



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110792** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

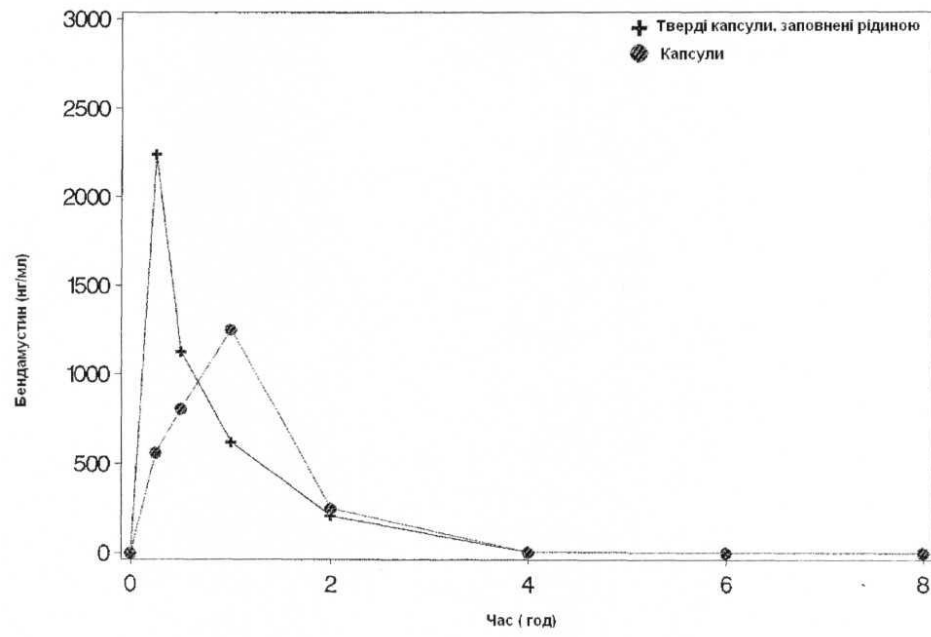
A61K 9/48 (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 31/4184** (2006.01)**A61K 47/10** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2012 13173	(72) Винахідник(и):	Колледже Джеффрі (NL), Ольтофф Маргарета (NL)
(22) Дата подання заявки:	01.06.2011	(73) Власник(и):	АСТЕЛЛАС ДОЙЧЛЕНД ГМБГ, Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 München, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2016	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10075231.0, 11075047.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2006/128777 A1, 15.06.2006 STRICKLEY R G: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS" PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), page 209-213. WO 2010/063493 A1, 10.06.2010 & UA a201106235, подана 03.12.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.06.2010, 14.03.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2013, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2016, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2011/002764, 01.06.2011		

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА БЕНДАМУСТИНУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичної композиції для перорального застосування, що містить бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват у вигляді активного інгредієнта та фармацевтично прийнятний наповнювач, який є фармацевтично прийнятною неіонною гідрофільною поверхнево-активно речовиною.

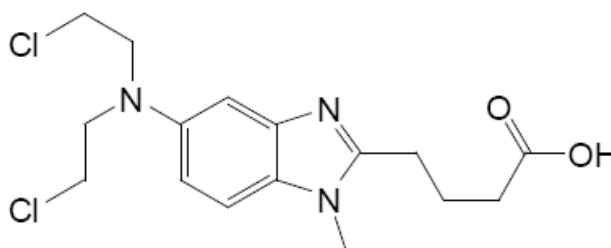
UA 110792 C2



Фіг. 1

Заявлений винахід стосується лікарських форм для перорального застосування, що містять бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват.

Бендамустин (4-[5-[біс(2-хлороетил)аміно]-1-метилбензимидазо-2-іл]бутанова кислота, хлорметин) є алкілюючим агентом з біфункціональною алкілюючою активністю. Він має наступну формулу (I):



Схоже на те, що бендамустин є вільним від будь-якої перехресної резистентності з іншими алкілюючими агентами, що надає переваги з точки зору хіміотерапії для пацієнтів, що вже пройшли лікування алкілюючим агентом.

Вперше бендамустин синтезували у Німецькій Демократичній Республіці (НДР). Активним інгредієнтом продукту, що у 1971-1992 р. був у продажу під торгівельною маркою Цитостазан (Cytostasan®) є хлоридна кислота бендамустину. З того часу, цей препарат є у продажу у Німеччині під торгівельною маркою Рибомустин (Ribomustin®) та його широко застосовують для лікування хронічного лімфолейкозу, не-ходжкінської лімфоми та множинної мієломи.

Продукт, що існує на ринку містить ліофілізований порошок гідрохлориду бендамустину, який відновлюють у воді для отримання прийнятного для ін'єкцій концентрату. Потім його розбавляють водним розчином 0.9 % хлориду натрію з отриманням кінцевого розчину для вливання (інфузії). Цей кінцевий розчин вводять пацієнту шляхом внутрішньовенного вливання протягом періоду близько 30-60 хв.

Гідроліз біс -2- хлороетиламіно- групи бендамустину у воді веде до зниження ефективності та до утворення небажаної домішки (B. Maas et al. (1994) in Pharmazie 49: 775-777). Тому застосування препарату, яке, як правило, відбувається в лікарні або принаймні під наглядом лікаря, повинно відбутися одразу ж після його відновлення з ліофілізованого порошку. Крім того, як повідомляється, це відновлення є важким та може потребувати більше часу, ніж 30 хв. Крім того, воно є обтяжливим та трудомістким для медичних фахівців, відповідальних за процес відтворення продукту у два етапи.

Preiss et al. (1985) у Pharmazie 40:782-784 порівняли фармакокінетичні характеристики гідрохлориду бендамустину у плазмі у 7 пацієнтів після внутрішньовенного та перорального застосування відповідно у діапазоні дозування у 4.2-5.5 мг/кг. Внутрішньовенне вливання, отримане з продукту, що є у продажу під торгівельною маркою Цитостазан, проходить більш, ніж за 3 хв., тоді як для перорального лікування еквівалентною дозою застосовують капсули, що містять 25 мг гідрохлориду бендамустину. Кількість капсул, що приймають пацієнти, є у діапазоні 10-14, з абсолютними значеннями доз для перорального застосування у 250-350 мг. Максимальні рівні у плазмі після перорального застосування виявляли у межах однієї години. Обчислена середня пероральна біодоступність дорівнювала 57 %, у діапазоні 25 % - 94 % що вказує на велику мінливість між пацієнтами (%CV=44 %).

Weber (1991) (Pharmazie 46(8): 589-591) дослідили біодоступність гідрохлориду бендамустину у мишей B6D2F1 та виявили, що всмоктування препарату з шлунково-кишкового тракту є неповним, що веде лише до рівня біодоступності приблизно у 40 %.

У US 2006/0128777 A1 описано способи лікування злоякісних новоутворень, що характеризуються присутністю стійких до руйнування клітин з застосуванням, в більшості випадків, композицій, що містять бендамустин. Серед цих композицій є пероральні лікарські форми, які є капсулами, таблетками, пігулками, порошками або гранулами, де активна сполука може бути змішаною з принаймні одним інертним наповнювачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Однак, окремі композиції там не були підтверджені прикладами.

Гідрохлорид бендамустину важко розчиняється у воді при pH 2.0 та легко або дуже легко розчиняється у ряді органічних розчинників. Добру розчинність сполуки спостерігали навіть у етанолі та метанолі. Тому не є неочікуваним те, що, як винайшли Preiss et al. and Weber, композиції бендамустину для перорального застосування мають відносно низькі результати щодо біодоступності та великий рівень мінливості між пацієнтами.

З точки зору проблем стійкості після відновлення з водою присутніх на ринку препаратів для внутрішньовенного застосування та з метою покращення сприйнятливості пацієнтів давно

назріла необхідність у стабільній лікарській формі, що містить бендамустин, яку буде легко застосовувати пацієнтам та яка забезпечить добру біодоступність без суттєвої між- та внутрішньоособної мінливості.

Для рішення цих проблем, винахідники провели детальні дослідження. Нарешті, вони досягли успіху у отриманні стійких фармацевтичних композицій відповідно до винаходу. Ці композиції є прийнятними для перорального застосування та містять бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват в якості активного інгредієнту та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач та крім доброї стабільності також мають відповідний профіль розчинення.

Стислий опис малюнків.

У Фіг. 1 показано середню концентрацію у плазмі порівняно з кривою у часі, отриману після введення собакам гідрохлориду бендамустину у вигляді капсули з обмежувальній частині патентної формули (референсний приклад 1) та препарату Прикладу 2 у вигляді твердої капсули, заповненої рідиною. З Фіг. 1 зрозуміло, що препарат у вигляді твердої капсули, заповненої рідиною надає найвищу максимальну концентрацію бендамустину порівняно з препаратом у вигляді капсули з обмежувальній частині патентної формули.

Заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції для перорального застосування, композиції, що містить бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват у вигляді активного інгредієнта та фармацевтично прийнятний наповнювач, який є не-літичною гідрофільною поверхнево-активною сполукою.

Втілення є фармацевтичною композицією, що містить бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват та фармацевтично прийнятний наповнювач, який є не-літичною гідрофільною поверхнево-активною сполукою, де композиція є прийнятною для перорального застосування шляхом введення її у склад твердої желатинової капсули.

Додатковим втіленням є фармацевтична композиція для перорального застосування у твердій лікарській формі, яка є твердою желатиновою капсулою, композиція, що містить бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват та фармацевтично прийнятний наповнювач, який є не-літичною гідрофільною поверхнево-активною сполукою, де застосування певної неіонної гідрофільної поверхнево-активної речовини веде до розчинення бендамустину з композиції до принаймні 80 % після 60 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. протягом 30 хв та при 200 об/хв. протягом додаткових 30 хв., відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1.5. Бажане застосування певної неіонної поверхнево-активної речовини призводить до профілю розчинення принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється через 20 хв., 70 % бендамустину, що розчиняється через 40 хв. та 80 % бендамустину, що розчиняється через 60 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1.5. Більш переважно, застосування певної неіонної поверхнево-активної речовини призводить до розчинення принаймні 80 % бендамустину з композиції через 30 хв. та, ще переважніше, призводить до профілю розчинення принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється через 10 хв., 70 % бендамустину, що розчиняється через 20 хв. та 80 % бендамустину, що розчиняється через 30 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1.5.

Бажаним втіленням є фармацевтична композиція для перорального застосування у вигляді твердої лікарської форми, яка є твердою желатиновою капсулою, композиція, що містить гідрохлорид бендамустину та фармацевтично прийнятний наповнювач, який є не-літичною гідрофільною поверхнево-активною сполукою, де застосування певної неіонної поверхнево-активної речовини призводить до розчинення принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється через 10 хв., 70 % бендамустину, що розчиняється через 20 хв. та 80 % бендамустину, що розчиняється через 30 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1.5.

