C, температуре автоматического пробоотборника 5°C ± 3°C, длине волны детектирования 220 нм, расходе 1,5 мл/мин, объеме вводимой пробы 10 мкл и общем времени записи хроматограммы 4 минуты.

[20] Два разных образца карфилзомиба для ИРС оценивали в отношении концентрации с использованием различных количеств воды и ACN в качестве разбавителя, и результаты показаны в таблице 4 ниже. Когда количество ACN в разбавителе превышало 50%, наблюдалось значительное снижение измеренной концентрации карфилзомиба.

Таблица 4

Состав разбавителя	Образец 1	Образец 2
40% ACN	6,00	5,04
50% ACN	6,03	5,04
51% ACN	5,72	5,01
52,5% ACN	5,10	4,94
55% ACN	4,29	4,14
60% ACN	2,75	2,82

[21] Еще один набор образцов карфилзомиба оценивали в отношении

концентрации с использованием разбавителей с различными количествами ацетонитрила в воде, при этом измеренная концентрация снижалась при 50% ацетонитрила и больше, как показано в таблице 5.

Таблица 5

Состав разбавителя	Образец 3	Образец 4
0% ACN	6,04	5,10
10% ACN	6,06	5,15
20% ACN	6,10	5,21
30% ACN	6,11	5,23
40% ACN	6,13	5,26
50% ACN	6,08	5,26
51% ACN	5,63	5,13
52,5% ACN	4,98	4,72
55% ACN	4,12	3,98
60% ACN	2,74	2,72

Растворы образцов с разбавителем, содержащим 50% об./об. ACN, при охлаждении HPLC-лотка для образцов до 5°C

[22] Проводили оценку того, влияет ли температура аналитического образца до проведения анализа с помощью HPLC на измеренную концентрацию карфилзомиба. В случае растворов образцов, приготовленных с использованием разбавителя, содержащего 50% об./об. ACN, при концентрации карфилзомиба приблизительно 7,8 мг/мл наблюдались признаки фазового разделения (фиг. 2). В данном случае самая низкая концентрация карфилзомиба была обнаружена при смещении иглы на 0 мм (т. е. в нижней части HPLC-флакона), а самая высокая концентрация карфилзомиба была обнаружена при смещении иглы на 15 мм (т. е. в верхней части HPLC-флакона). Этот градиент концентрации карфилзомиба сохранялся в сопоставимой степени, когда флаконы повторно вводили через день после аликвотирования (фиг. 2). Важно отметить, что такого градиента концентраций не наблюдалось ни в одном из растворов образцов, приготовленных с использованием разбавителя, содержащего 30% об./об. или 40% об./об. ACN, а также не было обнаружено ни в каких растворах образцов, проанализированных с помощью HPLC-лотка для образцов, выдержанного при комнатной температуре.

[23] Предполагается, что это различие вызвано фазовым расщеплением, которое происходит между ACN и водными компонентами разбавителя, а также разной растворимостью карфилзомиба в этих компонентах. Из-за слабой растворимости карфилзомиба в воде более высокая его концентрация будет обнаружена в верхнем (менее плотном) слое ACN. Не ограничиваясь теорией, предполагается, что сахар в лекарственном продукте на основе карфилзомиба (такой как циклодекстрин, который может использоваться в некоторых составах) способствует «засахариванию», явлению,

при котором сахар выше определенного порога концентрации вызывает повышение концентрации ACN в верхней органической фазе.

[24] Все растворы аналитических образцов, приготовленные с использованием разбавителей, содержащих 30% об./об. ACN и 40% об./об. ACN, показали результаты с хорошей точностью, о чем свидетельствуют низкие значения % RSD при анализе с использованием HPLC-лотка для образцов с температурой 5°C. Однако наблюдалась значительная изменчивость в случае растворов аналитических образцов, приготовленных с использованием разбавителя, содержащего 50% об./об. ACN, особенно с образцами с концентрациями карфилзомиба 60% и 7,8 мг/мл (130% относительно номинальной концентрации способа), причем в большинстве этих условий % RSD > 2,0% (таблица 6).