Заявлений винахід побудовано на несподіваному відкритті того, що стійкості композиції бендамустину, що має певний та бажаний профіль розчинення можна досягти шляхом включення до фармацевтичної композиції певних неіонних поверхнево-активних речовин. Було винайдено, що, якщо фармацевтично прийнятну неіонну гідрофільну поверхнево-активну речовину застосовують у якості наповнювача у фармацевтичній композиції, що містить бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват у вигляді активного інгредієнта, то досягають особливо сприятливого профілю композиції з точки зору стійкості та продуктів деградації, розчинення, біодоступності та зменшення мінливості у

біодоступності. Включення неіонних гідрофільних поверхнево-активних речовин, як-то поліетоксильованої рицинової олії або її похідних (зокрема, макрогол гліцерил гідроксистеарату або поліоксил- 35- рицинової олії), блок - сополімеру етилен оксиду та пропілен оксиду (зокрема, Pluronic® L44 NF або Poloxamer® 124; Pluronic® L35 або Poloxamer® 105; Pluronic® L64 або Poloxamer 184), макрогол гліцерилкокоату (Glycerox® HE), макрогол 15 гідроксистеарату (Solutol® HS15), Полісорбату 20 та 40, але не обмежуючись цим, у композицію, що містить бендамустин призводить до появи профілю розчинення у принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється через 20 хв., 70 % бендамустину, що розчиняється через 40 хв. та 80 % бендамустину, що розчиняється через 60 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1.5 та переважно призводить до розчинення принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється через 10 хв., 70 % бендамустину, що розчиняється через 20 хв. та 80 % бендамустину, що розчиняється через 30 хв.

Нижче наведені додаткові деталі винаходу.

Вираз "його фармацевтично прийнятний складний ефір " описує будь-який фармацевтично прийнятний складний ефір бендамустину, як-то складні ефіри алкілових та цукрових спиртів. Приклади алкілових спиртів охоплюють C₁₋₆-алкілові спирти, як-то метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол та трет-бутанол. Приклади цукрових спиртів охоплюють маніт, мальтрит, сорбіт, еритрит, гліколь, гліцерин, арабіт, ксиліт та лактит. Переважними прикладами складних ефірів бендамустину є етиловий складний ефір, ізопропіловий складний ефір, манітовий та сорбітовий складні ефіри, більш бажаним є його етиловий складний ефір.

Вираз " його фармацевтично прийнятна сіль " описує будь-яку фармацевтично прийнятну сіль бендамустину, що, при застосуванні до пацієнта (прямим або непрямим чином) надає бендамустин. Цей термін також охоплює фармацевтично прийнятну сіль складного ефіру бендамустину. Тим не менш, вважається, що фармацевтично неприйнятні солі також входять у межі заявленого винаходу, оскільки ці сполуки можуть бути корисними у отриманні фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, фармацевтично прийнятні солі бендамустину, синтезовані шляхом загальноприйнятних хімічних способів з відповідних сполук, що містять кислотну або основну групу. Взагалі, ці солі, наприклад, отримують за допомогою реакції вільних кислих або основних форм цих сполук у стехіометричних кількостях з відповідною основою або кислотою у воді або у органічному розчиннику або у їх суміші. Взагалі, бажаним є неводне середовище, як-то ефір, етилацетат, ізопропанол або ацетонітрил. Приклади кислот, що можна застосувати для отримання фармацевтично прийнятної солі бендамустину охоплюють неорганічні кислоти, як-то гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сірчану, азотну та фосфорну кислоту та органічні кислоти, як-то оцтову, maleїнову, фумарову, лимонну, щавлеву, янтарну, винну, яблучну, молочну, метилсульфонову та p – толуолсульфонову кислоти. Фармацевтично прийнятними солями бендамустину можуть бути солі, отримані від органічних або неорганічних основ з отриманням солей амонію, солей лужних металів (літій, натрій, калій тощо), лужноземельних солей, як-то солей кальцію або магнію, солей алюмінію, нижчих алкіламінових солей, як-то солі метиламіну або етиламіну, нижчих алкілдіамінових солей, як-то солі етилендіаміну, етаноламіну, N, N - діалкілетаноламіну, триетаноламіну, глюкаміну, а також основні солі амінокислот. Особливо бажаними є кислі солі, отримані від гідрохлориду, гідроброміду та гідройодиду, тоді як найбільш бажаною фармацевтично прийнятною сіллю бендамустину є сіль гідрохлориду. Фармацевтично прийнятні солі отримують за допомогою добре відомих у цій галузі загальноприйнятних способів.

Вираз " його фармацевтично прийнятний сольват " описує будь-який фармацевтично прийнятний сольват, що, при застосуванні до пацієнта (прямим або непрямим чином) надає бендамустин. Додатково цей термін охоплює фармацевтично прийнятний сольват складного ефіру бендамустину. Переважно, сольват є гідратом, сольватом зі спиртом, як-то метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, сольватом зі складним ефіром, як-то етилацетат, сольватом з ефіром, як-то метилефір, етилефір або THF (тетрагідрофуран) або сольватом з DMF (диметилформамід), з яких найбільш бажаним є гідрат або сольват зі спиртом, як-то етанол. Розчинник для отримання сольвату, бажано, є фармацевтично прийнятним розчинником.

Особливо бажано, щоб активний інгредієнт у композиції винаходу був бендамустином або його фармацевтично прийнятною сіллю. Найбільш бажано, щоб активний інгредієнт був гідрохлоридом бендамустину.

Дозу активного інгредієнту у фармацевтичній композиції може легко визначити досвідчений фахівець у залежності від стану, статі, маси тіла, площі поверхні тіла або від віку пацієнта, особливо вона залежить від маси тіла та від площі поверхні пацієнта. Переважно, щоденне дозування є у діапазоні 50-1000 мг, переважно, 100-500 активного інгредієнту. Щоденне

дозування може бути отримано у вигляді одиної дози або кількох доз, як-то двічі або тричі на добу, але більш бажаною є однократна щоденна доза. Щоденну дозу можна приймати один або декілька разів на тиждень. Лікарська форма може містити кількість одиної щоденної дози або її частини. Переважно, лікарська форма заявленого винаходу містить 10-1000 мг, переважно 25-600 мг, більш переважно 50-200 мг та найбільш бажано, біля 100 мг активного інгредієнту.

Як тут застосовано, термін " неіонні гідрофільні поверхнево-активні речовини " має відношення до амфіфільної сполуки, що має полярну, гідрофільну групу та неполярну, ліпофільну групу або ланцюг та де гідрофільні та ліпофільні властивості сполуки характеризуються так званим значенням гідрофільно – ліпофільного балансу (HLB). Неіонна поверхнево-активна речовина для застосування для отримання композиції заявленого винаходу має значення HLB у межах 10-20. Крім того, така неіонна поверхнево-активна речовина має температуру плавлення, температуру застигання або температурний інтервал плавлення у межах 5°C та 37°C (температура тіла). Неіонна поверхнево-активна речовина може знаходитися у рідкому або напівтвердому стані при кімнатній температурі. Неіонна поверхнево-активна речовина є носієм для бендамустинового активного інгредієнту, що може бути присутнім у розчиненій, суспендованій або частково у розчиненій, а частково у суспендованій формі.

Неіонні поверхнево-активні речовини, що переважно застосовують для отримання композиції відповідно до заявленого винаходу переважно мають значення HLB 10-19, більш переважно, 12 – 18, вони знаходяться у рідкому стані при кімнатній температурі або мають температуру плавлення, температуру застигання або температурний інтервал плавлення у межах між температурою, що трохи нижче, ніж кімнатна температура (20°C) та температура тіла, переважно, приблизно 30 °C. Приклади таких речовин можна знайти у групі поліетоксильованих рицинових олій або їх похідних, у групі блок-сополімерів оксирану та епоксипропану та у групі полісорбатів.

У одному втіленні, неіонною поверхнево-активною речовиною є поліетоксильована рицинова олія. Один приклад поліетоксильованої рицинової олії є у продажу під торгівельною маркою Кремофор (Cremophor®). У продажу є продукти Cremophor® різної чистоти та в'язкості та їх можна застосовувати у заявленому винаході. Зокрема, можна застосовувати макрогол гліцерил гідроксистеарат (Cremophor® RH 40) та поліоксил-35-рицинову олію (Cremophor® EL або Cremophor® ELP). Cremophor® ELP та Cremophor® EL відомі у якості неіонних солюбілізаторів та емульгаторів, що отримують шляхом реакції рицинової олії з оксираном у молярному співвідношенні 1: 35. Вони мають значення HLB 12-14 та температуру плавлення 26°C. В залежності від температури навколишнього середовища ці продукти можна охарактеризувати або як напівтверді або як рідину середньої в'язкості. Макрогол гліцерил гідроксистеарат (наявний у продажу, як Cremophor® RH 40) при 25°C є напівтвердим матеріалом, що має діапазон в'язкості при тій же температурі у 20-40 сПз (сантипуаз) (як 30 % водний розчин). Він є відомим неіонним солюбілізатором та емульгатором. Його отримують шляхом реакції рицинової олії з оксираном у молярному співвідношенні 1: 45. Його значення HLB знаходяться у діапазоні від 14-16 та температурний інтервал плавлення сягає 20-28°C. Шляхом експериментів показано, що макрогону гліцерилгідроксистеарат можна успішно застосовувати окремо для отримання композиції відповідно до заявленого винаходу.

Як показано, продукти, що є у продажу під торгівельними марками Cremophor® A6 та Cremophor® A25, незважаючи на те, що вони є неіонними гідрофільними поверхнево-активними речовинами, які мають значення HLB 10-20, не є прийнятними носіями у відповідності з заявленим винаходом, тому що вони мають температуру плавлення або діапазон температури плавлення вищі, ніж зазначена температура (= 37°C).

Плюронові (Pluronic®) блок-сополімери складаються з оксиранових та епоксипропанових блоків та характеризуються наступною формулою: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$.

Оксиранові одиниці мають гідрофільний характер, тоді як епоксипропанові одиниці мають ліпофільний характер. Варіації кількості гідрофільних оксиранових одиниць та ліпофільних епоксипропанових одиниць приводять до появи сополімерів з різною молекулярною масою та різним гідрофільно – ліпофільним балансом (HLB). Прикладом блок-сополімера епоксипропан ("PEO")-полі епоксипропан ("PPO"), що відповідає вимогам для значення HLB та температури плавлення або температури застигання або температурного інтервалу плавлення для отримання композиції відповідно до заявленого винаходу є Pluronic® L44, де a- та b- блоки мають наступні значення для Pluronic L44NF/Poloxamer 124: a=12 та b=20. Іншими прийнятними блок-сополімерами оксирану та епоксипропану є Pluronic® L35, Pluronic L64 та Pluronic® L43. Всі вони при кімнатній температурі знаходяться у рідкому стані.

Як показано, продукти, що продаються під торгівельними марками Pluronic® 68 або Poloxamer® F188 та Pluronic® 127 або Poloxamer® F407, є неприйнятними у якості носіїв у відповідності з заявленим винаходом, тому що вони мають значення HLB за межами діапазону у 10-20 та температуру плавлення або діапазон температури плавлення, вищий ніж зазначена температура (= 37°C).

Полісорбати, клас емульгаторів, являють собою маслянисті рідини, що походять від ПЕГілованого сорбітану (похідної сорбітолу), естерифікованого з жирними кислотами. Прикладами їх є:

- Полісорбат 20 (Поліоксиетилен (20) сорбітану монолаурат)
- Полісорбат 40 (Поліоксиетилен (20) сорбітану монопальмітат)
- Полісорбат 60 (Поліоксиетилен (20) сорбітану моностеарат)
- Полісорбат 80 (Поліоксиетилен (20) сорбітану моноолеат)

Число, що знаходиться за поліоксиетиленовою частиною відноситься до загальної кількості оксиетилен -(CH₂CH₂O)- груп, знайдених у молекулі. Число, що знаходиться за полісорбатною частиною має відношення до типу жирної кислоти, що асоційована з поліоксиетиленовою сорбітановою частиною молекули. Монолаурат позначений, як 20, монопальмітат позначений, як 40, моностеарат позначений, як 60 та моноолеат позначений, як 80. Слід зазначити, що полісорбат 20 та полісорбат 40 є прийнятними в якості носія для гідрохлориду бендамустину на відміну від полісорбату 81, 65 та 61.

Додаткові неіонні гідрофільні поверхнево-активні речовини, які можна застосувати у якості носіїв для бендамустину або його фармацевтично прийняттого складного ефіру, солі або сольвату можна знайти у Прикладах.

За винятком макрогону гліцерингідроксистеарату, всі вищезгадані неіонні поверхнево-активні речовини є рідинами, що мають значення в'язкості, яке може бути занадто низьким, щоб уникнути седиментацію гідрохлориду бендамустину. Додаткова проблема повинна бути вирішена знахідкою наповнювача або комбінації наповнювачів, що дозволили б отримати таке загальне значення в'язкості суміші, яке буде достатньо високим, щоб уникнути розділення хлориду бендамустину при додаванні до суміші.

Отже, композиції відповідно до заявленого винаходу, що містять рідкі неіонні поверхнево-активні речовини переважно також містять агент, що покращує в'язкість. Прийнятні агенти, що покращують в'язкість охоплюють порошки, як-то колоїдний діоксид кремнію (що є у продажу під торгівельною маркою Аеросил (Aerosil®)) або напівтверді воскові матеріали, як-то лауроїл макрогол гліцериди (що є у продажу під торгівельною маркою Gelucire® 44/14). Кількість порошку або напівтвердого матеріалу для додання до рідкої неіонної поверхнево-активної речовини залежить від в'язкості рідкої неіонної поверхнево-активної речовини. Були перевірені різні концентрації для отримання мінімальної прийнятної кількості агента, що покращує в'язкість для додавання для візуального уникнення осідання активного інгредієнту. Типові відповідні концентрації колоїдного діоксиду кремнію, що були додані, знаходилися у діапазоні 1 % - 8 %, але, переважно, для уникнення негативного впливу на характеристики розчинення активного інгредієнту, вони дорівнювали 1.7 % або 2.0 %. Типові відповідні концентрації лауроїл макрогол гліцеридів були у діапазоні 5-50 % та, переважно, 10 % - 45 %.

Бажані композиції відповідно до заявленого винаходу наведені у Прикладі 4 та охоплюють гідрохлорид бендамустину у комбінації з:

- макрогол гліцерил гідроксистеаратом;
- оксиран / епоксипропан блок-сополімером (Pluronic® L44 NF або Poloxamer® 124; Pluronic® L35 або Poloxamer 105; Pluronic® L64 або Poloxamer 184; Pluronic® L43 або Poloxamer 123), вибірково у комбінації з:
- колоїдним діоксидом кремнію або лауроїл макрогол гліцеридами (Gelucire® 44/14);
- поліоксил - 35- рициновою олією, вибірково у комбінації з лауроїл макрогол гліцеридами (Gelucire® 44/14);
- полісорбатами 20 та 40;
- Glycerox® HE (макрогону гліцерилкокоат) та
- Solutol® HS15 (макрогону 15 гідроксистеарат).

Крім того, композиції заявленого винаходу можуть містити додаткові наповнювачі, зокрема, захисні агенти, як-то антиоксиданти та антимікробні консерванти, наприклад, метил-, етил- та пропілпарабен, як показано у Прикладах 1-3. Антиоксиданти можуть охоплювати d -альфа-токоферолу ацетат, dl -альфа-токоферол, аскорбілпальмітат, бутилгідроксианідол, аскорбінову кислоту, бутилгідроксианізол, бутилгідроксифінон, гідроксикумарин, бутилгідрокситолуол, етилгалат, пропілгалат, октилгалат, лаурилгалат та їх суміші. Антиоксиданти переважно додають до композиції, що містить макрогону гліцерилгідроксистеарат або поліоксил - 35-

рицинову олію.

Фармацевтичними композиціями відповідно до заявленого винаходу переважно заповнюють прийнятні для легкого застосування пацієнтами капсули, як описано у Прикладах.

Звичайно застосовують два типи капсул, що класифікують відповідно до природи та гнучкості оболонки капсули, як-то м'які та тверді. М'які капсули є одиничною стандартною твердою лікарською формою, що містить рідкий або напівтвердий зміст. Їх формують, заповнюють та герметично закривають протягом однієї операції з застосуванням процесу ротаційного штампування. Протягом багатьох років їх застосовують в якості однодозових контейнерів для рідини, тоді як тверді капсули звичайно застосовують для доставки ліків у твердому стані у вигляді порошків, грануляту та кульок. Тверді капсули являють собою одиничні стандартні лікарські форми, що складаються з ковпачка та головної частини, які виробляють окремо та поставляють порожніми для заповнення.

М'які капсули найбільш часто виробляють з желатину, до якого додають, крім води, також пластифікатор, зазвичай гліцерин або сорбітол. Для твердих капсул також найбільш часто застосованим полімером є желатин та додатковим компонентом є вода, що діє у якості пластифікатора. Проте, цей компонент може бути відповідальним за деградацію активних інгредієнтів, як-то гідрохлорид бендамустину. Тому альтернативні тверді капсули можна отримати з гідроксипропілметилцелюлози. Крім того, м'які та тверді капсули можуть містити агенти, що роблять рідину непрозорою та барвники.

Бажаним типом капсул для композиції відповідно до заявленого винаходу є тверді капсули та, більш переважно, тверді желатинові капсули. Ідеально, щоб матеріали для наповнення капсул знаходилися у рідкому стані при кімнатній температурі, щоб уникнути нагрівання впродовж процесу наповнення. Взагалі, нагрівання може спричинити легку деградацію активного компоненту.

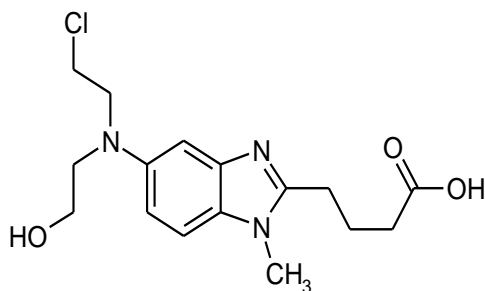
Численні наповнювачі є прийнятними для наповнення у тверді капсули, але на додачу до біофармацевтичних міркувань, також важливо враховувати хімічну та фізичну стійкість та профіль розчинення кінцевої лікарської форми для отримання безпечної, ефективної та стійкої лікарської форми.

Взагалі, препарати для заповнення твердих капсул можуть бути ньютонівськими рідинами, як-то оліями, тиксотропними або знижуючими в'язкість гелями або напівтвердими матричними продуктами, що заповнюють при підвищених температурах, де активний інгредієнт або розчиняють або суспендують у вигляді тонкої дисперсії. В принципі, будь-який наповнювач або суміш наповнювачів можна застосувати за умовою, що в'язкість наповнювача відповідає вимогам процесу заповнення. Вагова рівномірність заповнення капсул є важливою. Додаткові препарати для заповнення не повинні проявляти натяг, що повинно дозволити відмовитися від дозуючої насадки.

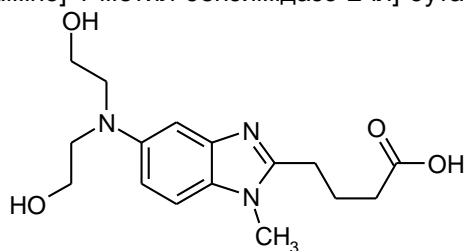
Несподівано знайдено, що композиції відповідно до заявленого винаходу можна зручно застосувати у твердих желатинових капсулах. Окремі неіонні гідрофільні поверхнево-активні речовини, вибрані з групи, що охоплює поліетоксильовані рицинові олії або їх похідні та блок-сополімери оксирану / епоксипропану та, зокрема, з групи, що охоплює макрополу гліцерилгідроксистеарат, поліоксил -35- рицинову олію та Pluronic® L44 або Poloxamer® 124 за умови включення бендамустину або його фармацевтично прийнятного складного ефіру, солі або сольовату, після включення до складу твердих желатинових капсул призводять до досягнення доброї стійкості, профілю розчинення та біодоступності.

Тим не менш, якщо макрополу гліцерилгідроксистеарат застосовують у комбінації з рідким матеріалом, як-то біс -дигліцерил поліациладипат-1 (наявний у продажу під торгівельною маркою Софтисан (Softisan® 645)) та оксиран / епоксипропановим блок-сополімером (наявний у продажу під назвами Pluronic® L44 NF або Poloxamer 124), то профіль розчинення бендамустину погіршується у порівнянні з композицією, що містить лише макрополу гліцерилгідроксистеарат. Додатково слід зазначити, що Cremophor® 25 (цетеарет -25 або макрополу (25) цетостеариловий ефір) та Cremophor® 6 (цетеарет -6 та стеариловий спирт або макрополу (6) цетостеариловий ефір) не прийнятні для застосування у якості неіонних поверхнево-активних речовин. Крім того, було показано, що інші наповнювачі, що звичайно застосовують для отримання препаратів у вигляді капсул з рідким змістом також показали незадовільні результати.

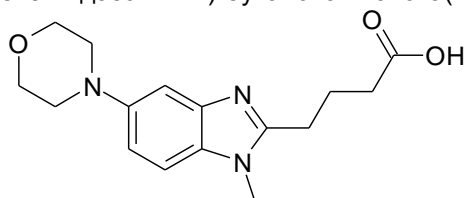
Стійкість водного розчину бендамустину сильно залежить від pH. Значне гідролітичне розкладання цієї сполуки спостерігали при значеннях pH вищих, ніж приблизно 5. При pH > 5, розкладання проходило дуже швидко т з отриманням підвищення змісту побічних продуктів з цим діапазоном pH. Головними продуктами гідролізу були 4-[5-[(2-Хлороетил)-(2-гідрокси-етил)аміно]-1-метил-бензимидазо-2-іл]-бутанова кислота (HP1):



4-[5- [біс (2-гідроксиетил)аміно]-1-метил-бензімідазо-2-іл]-бутанова кислота(HP2):



4-(5-Морфоліно-1-метилбензімідазол-2-іл)-бутанова кислота(HP3):



5

Всмоктування ліків для перорального застосування звичайно трапляється у шлунку, у тонкому кишечнику та / або у товстій кишці. рН у шлунку дорівнює близько 1-3.5, у тонкому кишечнику - близько 6.5-7.6, та у товстої кишці - близько 7.5-8.0. Відповідно, щоб уникнути розкладання, для сполуки, подібної до бендамустину, що схильна до деградації у водних середовищах з рН, вищим, ніж 5, буде дуже бажаним, щоб вона всмоктувалася у шлунку та не попадала у тонкий кишечник або навіть у товсту кишку. Отже, існує необхідність у фармацевтичній композиції, у якій бендамустин повинен всмоктуватися повністю або принаймні більшою частиною всмоктуватися у шлунку, тим самим уникаючи або зменшуючи свою деградацію у тонкому кишечнику або у товстій кишці.