Таблица 6

Образец ^b	Средняя концентрация карфилзомиба (мг/мл) ^a	% RSD
60% концентрация	3,83	3,0 *
	3,74	2,7 *
	3,71	0,2
100% концентрация	6,09	1,1
	6,05	0,0
	6,06	0,5
130% концентрация	7,76	4,4 *
	7,77	2,2 *
	7,37	4,1 *

^a Выполненные расчеты среднего значения и % RSD включают результаты, полученные за счет повторных вводов из того самого HPLC-флакона при разных положениях HPLC-иглы (смещение иглы на 0 мм, 7,5 мм, 15 мм) ^b Относительно номинальной концентрации способа

* % RSD > 2,0%

Растворы образцов с разбавителем, содержащим 40% об./об. ACN, при охлаждении HPLC-лотка для образцов до 5°C

[25] Аналитические растворы образцов, приготовленные с помощью разбавителя, содержащего 50% об./об. ACN, при анализе с использованием HPLC-лотка для образцов при 5°C продемонстрировали значительную градиацию результатов, в то время как все растворы аналитических образцов, приготовленные с помощью разбавителей, содержащих 30% и 40% об./об. ACN, показали RSD ≤ 2,0% при анализе в тех же условиях. Данное наблюдение также верно для HPLC-флаконов с образцами, повторно введенных на следующий день после приготовления. Эти данные свидетельствуют о том, что уменьшение процентного содержания ACN в разбавителе на по меньшей мере 10% приводит к более точному результату анализа в диапазоне концентраций от 70% до 130%

(относительно номинальной концентрации способа), и что данный результат остается точным даже при длительном хранении флакона в течение 24 часов на охлажденном HPLC-лотке для образцов. Результаты средней концентрации карфилзомиба и соответствующие значения % RSD для каждой концентрации образца, приготовленного с помощью 30% и 40% об./об. ACN, представлены на фигуре 3.

[26] Определенная концентрация карфилзомиба снижается, когда процентное содержание ACN в разбавителе превышает 50%, а стабильные концентрации карфилзомиба (сопоставимые со значением, полученным с использованием разбавителя, содержащего 50% об./об. ACN) достигаются при уровнях % ACN, изменяющихся в диапазоне от 50% до 0%. Растворы образцов, приготовленные с помощью разбавителя, содержащего 40% об./об. ACN, и HPLC-лотка для образцов, охлажденного до 5°C, показали, что результат анализа остается точным и достоверным для всех четырех протестированных образцов Kyprolis® для осуществления IPC. При всех условиях достигнут % RSD $\leq 2,0\%$ (таблица 7).

Таблица 7

Образец	Колба	Концентрация (мг/мл) ^a	% RSD ^a	Средняя концентрация	% RSD ^b
Образец 1, подлежащий солюбилизации	1	6,11	0,1	6,10	0,2
	2	6,09	0,3		
	3	6,09	0,1		
Образец 1 после разбавления	1	5,20	0,3	5,19	0,3
	2	5,19	0,3		
	3	5,19	0,4		
Образец 2, подлежащий солюбилизации	1	5,94	0,1	5,94	0,1
	2	5,94	0,0		
	3	5,95	0,2		
Образец 2 после разбавления	1	4,97	0,2	4,99	0,3
	2	4,99	0,4		
	3	5,00	0,2		

^a Выполненные расчеты среднего значения и % RSD включают результаты, полученные за счет повторных вводов из того самого HPLC-флакона при разных положениях HPLC-иглы (смещение иглы на 0 мм, 7,5 мм, 15 мм) ^b Выполненные расчеты среднего значения и % RSD включают результаты, полученные для всех повторных вводов (смещение на 0 мм, 7,5 мм, 15 мм) и повторных препаратов образцов (колба 1, 2, 3)

Растворы образцов с разбавителем, содержащим 30%/40%/50% об./об. ACN, когда температура HPLC-лотка для образцов является комнатной температурой

Все условия соответствовали критериям приемлемости образца согласно % RSD, когда HPLC-лоток для образцов выдерживали при комнатной температуре в день 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ измерения концентрации карфилзомиба в образце, содержащем карфилзомиб, включающий стадии разбавления образца разбавителем, содержащим воду и менее 50% по объему ацетонитрила, с получением аналитического образца и подвергания аналитического образца высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с определением концентрации карфилзомиба в образце.

2. Способ по п. 1, где образец получен в результате составления смеси на основе карфилзомиба.

3. Способ по п. 1, где образец получен из нерасфасованного раствора карфилзомиба, подлежащего лиофилизации.