10

Несподівано була знайдена можливість вирішити цю проблему шляхом застосування заявлених фармацевтичних композицій. Ці композиції, що містять гідрохлорид бендамустину у фармацевтично прийнятному наповнювачі, який є не-літичною гідрофільною поверхнево-активною сполукою, вибраною з групи, що охоплює поліетоксильовані рицинові олії або їх похідні та блок-сополімер оксирану та епоксипропану, неочікувано показали швидке розчинення та, зокрема, розчинення принаймні 60 % бендамустину протягом 20 хв, 70 % протягом 40 хв. та 80 % протягом 60 хв. та, переважно, принаймні 60 % протягом 10 хв., 70 % протягом 20 хв. та 80 % протягом 30 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у штучному шлунковому соку. Штучний шлунковий сік, як тут застосовано, має відношення до розчину, отриманого розчиненням 2 г хлориду натрію у 1000

25

мл води та з наступним коректуванням рН до 1.5 ± 0.05 5 N хлоридною кислотою.

Крім того, ці композиції показали себе стійкими у прискорених випробуваннях на стійкість.

Це було неочікуваним, тому що було показано, що:

- у референсному препараті у капсулі (див. референсний Приклад 1), що містив тільки гідрохлорид бендамустину у твердій желатиновій капсулі, при зберіганні при 40°C/75 % RH (RH - відносна вологість) (скляний відкритий флакон) та при 50°C, продукти деградації були отримані протягом одного місяця зберігання. У випадку з відкритими флаконами при температурі у 40 °C з 75 % RH кількість продукту гідролізу HP1 зросла у чотири рази через один місяць зберігання. Для закритих флаконів кількість HP1 було навіть вищим.

30

- у препаратах референсних Прикладів 2, 3 та 4 у капсулах, при зберіганні при 40°C/75 % RH (скляний закритий флакон), продукти деградації були отримані протягом одного місяця зберігання та кількість їх зростала при додатковому зберіганні.

35

Загальний час, необхідний для проходження ліками шляху зі шлунку до тонкого кишечника є у межах 20 хв. - 5 год., звичайно, у межах 30 хв. - 3 год. Отже, фармацевтичні композиції

відповідно до цього винаходу повинні зменшити деградацію бендамустину у пацієнта, тому що більша частина бендамустину вивільнюється та розчиняється, поки він знаходиться у кишечнику. Таким чином, можна очікувати навіть поліпшення біодоступності композицій, у відповідності з винаходом, що містять бендамустин.

У додатковому аспекті винаходу, фармацевтичні композиції для перорального введення можна застосувати для лікування або запобігання рецидиву медичного стану у тварин або у людини, переважно у людини, медичний стан якої є вибраним від хронічного лімфолейкозу (що позначається аббревіатурою CLL), гострого лімфобластного лейкозу (що позначається аббревіатурою ALL), хронічного мієлолейкозу (що позначається аббревіатурою CML), гострого мієлоїдного лейкозу (що позначається аббревіатурою AML), хвороби Ходжкіна, не-ходжкінської лімфоми (що позначається аббревіатурою NHL), множинної мієломи, раку молочної залози, раку яєчників, дрібноклітинного та недрібноклітинного раку легень та аутоімунних захворювань.

Заявлений винахід також стосується способу лікування або запобігання рецидиву медичного стану, вибраного від хронічного лімфолейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, гострого мієлолейкозу, хвороби Ходжкіна, не-ходжкінської лімфоми, множинної мієломи, раку молочної залози, раку яєчників, дрібноклітинного та недрібноклітинного раку легень та аутоімунних захворювань, у тваринному або у тілі людини, що полягає у введенні до тіла тварини або людини у разі потреби ефективної кількості фармацевтичного препарату цього винаходу. Переважно, медичний стан є не-ходжкінською лімфомою.

У іншому аспекті цього винаходу фармацевтичну композицію можна застосувати у комбінації з принаймні одним додатковим активним агентом, де вказаний додатковий активний агент додають перед, одночасно або після застосування фармацевтичної композиції. Цей принаймні один додатковий активний агент переважно є специфічним до CD20 антитілом (наприклад, ритуксимаб або офатумумаб), похідною антрацикліну (наприклад, доксорубіцин або даунорубіцин), алкалоїдом барвінку (наприклад, вінкрестин), похідною платини (наприклад, цисплатин або карбоплатин), дапорином (FK866), YM155, талідомідом та його аналогами (наприклад, леналідомід) або інгібітором протеасом (наприклад, бортезумаб).

Фармацевтичну композицію цього винаходу можна також застосувати у комбінації з принаймні одним кортикостероїдом, де вказаний кортикостероїд додають перед, одночасно або після застосування фармацевтичної композиції. Прикладами прийнятних кортикостероїдів є преднізон, преднізолон та дексаметазон.

Додаткова перевага композиції відповідно до заявленого винаходу полягає в тому, що активний інгредієнт(інгредієнти), вибірково у суміші з одним або декількома наповнювачами, не потребує забезпечення покриттям для додаткового маскування смаку цього інгредієнту та/або для його захисту проти можливих шкідливих дій світла та/або вологості як-то окиснення, деградації або для запобігання виникненню у суб'єкта пошкодження слизової оболонки порожнини рота у зв'язку із взаємодією з активним інгредієнтом. Додатково, винахід висвітлюється наступними прикладами. Досвідченому фахівцю буде зрозуміло, що ці приклади наведені тільки для ілюстрації та не повинні розглядатися як обмеження винаходу.

Приклади.

1. Препарати у вигляді капсул.

Референсний приклад 1: Препарат бендамустину у вигляді капсул (обмежувальна частина Формули Винаходу (prior art)).

20.0 ± 1 мг гідрохлориду бендамустину зважили та завантажили у пусту тверду желатинову капсулу та розмістили у чистому скляному флаконі для ВЕРХ (HPLC) - досліджень (6 мл) (Agilent Technologies). Корпус капсули зверху закрили кришкою з легким натисканням.

Капсули зберігали при 40°C/75 % RH (відкритий скляний флакон) або при 50°C (закритий скляний флакон). Кількість гідрохлориду бендамустину та супутні речовини вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу (колонка: Zorbax Bonus-RP, 5 мкм; температура термостату колонки: 30 °C; температура автодозатору: 5 °C; детектор: 254 nm). Результати наведені у Таблиці 1:

Таблиця 1

Супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину
(залишковий вміст) у бендамустинових капсулах

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=1 місяць	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=1 місяць
40°C/75 % RH (відкритий флакон)	HP1	0.10	0.45	99.64	98.83
	NP1 ^{*1}	0.02	0.02		
	BM1 димер ^{*1}	0.06	0.42		
	BM1EE ^{*1}	0.13	0.11		
	HP2	n.d. ^{*2}	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		
50°C (закритий флакон)	HP1	0.10	1.46	99.64	97.51
	NP1	0.02	0.02		
	BM1 димер	0.06	0.24		
	BM1EE	0.13	0.12		
	HP2	n.d.	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		

*1: NP1: 4-[6-(2-Хлороетил)-3,6,7,8-тетра-гідро-3-метил-імідазо[4,5-h]-[1,4]бензотіазин-2-іл] бутанова кислота

5 BM1 димер: 4-{5-[N-(2-Хлороетил)-N-(2-{4-[5- біс (2-хлороетил)аміно-1-метилбензімідазол-2-іл]бутанойлокси}етил)аміно]-1-метилбензімідазол-2-іл]бутанова кислота

BM1EE: 4-[5- [Біс (2-хлороетил)аміно]-1-метил-бензімідазо-2-іл] складний етиловий ефір бутанової кислоти

*2: n.d.: не виявляється, тобто за межею виявлення (відсоток площі менший, ніж 0.05 %).

10 Референсний приклад 2.

Таблиця 2а

Порошкова суміш бендамустину для капсул

компонент	мг/лікарську форму	відносний вміст, %
гідрохлорид бендамустину	55.1	21.09
манітол	141.4	54.11
мікрокристалічна целюлоза (Avicel® PH101)	25.0	9.57
кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol®)	12.5	4.78
колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200)	1.0	0.38
тальк	18.8	7.19
стеаринова кислота	7.5	2.87
сумарна кількість	261.3	100

Для партії розміром у 1000 капсул всі наповнювачі, за виключенням колоїдного діоксиду кремнію та стеаринової кислоти завантажили у контейнер від Somakon (5 л). Потім додали бендамустин та проводили змішування протягом 4 хв. при 1000 об/хв. (рух щітки 10 об/хв.). Отриману суміш просіяли через 0.5 мм сито. Потім контейнер перезавантажили сумішшю та додали колоїдний діоксид кремнію. Змішування проводили протягом 2 хв. у вищезазначених умовах. Потім додали стеаринову кислоту та змішування тривало ще 1 хв. Далі суміш просіяли через 0.5 мм сито, перезавантажили у контейнер та змішували ще 30 сек у таких саме умовах.

20 Далі суміш перенесли до машини для заповнення капсул (Zanassi AZ 5) та наповнили нею тверді желатинові капсули (розмір 2) (середня маса: 259.5 мг(початок) – 255.3 мг(кінець)) та капсули з гіпромелози (розмір 2) (середня маса: 255.8 мг(початок) – 253.4 мг(кінець)) відповідно. Капсули зберігали при 40°C/75 % RH у закритій склянці. Кількість гідрохлориду бендамустину, а також супутніх речовин, як-то продуктів деградації, побічних продуктів синтезу вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу(колонка: Zorbax Bonus-RP, 5 мкм; температура термостату колонки:

30 °C; температура автодозатору: 5 °C; детектор: 254 нм). Результати наведені у Таблиці 2b (вміст капсул з гіпромелози) та 2c (вміст желатинових капсул).

Таблиця 2b

Порошкова суміш бендамустину у капсулах з гіпромелози:
супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=2 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=2 місяці
40°C/75 % RH (закриті флакони)	HP1	0.18	0.87	99.49	97.92
	HP2	n.d.	0.38		
	HP3	n.d.	0.08		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.09	0.14		
	BM1EE	0.16	0.14		
	Unit RRT 0.65 ^{*3}	n.d.	0.05		
	Unit RRT 0.68	n.d.	0.06		
	Unit RRT 0.70	n.d.	0.19		
	Unit RRT 0.77	n.d.	0.05		
	Unit RRT 0.93	n.d.	0.05		

- 5 Unit RRT^{*3}: Пік невизначеної сполуки при відносному часі утримування (RRT), що дорівнює 0.65 у порівнянні з основним піком.

Таблиця 2c

Порошкова суміш бендамустину у желатинових капсулах:
супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=2 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=2 місяці
40°C/75 % RH (закриті флакони)	HP1	0.25	1.25	99.30	97.79
	HP2	n.d.	0.11		
	HP3	n.d.	<0.05		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.14	0.14		
	BM1EE	0.16	0.14		
	Unit RRT 0.65	n.d.	0.05		
	Unit RRT 0.68	0.07	0.05		
	Unit RRT 0.70	n.d.	0.30		
	Unit RRT 0.77	n.d.	n.d.		
	Unit RRT 0.93	n.d.	n.d.		

Референсний приклад 3.

Таблиця 3а

Порошкова суміш бендамустину для капсул

компонент	мг/лікарську форму	відносний вміст%
гідрохлорид бендамустину	55.1	21.09
безводна лактоза	141.4	54.11
мікрокристалічна целюлоза (Avicel® PH112)	25.0	9.57
кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol®)	12.5	4.78
колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200)	1.0	0.38
тальк	18.8	7.19
стеаринова кислота	7.5	2.87
сумарна кількість	261.3	100

- Для партії розміром у 1000 капсул всі наповнювачі, за виключенням колоїдного діоксиду кремнію та стеаринової кислоти завантажили у контейнер від Somakon (5л). Потім додали бендамустин та проводили змішування протягом 4 хв при 1000 об/хв (рух щітки 10 об/хв.).
- Отриману суміш просіяли через 0.5 мм сито. Потім контейнер перезавантажили сумішшю та додали колоїдний діоксид кремнію. Змішування проводили протягом 2 хв. у вищезазначених умовах. Потім додали стеаринову кислоту та змішування тривало ще 1 хв. Далі суміш просіяли через 0.5 мм сито, перезавантажили у контейнер та змішували у таких саме умовах ще 30 сек.
- Потім суміш перенесли до машини для заповнення капсул (Zanassi AZ 5), наповнили нею тверді желатинові капсули (розмір 2) (середня маса: 257.9 мг(початок) – 255.2 мг(кінець)) та капсули з гіпромелози (розмір 2) (середня маса: 261.1мг (початок) – 257.8 мг(кінець)) відповідно.
- Капсули зберігали при 40°C/75 % RH у закритих флаконах. Кількість гідрохлориду бендамустину та супутніх речовин вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу, як описано вище.
- Результати наведені у Таблиці 3b (вміст капсул з гіпромелози) та 3c (вміст желатинових капсул).

Таблиця 3b

Порошкова суміш бендамустину у капсулах з гіпромелози:
супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=2 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=2 місяці
40°C/75 % RH (закриті флакони)	HP1	0.18	0.86	99.50	98.17
	HP2	n.d.	0.25		
	HP3	n.d.	0.06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.08	0.10		
	BM1EE	0.15	0.14		
	Unit RRT 0.68	n.d.	<0.05		
	Unit RRT 0.70	n.d.	0.19		

Таблиця 3c

Порошкова суміш бендамустину у желатинових капсулах:
супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=2 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=2 місяці
40°C/75 % RH (закриті флакони)	HP1	0.23	1.35	99.38	97.74
	HP2	n.d.	0.06		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.13	0.10		
	BM1EE	0.16	0.14		
	Unit RRT 0.68	n.d.	0.05		
	Unit RRT 0.70	n.d.	0.32		

Референсний приклад 4.

Таблиця 4а

Порошкова суміш бендамустину для капсул

компонент	мг/лікарську форму	відносний вміст%
гідрохлорид бендамустину	55.1	22.04
безводна лактоза	145.15	58.06
мікрокристалічна целюлоза (Avicel® PH112)	31.25	12.50
Ac-Di-Sol®	12.5	5.00
колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200)	1.0	0.40
стеарат магнію	2.5	1.00
аскорбінова кислота	2.5	1.00
сумарна кількість	250	100.0

- 5 Для партії розміром у 1000 капсул всі наповнювачі, за виключенням колоїдного діоксиду кремнію та стеаринової кислоти завантажили у контейнер від Somakon(2.5 л). Потім додали бендамустин та проводили змішування протягом 4 хв. при 1000 об/хв. (рух щітки 10 об/хв.).
- 10 Отриману суміш просіяли через 0.5 мм сито. Потім контейнер перезавантажили сумішшю та додали колоїдний діоксид кремнію. Змішування проводили протягом 2 хв. у вищезазначених умовах. Потім додали стеарат магнію та змішування тривало ще 1 хв. Далі суміш просіяли через 0.5 мм сито, перезавантажили у контейнер та змішували ще 30 сек у таких саме умовах.
- 15 Потім суміш перенесли до машини, що заповнює капсули (Zanassi AZ 5), наповнили нею тверді желатинові капсули (розмір 2) (середня маса: 241.3 мг(початок) – 244. мг(кінець)) та капсули з гіпромелози (розмір 2) (середня маса: 243.5 (початок) – 243. мг(кінець)) відповідно. Капсули зберігали при 40°C/75 % RH у закритих флаконах. Кількість гідрохлориду бендамустину та супутніх речовин вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу, як описано вище.
- Результати наведені у Таблиці 4b (вміст капсул з гіпромелози) та 4c (вміст желатинових капсул).

Таблиця 4b

Порошкова композиція бендамустину у капсулах з гіпромелози:
супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=2 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=2 місяці
40°C/75 % RH (закриті флакони)	HP1	0.18	0.86	99.49	98.29
	HP2	n.d.	0.25		
	HP3	n.d.	0.06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.08	0.10		
	BM1EE	0.15	0.14		
	Unit RRT 0.57	n.d.	0.07		
	Unit RRT0.63	n.d.	0.05		
	Unit RRT 0.64	n.d.	n.d.		
	Unit RRT 0.68	n.d.	n.d.		
	Unit RRT 0.69	n.d.	n.d.		
	Unit RRT 0.70	n.d.	0.19		
	Unit RRT 0.75	n.d.	0.07		
	Unit RRT 0.77	n.d.	0.05		
	Unit RRT 0.93	n.d.	0.07		

Таблиця 4с

Порошкова композиція бендамустину у желатинових капсулах:
супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=2 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=2 місяці
40°C/75 % RH (закриті флакони)	HP1	0.29	1.10	99.26	96.38
	HP2	n.d.	0.55		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.12	0.17		
	BM1EE	0.15	0.15		
	Unit RRT 0.58	n.d.	0.44		
	Unit RRT 0.62	n.d.	0.23		
	Unit RRT 0.65	n.d.	0.10		
	Unit RRT 0.68	0.07	0.07		
	Unit RRT 0.69	n.d.	0.06		
	Unit RRT 0.70	0.05	0.25		
	Unit RRT 0.76	n.d.	0.17		
	Unit RRT 0.77	n.d.	0.07		
	Unit RRT 0.77	n.d.	0.08		
	Unit RRT 0.78	n.d.	0.09		
	Unit RRT 0.79	n.d.	0.06		
	Unit RRT 0.91	n.d.	n.d.		
	Unit RRT 0.94	n.d.	0.06		
	Unit RRT 1.11	n.d.	n.d.		
	Unit RRT 1.18	n.d.	n.d.		

Приклад 1

Таблиця 5а

тверді капсули, заповнені рідиною

компонент	мг/лікарську форму	відносний вміст%
гідрохлорид бендамустину	55.1	9.18
Pluronic® L44 NF	450.70	75.12
Cremophor® RH 40	81.85	13.64
Softisan ® 645	-	-
Метилпарабен	1.20	0.20
Пропілпарабен	0.12	0.02
Бутилгідрокситолуол	0.12	0.02
Етанол	10.91	1.82

5

0.68 г метилпарабену, 0.068 г пропілпарабену та 0.068 г бутилгідрокситолуолу зважили та розчинили у 6.14 г етанолу. Cremophor® RH 40 розплавляли при 40°C в достатній кількості. 5,56 г отриманого спиртового розчину, 36.83 г розплавленого Cremophor® RH 40 та 202.82 г Pluronic® L44 NF зважили та перемішували при 800 об/хв з застосуванням механічної мішалки, доки суміш не стала прозорою. Суміш залишили твердіти при 10°C. Потім 24.80 г гідрохлориду бендамустину додали до затверділої суміші ручним перемішуванням та розподілили по суміші шляхом гомогенізації з застосуванням високошвидкісного гомогенізатора Ultraturrax T18 (15500 об/хв. протягом 10 хв.). Тверді желатинові капсули заповнили гомогенізованою суспензією при температурі у 25°C за допомогою машини CFS 1200 для заповнення та запечаткування капсул. Капсули закрили та запечатали.

10

15

Заповнені рідиною капсули зберігали у закритих пляшках з жовтого скла з гвинтовими пробками при 40°C/75 % RH, при 30°C/65 % RH, при 25°C/60 % RH та при 5°C. Кількість гідрохлориду бендамустину, а також кількість супутніх речовин, як-то продуктів деградації та

побічних продуктів синтезу вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу (колонка: Zorbax Bonus-RP, 5 мем; температура термостату колонки: 30 °C; температура автодозатору: 5 °C; детектор: 254 нм). Результати наведені у Таблиці 5b.

Таблиця 5b

Супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини	T=0	T=3 місяці	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=3 місяці
40°C/75 % RH (закритий флакон)	HP1	0.09	0.07	98.8	98.5
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.02	0.03		
	BM1EE	0.15	0.15		
	окреме невідоме забруднення	0.01	0.08		
30°C/65 % RH (закритий флакон)	HP1	0.09	0.06	98.8	98.9
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.02	0.03		
	BM1EE	0.15	0.15		
	окреме невідоме забруднення	0.01	0.03		
25°C/60 % RH (закритий флакон)	HP1	0.09	0.07	98.8	99.0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.02	0.03		
	BM1EE	0.15	0.15		
	окреме невідоме забруднення	0.01	0.03		
5°C (закритий флакон)	HP1	0.09	0.07	98.8	99.8
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1 димер	0.02	0.02		
	BM1EE	0.15	0.15		
	окреме невідоме забруднення	0.01	n.d.		

5

Приклад 2

Таблиця 6a

Тверді капсули, заповнені рідиною

компонент	мг/лікарську форму	відносний вміст%
гідрохлорид бендамустину	55.1	9.18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	532.55	88.76
Softisan® 645	-	
метилпарабен	1.20	0.20
пропілпарабен	0.12	0.02
бутилгідрокситолуол	0.12	0.02
етанол	10.91	1.82

10

0.68 г метилпарабену, 0.068 г пропілпарабену та 0.068 г бутилгідрокситолуолу зважили та розчинили у 6.14 г етанолу. Cremophor® RH 40 розплавляли при 40°C в достатній кількості. 5,56 г отриманого спиртового розчину та 239.65 г розплавленого Cremophor® RH 40 зважили та перемішували при 800 об/хв. з застосуванням механічної мішалки, доки суміш не стала прозорою. Суміші дали змогу затвердіти та охолодили до кімнатної температури. Потім до затверділої суміші ручним перемішуванням додали 24.80 г гідрохлориду бендамустину та далі його розподілили по

суміші шляхом гомогенізації з застосуванням високошвидкісного гомогенізатора Ultraturrax T18 (15500 об/хв. протягом 10 хв.). Тверді желатинові капсули заповнили гомогенізованою суспензією при температурі у 40°C за допомогою машини CFS 1200 для заповнення та запечатування капсул. Капсули закрили та запечатали.