4. Способ по п. 1, где образец представляет собой образец, подлежащий солюбилизации.

5. Способ по п. 1, где образец представляет собой образец после разбавления.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где разбавитель содержит воду и от 0% до 45% по объему ацетонитрила.

7. Способ по п. 6, где разбавитель содержит воду и от 25% до 40% по объему ацетонитрила.

8. Способ по п. 7, где разбавитель содержит воду и 30% по объему ацетонитрила.

9. Способ по п. 7, где разбавитель содержит воду и 40% по объему ацетонитрила.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где способ предусматривает значение относительного стандартного отклонения (RSD), составляющее менее 2%.

11. Способ по п. 10, где RSD составляет менее 1%.

12. Способ по п. 10, где RSD составляет менее 0,5%.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где концентрация карфилзомиба составляет от 3 мг/мл до 8 мг/мл.

14. Способ по п. 13, где концентрация карфилзомиба составляет от 5 мг/мл до 6 мг/мл.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где температура аналитического образца перед HPLC-анализом составляет от 2°C до 8°C.

16. Способ по любому из пп. 1-14, где температура аналитического образца перед HPLC-анализом является комнатной температурой.

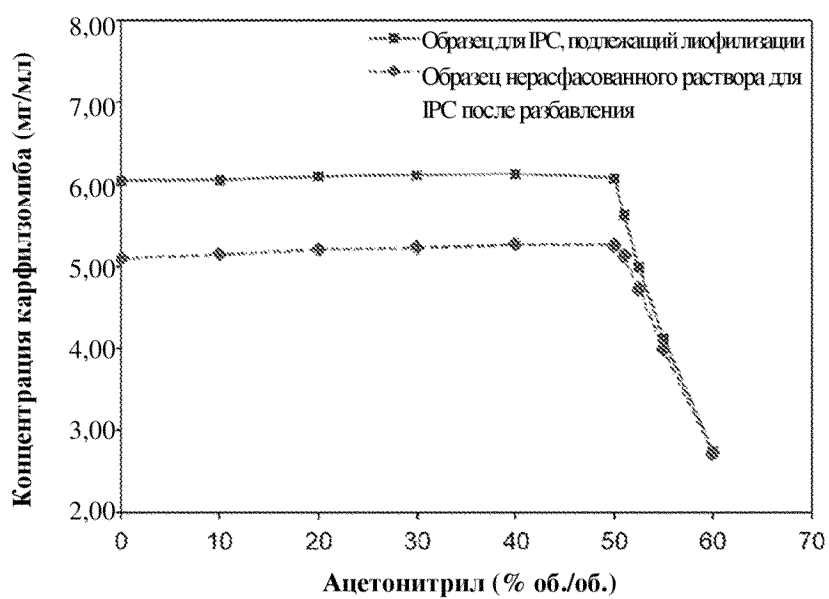
17. Способ по любому из пп. 3-16, дополнительно включающий стадию приготовления лиофилизата из образца.

18. Способ по п. 17, где лиофилизат содержит 10 мг карфилзомиба.