- 5 Заповнені рідиною капсули зберігали у закритих пляшках з жовтого скла з гвинтовими пробками при 40°C/75 % RH, при 30°C/65 % RH, при 25°C/60 % RH та при 5°C. Кількість гідрохлориду бендамустину, а також кількість супутніх речовин, як-то продуктів деградації та побічних продуктів синтезу вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу, як описано вище. Результати наведені у Таблиці 6b:

10

Таблиця 6b

Супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини *1	T=0	T=3 місяці	гідрохлориду бендамустину [% площі]	
				T=0	T=3 місяці
40°C/75 % RH (закритий флакон)	HP1	0.08	0.07	100.10	99.0
	NP1	0.01	0.02		
	BM1 димер	0.03	0.09		
	BM1EE	0.16	0.17		
	окреме невідоме забруднення	0.02	0.09		
30°C/65 % RH (закритий флакон)	HP1	0.08	0.06	100.1	100.4
	NP1	0.01	n.d.		
	BM1 димер	0.03	0.04		
	BM1EE	0.16	0.13		
	окреме невідоме забруднення	0.02	0.03		
25°C/60 % RH (закритий флакон)	HP1	0.08	0.10	100.1	100.3
	NP1	0.01	n.d.		
	BM1 димер	0.03	0.03		
	BM1EE	0.16	0.14		
	окреме невідоме забруднення	0.02	0.02		
5°C (закритий флакон)	HP1	0.08	0.09	100.1	99.5
	NP1	0.01	0.01		
	BM1 димер	0.03	0.03		
	BM1EE	0.16	0.15		
	окреме невідоме забруднення	0.02	0.02		

Приклад 3

Таблиця 7a

Тверді капсули, заповнені рідиною

компонент	мг/лікарську форму	відносний вміст%
гідрохлорид бендамустину	55.1	9.18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	81.85	13.64
Softisan® 645	450.70	75.12
метилпарабен	1.20	0.20
пропілпарабен	0.12	0.02
бутилгідрокситолуол	0.12	0.02
етанол	10.91	1.82

- 15 0.68 г метилпарабену, 0.068 г пропілпарабену та 0.068 г бутилгідрокситолуолу зважили та

розчинили у 6.14 г етанолу. Cremophor® RH 40 розплавляли при 40°C в достатній кількості. Отримані 5,56 г спиртового розчину, 36.83 г розплавленого Cremophor® RH 40 та 202.82 г Softisan® 645 зважили та перемішали при 800 об/хв. з застосуванням механічної мішалки, доки суміш не стала прозорою. Суміш залишили твердіти при 10°C. 24.80 г гідрохлориду бендамустину потім додали ручним перемішуванням до затверділої суміші та далі його розподілили по суміші шляхом гомогенізації з застосуванням високошвидкісного гомогенізатора Ultraturrax T18 (15500 об/хв. протягом 10 хв. Тверді желатинові капсули заповнили гомогенізованою суспензією при температурі у 30°C за допомогою машини CFS 1200 для заповнення та запечаткування капсул. Капсули закрили та запечатали.

Заповнені рідиною капсули зберігали у закритих пляшках з жовтого скла з гвинтовими пробками при 40°C/75 % RH, при 30°C/65 % RH, при 25°C/60 % RH та при 5°C. Кількість гідрохлориду бендамустину, а також кількість супутніх речовин, як-то продуктів деградації та побічних продуктів синтезу вимірювали за допомогою ВЕРХ-аналізу, як описано вище. Результати наведені у Таблиці 7b:

Таблиця 7b

Супутні речовини та аналіз гідрохлориду бендамустину (залишковий вміст)

умови зберігання	супутні речовини *1	T=0*2	T=3 місяців	гідрохлорид бендамустину [% площі]	
				T=0	T=3 місяці
40°C/75 % RH (закритий флакон)	HP1 NP1 BM1 димер BM1EE окреме невідоме забруднення	0.08 n.d. 0.03 0.15 0.03	0.06 0.01 0.36 0.26 0.13	99.6	99.5
30°C/65 % RH (закритий флакон)	HP1 NP1 BM1 димер BM1EE окреме невідоме забруднення	0.08 n.d. 0.03 0.15 0.03	0.11 n.d. 0.09 0.17 0.04	99.6	99.9
25°C/60 % RH (закритий флакон)	HP1 NP1 BM1 димер BM1EE окреме невідоме забруднення	0.08 n.d. 0.03 0.15 0.03	0.11 n.d. 0.09 0.17 0.04	99.6	100.0
5°C (закритий флакон)	HP1 NP1 BM1 димер BM1EE окреме невідоме забруднення	0.08 n.d. 0.03 0.15 0.03	0.07 0.01 0.03 0.15 0.02	99.60	100.1

Приклад 4

Препарати у вигляді заповнених рідиною твердих капсул (LFHC) отримали на основі прийнятної для отримання фізико-хімічно стійкого препарату маслянистої суспензії. Нижче наведений опис отримання препарату у вигляді заповнених рідиною твердих капсул (LFHC) разом з аналітичною оцінкою цих продуктів протягом отримання препарату та наведена програма стійкості.

Перевірені властивості кінцевого LFHC - продукту охоплюють зовнішній вигляд, швидкість розчинення та фізичну та хімічну стійкість у різних умовах строком принаймні 3 місяці.

Через сильну несумісність між водою та оболонкою капсули LiCaps, була проведена оцінка поведінки гідрохлориду бендамустину з рядом альтернативних олійних носіїв, прийнятних для заповнення твердих желатинових капсул. Більша частина гідрохлориду бендамустину, доданого до цього типу олій, як було встановлено, скоріше знаходиться там у суспендованому стані, ніж

розчиняється. Таким чином, наповнювачі, що були застосовані при розробці препарату можуть вважатися носіями для суспензії гідрохлориду бендамустину. Також розроблено аналітичний спосіб визначення кількості гідрохлориду бендамустину, розчиненого у кожному носії.

5 Застосовані носії спочатку відібрали та охарактеризували відповідно до їх фізико-хімічної сумісності до гідрохлориду бендамустину, до капсул LiCaps та відповідно до їх здатності забезпечити стійкість препарату та швидке розчинення.

Для підтримання гідрохлориду бендамустину у суспензії, для носіїв з низькою в'язкістю при кімнатній температурі була розглянута необхідність додавання підсилювача в'язкості.

10 Оцінка впливу вологовмісту носія (на гідрохлорид бендамустину та на оболонку капсули) була визнана необхідною для забезпечення надійності препарату у різних умовах відносної вологості; з цього боку, був проведений аналіз сорбції / десорбції води з метою дослідження тенденцій гігроскопічності для кожного носія та для передбачення поведінки препарату під час дослідження стійкості.

15 Вплив концентрації гідрохлориду бендамустину на стійкість суспензії оцінювали шляхом виробництва зразків з підвищеним співвідношенням гідрохлориду бендамустину до носія.

Носій з низьким класом чистоти, як-то фізично старий носій, може вплинути на стійкість препарату: цей аспект дослідили шляхом застосування старих носіїв у виробництві дослідних зразків. Всі отримані зразки розмістили строком на три місяці в умови навколишнього середовища та в умови прискореної деградації стійкості для оцінки, що охоплювала:

- 20
- аналіз
 - оцінку чистоти
 - зовнішній вигляд
 - розчинення при pH 1.5

25 Були проведені дослідження визначення відповідної кількості гідрохлориду бендамустину, що може розчинятися у кожному носії та візуальна оцінка поведінки LFHC після розчинення.

Вологовміст носія, а також його гігроскопічність можуть впливати на фізико-хімічну стійкість препарату. При високому вологовмісту гідрохлорид бендамустину, завдяки своїй чутливості, може деградувати, у той час, як гігроскопічний носій може пошкодити оболонку капсули та збільшити її крихкість. Відібрані носії були піддані аналізу сорбції / десорбції води з метою збільшення їх вологовмісту та передбачення їх поведінки під час зберігання. Крім того, був штучно змінений вологовміст двох різних носіїв, що застосували при отриманні зразків.

30 Для забезпечення фізично стійкої суспензії, починаючи з ранньої фази при отриманні зразків застосували носії з низькою в'язкістю у комбінації з мінімальною прийнятною кількістю агента, що підвищує в'язкість для візуального уникнення явища седиментації. Застосовували два різних типи агента, що підвищує в'язкість, як-то силіконовий порошок (Aerosil®) та напівтверду матрицю з температурою плавлення, вищою, ніж 40°C (Gelucire® 44/14). Такі ж саме носії також тестували без агента, що підвищує в'язкість та отримані препарати порівняли з вищезгаданими.

35 Для оцінки поведінки відносно зору фізичної стійкості та розчинення також провели оцінку двох різних співвідношень гідрохлориду бендамустину до носія у суспензії, що була більш концентрована з гідрохлоридом бендамустину, ніж отриманий перед тим препарат.

40 Два різних носія піддали штучній обробці для прискорення можливого явища "старіння" та їх застосували при отриманні зразків для оцінки впливу на стійкість носія з низьким рівнем чистоти.

45 Гідрохлорид бендамустину, розчинений у носії може бути більш уразливим до хімічної деградації, ніж суспендований гідрохлорид бендамустину. Для підтвердження можливої деградації гідрохлориду бендамустину у стійкому стані, був розроблений аналітичний спосіб підрахування фактичної кількості гідрохлориду бендамустину та пов'язаних домішок, розчинених у олії.

50 Швидке розчинення є однією з найважливіших особливостей LFHC. Через погану розчинність у воді деяких олій, що застосовують у виробництві капсул, спостереження зовнішнього вигляду поведінки суспензії при розчиненні *in vitro* виявилось корисним для прояснення різних фізичних аспектів отриманих суспензій, а також для передбачення відповідної поведінки *in vivo*.

Експериментальна частина.

Таблиця 8

Перелік обладнання, застосованого для отримання зразків та аналітичного контролю

Обладнання	Виробник	Застосування
ВЕРХ-система, обладнана PDA детектором та програмним забезпеченням Empower	Waters	Аналітичний контроль препаратів
Ваги	Mettler-Toledo	Контроль ваги капсул у процесі та в кінці досліджень
Спектрофотометр УФ та видимої області спектру	Perkin-Elmer	Аналітичний контроль препаратів
Диференціальний скануючий калориметр (DSC)	Perkin-Elmer	Дослідження сумісності
Тестер розчинення	Sotax/Erweka	Аналітичний контроль препаратів
Гвинтова мішалка	Velp	Отримання зразків
Електромагнітна мішалка	Velp	Отримання зразків
Піч	Memmert	Отримання зразків
Кімната зі штучним кліматом 25 °C/60 %RH	-	Стійкість зразків
Камера зі штучним кліматом 40 °C/75 %RH	Angelantoni	Стійкість зразків
Холодильник 5 °C	Angelantoni	Стійкість зразків
Високошвидкісний гомогенізатор Ultraturrax	IKA	Отримання зразків
Машина для заповнення та запечаткування капсул (CFS1200)	Capsugel	Отримання зразків

Таблиця 9.а

Наповнювачі, застосовані при отриманні зразків

Непатентована назва (*)	Зареєстрована торгівельна марка	Фізичний стан при RT	В'язкість при RT (у межах у мПа·с)	Функція	HLB
макроголу гліцерилгідроксистеарат	Cremophor® RH40	напів твердий	незастосовне ()	носій	14-16
пропіленгліколь дикаприлокапат	Labrafac® PG	рідкий	9-12	носій	
пропіленгліколь лаурат	Lauroglycol® FCC	рідкий	дані відсутні	носій	
пропіленгліколь каприлат	Capryol® PGMC	рідкий	дані відсутні	носій	
олеойл макрогол гліцериди	Labrafil® M1944	рідкий	75-95	носій	
пропіленгліколь монолаурат	Lauroglycol® 90	рідкий	дані відсутні	носій	
лінолеойл макрогол гліцериди	Labrafil® M2125	рідкий	70-90	носій	
полігліцерілолеат	Plurol® oléique CC497	рідкий	дані відсутні	носій	6
каприловий / каприновий тригліцерид	Miglyol® 810	рідкий	27-33	носій	
каприловий /каприновий /бурштиновий тригліцерид	Miglyol® 829	рідкий	230-270	носій	
пропіленгліколь дикарилат/дикарпат	Miglyol® 840	рідкий	9-12	носій	
каприловий /каприновий тригліцерид	Miglyol® 812	рідкий	27-33	носій	

Продовження таблиці 9.a

біс -дигліцерил поліациладипат-1	Softisan® 645	рідкий	дані відсутні	носій	
біс -дигліцерил поліациладипат-2	Softisan® 649	напів твердий	незастосовне	носій	
полоксамер 124	Pluronic® L44 NF	рідкий	440(**)	носій	15 (12-18)
полоксамер 188	Lutrol® F68	твердий	незастосовне	носій	>24
полоксамер 407	Lutrol® F127	твердий	незастосовне	носій	>24
поліоксил 35 рицинова олія	Cremophor® EL	рідкий	700-850	носій	12-14
дітиленгліколевий моноетиловий ефір	Transcutol® HP	рідкий	дані відсутні	носій	
макрогол (6) цетостеариловий ефір	Cremophor® A6	напів твердий	незастосовне	носій	10-12
макрогол (25) цетостеариловий ефір	Cremophor® A25	напів твердий	незастосовне	носій	15-17
дітиленгліколевий монобутиловий ефір	-	рідкий	дані відсутні	носій	
дітиленгліколевий монометиловий ефір	-	рідкий	дані відсутні	носій	
гліцерил рицинолеат	Softigen® 701	напів твердий	незастосовне (*)	носій	
колоїдний діоксид кремнію	Aerosil®	порошок	незастосовне	підсилювач в'язкості	
лауройл макрогол гліцериди	Gelucire® 44/14	напів твердий	незастосовне	підсилювач в'язкості	

(*) може не відповідати поточній фармакопейній назві

(**) визначено за допомогою способу Хоплера відповідно продукту "як він є"

() в'язкість водного розчину, що визначена за допомогою способу Хоплера, дорівнює 20-40 мПа•с

(+) прийнятне значення в'язкості при 30-35C: 500-600 мПа•с

RT – кімнатна температура.

HLB – значення гідрофільно/ліпофільного балансу

Таблиця 9.b

Додаткові наповнювачі, застосовані при отриманні зразків

Носій	Непатентована назва	Фізичний стан при RT	Температура плавлення (діапазон)°C	HLB*
Brij L23	макрогол 23 лаурил ефір	твердий	35-40	16.9
Brij O20-SO	макрогол 20 олеїл ефір	напівтвердий	48-50	15.5
Brij O10-SS	макрогол 10 олеїл ефір	напівтвердий	30-34	12.4
Brij S10	макрогол 10 стеарил ефір	твердий	35-40	12.4
Brij S20	макрогол 20 стеарил ефір	твердий	38-40	15.3
Brij L4	макрогол 4 лаурил ефір	рідкий		9.7
Brij C2	макрогол 2 цетил ефір	напівтвердий	36-42	5.3
Brij S721-SO	макрогол стеарил ефір 21	твердий	46-51	15.5
Tween 20	Полісорбат 20	рідкий		16.7
Tween 40	Полісорбат 40	рідкий		15.6
Tween 65	Полісорбат 65	напівтвердий	40-43	10.5
Tween 61	Полісорбат 61	напівтвердий	45-50	9.6
Tween 81	Полісорбат 81	рідкий		10.0
Mirj S8-SS	макрогол 8 стеарат	напівтвердий	38-41	11.1
Myrj S40	ПЕГ 40 пропіленгліколь стеарат	твердий	40-45	16.0

Продовження таблиці 9.b

Mirj S100	ПЕГ 100 стеарат	напівтвердий	54-60	18.8
Glycerol HE	макрогол гліцерил кокоат	рідкий		10.6
Solutol HS 15	макрогол 15 гідроксистеарат	напівтвердий	30	14-16
Pluronic F108	полоксамер 338	твердий	65-70	27
Pluronic L35	полоксамер 105	рідкий		19
Pluronic P85	полоксамер 235	напівтвердий	45-50	16
Pluronic L64	полоксамер 184	рідкий		15
Pluronic P105	полоксамер 335	напівтвердий	45-50	15
Pluronic L43	полоксамер 123	рідкий		12
Pluronic P103	полоксамер 333	напівтвердий	45-50	9
Speziol TPGS	Токоферол ПЕГ 1000	напівтвердий	37-41	13.2
Gelucire 44/14	лауриол макрогол гліцериди	напівтвердий	44	14

*: дані, отримані з літератури

5 Дослідники отримали різні категорії суспензій, якими потім заповнили капсули LiCaps® розміру 0.

Для оцінки дії модифікатора в'язкості на стійкість препарату були отримані серії активних зразків відповідно до наступного препарату:

- гідрохлорид бендамустину
- носій з низькою в'язкістю
- 10 - Aerosil® або Gelucire® 44/14 (підсилювач в'язкості)

Були проведені різні дослідження для того, щоб знайти спосіб визначення прийнятної кількості агента, що підвищує в'язкість для додання до препарату. Відповідно до розробленого способу, кількість доданого до суспензії агента, що підвищує в'язкість оцінюють, як мінімальну прийнятну кількість, необхідну для отримання рідкого препарату, що буде достатньо в'язким для утримування гідрохлориду бендамустину у суспензії та для уникнення його седиментації. Знайдено, що кількість доданого агента, що підвищує в'язкість є тісно пов'язаною з початковою в'язкістю носія.

Співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія у всіх отриманих препаратах було однаковим (близько 1:10).

20 Для оцінки впливу седиментації гідрохлориду бендамустину та, у другу чергу, дії модифікаторів в'язкості, були отримані різні активні зразки LFHC з застосуванням носіїв з низькою в'язкістю відповідно до наступного препарату:

- гідрохлорид бендамустину
- носій з низькою в'язкістю

25 Співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія у всіх отриманих препаратах було однаковим (близько 1:10).

Для оцінки впливу температури на хімічну стійкість гідрохлориду бендамустину у препараті, при отриманні різних активних зразків LFHC застосували різні напівтверді носії з температурою плавлення, вищою, ніж 30°C.

30 Суспензії отримали відповідно до наступного стандартного препарату для оцінки:

- гідрохлорид бендамустину
- носій з високою в'язкістю

Співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія у всіх отриманих препаратах було однаковим (близько 1:10).

35 Для оцінки дії концентрації гідрохлориду бендамустину у суспензії на стійкість кінцевого продукту було досліджено два різних співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія з двома різними типами носіїв.

Для отримання репрезентативних даних відносно двох видів суспензій був проведений відбір серед обох категорій носіїв, з низькою та високою в'язкістю. Препарати з носіями з низькою в'язкістю містять модифікатор в'язкості для забезпечення фізичної стійкості суспензії.

Суспензії отримали відповідно до наступних стандартних препаратів для оцінки:

- гідрохлорид бендамустину
- носій

45 Два різних носія розмістили у відкритих прозорих скляних пляшках та витримували протягом близько 5 днів у умовах:

- штучного світла

- атмосферного кисню
 - потоку стислого повітря на їх поверхні
- Носії застосували при отриманні зразків відповідно до наступного препарату:

- гідрохлорид бендамустину
- носій, підданий штучному старінню

Співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія у всіх отриманих препаратах було однаковим (близько 1:10).

Для оцінки впливу поглинання води носієм на стійкість гідрохлориду бендамустину, носії відібрали серед більш гігроскопічних. Для отримання двох різних рівнів вологості для кожного носія, два з них розподілили у відкритих скляних стаканах та розмістили у наступних умовах:

- 25°C/75 % RH
- 25°C/100 % RH

Носії зі зміненим, як описано вище, вологовмістом застосували при отриманні зразків відповідно до наступного препарату:

- гідрохлорид бендамустину
- носії зі зміненим вологовмістом

Співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія у всіх отриманих препаратах було однаковим (близько 1:10).

Також була проведена аналітична процедура від отримання зразку до його аналізу для підтвердження можливої деградації у зв'язку з необхідністю визначення, чи буде розчинятися додана до носія частина гідрохлориду бендамустину.

Отримання зразку для рідких олій фактично полягає у отриманні перенасиченого розчину гідрохлориду бендамустину в олії: мінімальну кількість гідрохлориду бендамустину, прийнятну для створення осідання твердої частини на дні резервуара додали до нагрітої до 40°C олії; потім цей розчин перемішували за допомогою електромагнітної мішалки протягом кількох днів (близько 4 днів) при кімнатній температурі, після чого центрифугували 15 хв. при 3000 об/хв. Супернатант аналізували за допомогою ВЕРХ - аналізу у порівнянні з робочим стандартним розчином гідрохлориду бендамустину (0,551 мг/мл).

Отримання зразку для напівтвердих носіїв фактично полягає у отриманні перенасиченого розчину гідрохлориду бендамустину у носії: мінімальну кількість гідрохлориду бендамустину, прийнятну для створення осідання твердої частини на дні резервуара додали до нагрітої до температури, приблизно на 5°C вищої, ніж її температура плавлення; цей розчин зберігали у статичному стані при цієї температурі протягом ночі для отримання седиментації на дні. Супернатант аналізували за допомогою ВЕРХ - аналізу у порівнянні з робочим стандартним розчином API (0,551 мг/мл).

У кінці тесту аналізованих на розчинення капсул, дослідники зробили серію зображень контейнеру та резервуару для дослідження розчинення. Крім зображень, також зроблено короткий візуальний опис зовнішнього вигляду розчину у резервуарі.

Всі отримані зразки розмістили у стійких пляшках жовтого скла у наступних умовах зберігання (Таблиця 10).

Таблиця 10

Програма дослідження стійкості

		25 °C/60 % RH			40 °C/75 % RH		
	Час=0	1 місяць	2 місяці	3 місяці	1 місяць	2 місяці	3 місяці
Зовнішній вигляд	X			X	X	X	X
Аналіз	X			X	X	X	X
Домішка	X			X	X	X	X
Однорідність вмісту	X						
Розчинення (pH 1,5) через 10, 20, 30 хв.	X			X	X	X	X

Був проведений ряд досліджень для визначення мінімальної кількості агента, що підвищує в'язкість, яку треба додати до олійних наповнювачів з низькою в'язкістю для отримання прийнятного після візуальної оцінки носія для фізично стійкої суспензії.

У цієї першій фазі були застосовані всі рідкі наповнювачі, що наведені у Таблиці 9, за виключенням Softisan® 645.

Носії, отримані з препаратом Aerosil® у якості підсилювача в'язкості виготовляли шляхом

гомогенізування крупнозернистої суспензії порошку в олії для отримання колоїдної дисперсії. Більшість отриманих таким чином носіїв були тиксотропними матеріалами (див. Таблицю 11), здатними змінювати свою в'язкість в залежності більш від застосованого напруження зсуву, ніж від змінення температури. Ця поведінка може уникати температурного стресу, спрямованого на гідрохлорид бендамустину під час етапу заповнення капсул.

Носії, отримані з препаратом Gelucire® 44/14, у якості підсилювача в'язкості, виготовляли шляхом гомогенізування суміші компонентів для отримання прозорої рідини, що твердіє при кімнатній температурі. Отримані таким чином носії є напівтвердими або твердими матричними матеріалами (в залежності від концентрації підсилювача в'язкості) здатними змінювати свою в'язкість в залежності від змінень температури. Всі отримані носії наведені у Таблиці 11.