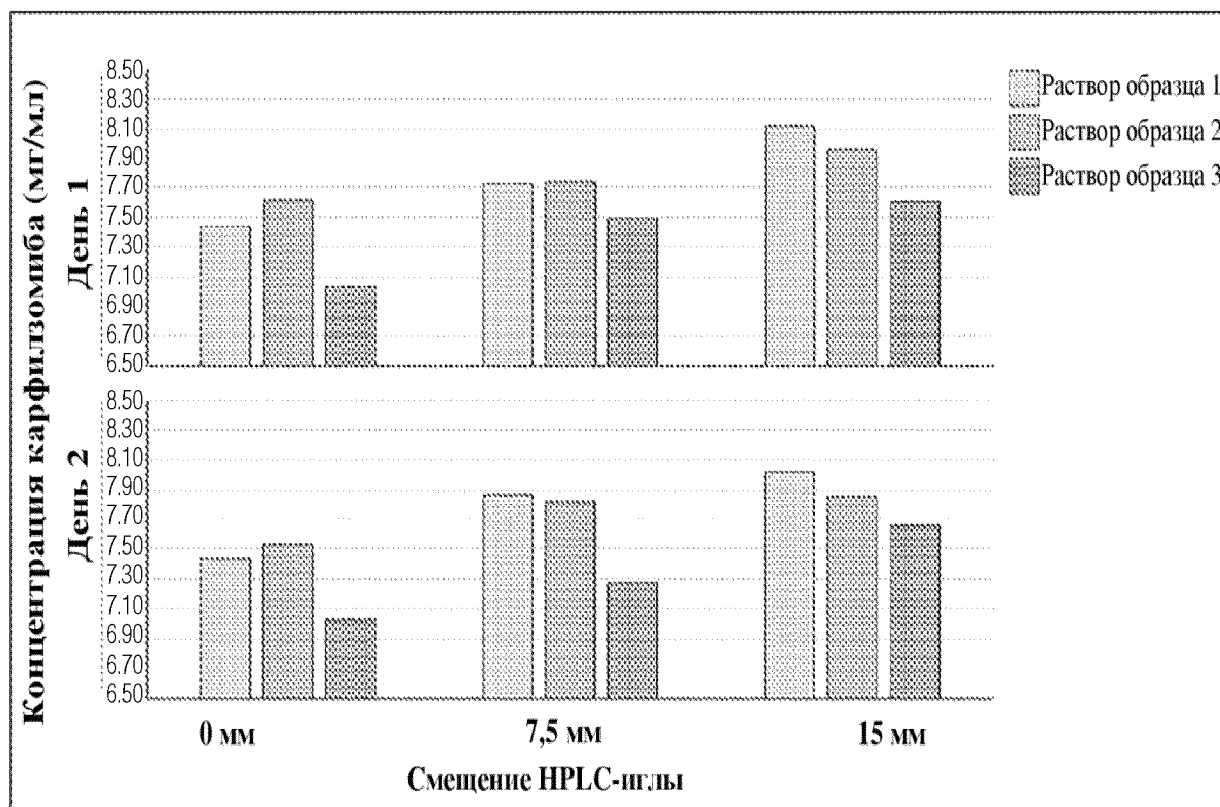
19. Способ по п. 17, где лиофилизат содержит 30 мг карфилзомиба.

20. Способ по п. 17, где лиофилизат содержит 60 мг карфилзомиба.

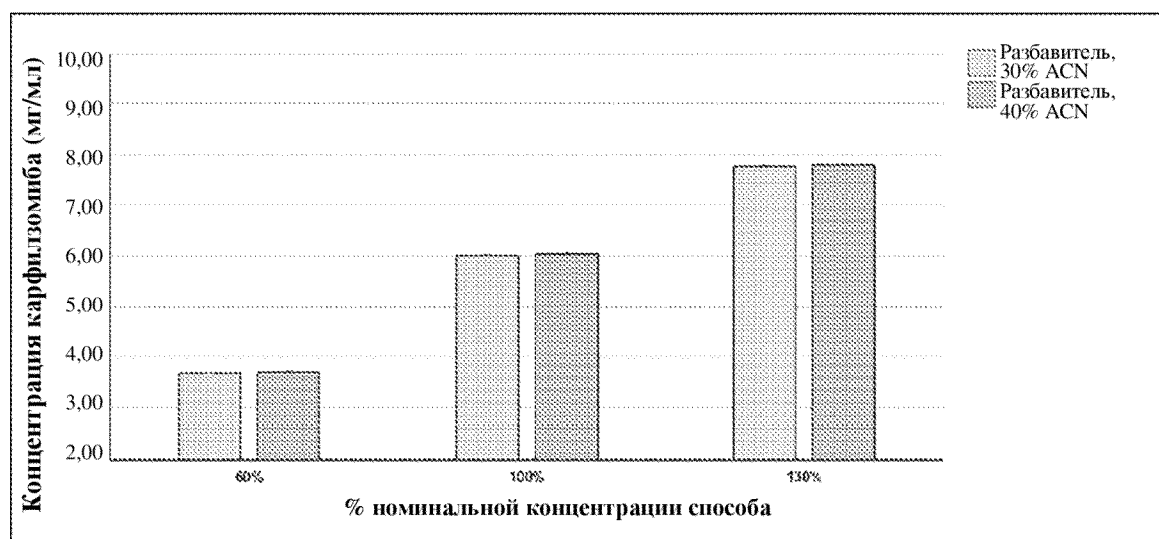
По доверенности



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3