Візуальну оцінку всіх отриманих зразків проводили з метою перевірки їх на в'язкість та для передбачення їх поведінки у суспензії з гідрохлоридом бендамустину. Відповідно до проведеної оцінки, тільки тиксотропічні та напівтверді зразки можна було вважати прийнятними та їх застосовували у наступному етапі отримання суспензії плацебо.

Таблиця 11

Засоби доставки, отримані з носіями з низькою/середньою в'язкістю носії та з підсилювачами в'язкості

Зразок No	Носій	Підсилювач в'язкості	Кількість підсилювача в'язкості (%)	Фізична характеристика при RT
D001L/011	Labrafac® PG	Aerosil®	6.5	тиксотропний
D001L/022	Miglyol® 829	Aerosil®	6.8	тиксотропний
D001L/033	Miglyol® 810	Aerosil®	7.1	тиксотропний
D001L/044	Plurol Oléique CC497	Aerosil®	2.9	середня в'язкість рідк
D001L/055	Miglyol® 840	Aerosil®	6.3	тиксотропний
D001L/066	Cremophor® EL	Aerosil®	2.5	середня в'язкість рідк
D001L/077	Transcutol® HP	Aerosil®	6.4	низька в'язкість рідк
D001L/088	Transcutol® HP	Aerosil®	7.5	низька в'язкість рідк
D001L/099	Lauroglycol® 90	Aerosil®	6.7	низька в'язкість рідк
D001L/10	Pluronic® L44 INH	Aerosil®	4.3	середня в'язкість рідк
D001L/111	Labrafil® M 1944 CS	Aerosil®	5.8	тиксотропний
D001L/122	Lauroglycol® FCC	Aerosil®	7.2	тиксотропний
D001L/13	Labrafil® M2125	Aerosil®	4.8	тиксотропний
D001L/14	Plurol Oléique CC497	Aerosil®	3.8	середня в'язкість рідк
D001L/15	Pluronic® L44 INH	Aerosil®	5.9	середня в'язкість рідк
D001L/16	Lauroglycol® 90	Aerosil®	7,6	висока в'язкість matrix
D001L/17	Transcutol® HP	Aerosil®+Geluciree 44/14	2.4+51.9	низька в'язкість рідк
D001L/18	Lauroglycol® 90	Aerosil®	7.1	висока в'язкість matrix
D001L/19	Miglyol® 812	Aerosil®	5.4	тиксотропний
D001L/20	Pluronic® L44 INH	Aerosil®	7.4	середня в'язкість рідк
D001L/21	Cremophor® EL	Gelucire® 44/14	49.9	висока в'язкість matrix
D001L/22	Lauroglycol® 90	Gelucire® 44/14	50.8	напівтвердий
D001L/23	Cremophor® EL	Gelucire® 44/14	26.1	висока в'язкість matrix

Для отримання препаратів LFHC, що містять гідрохлорид бендамустину було досліджено та застосовано вісім носіїв.

Композиції всіх отриманих зразків з відповідними аналітичними результатами на точку початку відліку часу наведені у Таблицях 12a, b та c.

Отже, були отримані зразки шляхом додавання підсилювача в'язкості (Aerosil®) до носія з наступним гомогенізуванням суміші. Потім додали гідрохлорид бендамустину з подальшим наступним гомогенізуванням суміші. Отриманою сумішшю заповнили капсули LiCaps®. Тільки для одного зразка (D001L/035) застосували спосіб отримання, що включав другий етап гомогенізування після додавання бендамустину, який веде до значного збільшення в'язкості суспензії, тим самим спричинюючи виникнення проблем протягом наступного етапу заповнення. З такої причини желатинові капсули заповнили суспензією вручну та запечатали за допомогою машини для заповнення та запечатування CFS 1200.

Спосіб отримання зразків оптимізували до наступного: зразки отримали шляхом додавання підсилювача в'язкості (Aerosil®) до носія, після чого додали гідрохлорид бендамустину з наступним гомогенізуванням. Отриманою сумішшю заповнили капсули LiCaps®.

Таблиця 12a

Зразки, що містять бендамустин, носії з низькою та середньою в'язкістю та модифікатори в'язкості

Зразок №	D001 L/035	D001 L/036	D001 L/037	D001 L/038	D001 L/039	D001 L/040	D001 L/041	D001 L/042	D001 L/043	D001 L/044
Компоненти	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Labrafac PG	85,1	84,4	86,7	89,5	—	—	—	—	—	—
Miglyol 840	—	—	—	—	86,5	—	—	—	—	—
Miglyol 829	—	—	—	—	—	85,8	—	—	—	—
Miglyol 812	—	—	—	—	—	—	86,9	—	—	—
Miglyol 810	—	—	—	—	—	—	—	87,0	—	—
Plurol oleique CC497	—	—	—	—	—	—	—	—	89,2	—
Lauroglycol FCC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	85,2
Pluronic L44 NF INH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Labrafil M1944 CS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Labrafil M2125	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lauroglycol 90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cremophor EL	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Transcutol HP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,4	9,7	9,4	9,6	9,6	9,7	9,7	10,0	9,5
Aerosil	5,7	6,2	3,6	1,1	3,9	4,6	3,4	3,3	0,8	5,3
Gelucire 44/14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Зразок №	D001 L/045	D001 L/046	D001 L/047	D001 L/048	D001 L/049	D001 L/050	D001 L/051	D001 L/052	D001 L/053	D001 L/085	D001 L/086
Компоненти	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Labrafac PG	—	—	—	—	—	—	—	—	45,2	—	—
Miglyol 840	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miglyol 829	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miglyol 812	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miglyol 810	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Plurol oleique CC497	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lauroglycol FCC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pluronic L44 NF INH	88,2	—	—	—	—	—	—	—	—	45,4	—
Labrafil M1944 CS	—	87,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Labrafil M2125	—	—	86,9	—	—	—	—	—	—	—	—
Lauroglycol 90	—	—	—	85,4	—	44,6	—	—	—	—	—
Cremophor EL	—	—	—	—	88,4	—	80,7	—	—	—	—
Transcutol HP	—	—	—	—	—	—	—	82,4	—	—	45,4
гідрохлорид бендамустину	9,8	9,7	9,7	9,5	9,9	9,3	9,3	9,2	9,3	9,2	9,2
Aerosil	2,0	3,3	3,4	5,1	1,7	—	—	8,4	—	—	—
Gelucire 44/14	—	—	—	—	—	46,1	10,0	—	45,5	45,4	45,4

Аналітичні результати дослідження зразків, що містять
бендамустин та носії з низькою та середньою в'язкістю та модифікатори в'язкості

(зразки D001L/035-D001L/044).										
Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом								
		D001 L/035	D001 L/037	D001 L/038	D001 L/039	D001 L/040	D001 L/041	D001 L/042	D001 L/043	D001 L/044
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аналіз (ВЕРХ)	9,5 % - 10,5 %		108,4	87,4	105,0	83,8	103,9	102,4	96,0	99,8
Супутні речовини (ВЕРХ)										
HP1	≤0.50 %		0,11	0,22	0,08	0,06	0,22	0,24	0,24	0,26
BM1 димер	≤0.20 %		0,05	0,06	0,12	0,08	0,05	0,04	0,16	0,07
BM1EE	≤0.50 %		0,16	0,15	0,16	0,10	0,15	0,15	0,05	0,14
NP1	≤0.20 %		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Невідомі домішки	≤0.10 %		0,03	0,05	0,09	0,06	0,02	0,03	0,04	0,05
Загальна кількість домішок	≤1.50 %		0,36	0,49*	0,46	0,31	0,47	0,49	0,41*	0,55
Перевірка розчинення										
Середовище: буфер pH=1.5										
(% 10 хв)	80 % за 30 хв	51,9	4,5	16,6	17,2	5,1	20,1	8,9	12,5	3,9
(% 20 хв)		68,4	15,7	34,3	33,7	8,9	32,3	17,7	14,5	4,9
(% 30 хв)		76,4	33,9	50,2	42,9	11,4	39,9	23,6	14,5	7,0

* значення обчислювали у порівнянні з робочим стандартним розчином API.

Таблиця 12с

Аналітичні результати дослідження зразків, що містять
бендамустин, носії з низькою та середньою в'язкістю та модифікатори в'язкості

(зразки D001L/045-D001L/053 та зразки D001L/085 та D001L/086)								
Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом						
		D001 L/045	D001 L/046	D001 L/047	D001 L/048	D001 L/049	D001 L/050	D001 L/051
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	прийнятна	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %- 105.0 %	98,2	101,5	103,5	101,0	101,0	105,0	117,9
Супутні речовини (ВЕРХ)								
HP1	≤0.50 %	0,30	0,16	0,23	0,28	0,30	0,08	0,11
BM1 димер	≤0.20 %	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04
BM1EE	≤0.50 %	0,14	0,15	0,15	0,13	0,15	0,13	0,15
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Невідомі домішки	≤0.10 %	0,04	0,02	0,03	0,04	0,14	0,02	0,04

Продовження таблиці 12с

Загальна кількість домішок	≤1.50 %	0,54	0,40	0,49	0,53	0,68*	0,27	0,35
Перевірка розчинення								
Середовище: буфер pH=1.5								
(% 10 хв.)	80 % за 30 хв.	96,9	0,1	5,2	8,8	25,6	25,2	67,3
(% 20 хв.)		97,1	1,1	6,7	13,3	46,5	48,0	96,2
(% 30 хв.)		96,7	1,7	7,7	15,4	72,4	62,7	104,5

Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом			
		D001 L/052	D001 L/053	D001 L/085	D001 L/086
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	прийнятна	N/A	N/A	прийнятна (RSD 4,40)	не прийнятна (RSD 5,55)
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %-105.0 %	99,0	102,5	95,8	92,9
Супутні речовини (ВЕРХ)					
NP1	≤0.50 %	0,16	0,13	0,07	0,09
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,04	0,04	0,04
BM1EE	≤0.50 %	0,16	0,15	0,14	0,15
NP1	≤0.20 %	0,01	n.d.	0,01	0,01
Невідомі домішки	≤0.10 %	0,03	0,02	0,01	0,13
Загальна кількість домішок	≤1.50 %	0,40*	0,33	0,27	0,42
Перевірка розчинення					
Середовище: буфер pH=1.5					
(% 10 хв.)	80 % за 30 хв.	91,0	14,1	65,3	101,6
(% 20 хв.)		90,0	37,2	102,5	102,3
(% 30 хв.)		87,9	63,0	109,5	99,8

RSD- залишкове стандартне відхилення.

5 * значення обчислювали у порівнянні з робочим стандартним розчином API.

Відповідно до вищезгаданого способу виробництва зразків дослідники отримали тільки один зразок (D001L/036), де після додавання гідрохлориду бендамустину до носія перед гомогенізуванням було знову відмічено значне збільшення в'язкості суспензії та, через те, гомогенізування було відсутнім. Вірогідно, протягом процесу відбувалася певна фізична взаємодія між гідрохлоридом бендамустину та Aerosil®. Цю суспензію не заливали у капсули.

10 Додатково, процес виробництва оптимізували наступним чином: до носія додали бендамустин, отриману суміш гомогенізували та, після цього, перемішуючи суміш, додавали підсилювач в'язкості (Aerosil®) у мінімальній кількості, прийнятній для отримання в'язкої рідкої суспензії. Таким чином отримали зразки D001L/037-D001L/049 та зразок D001L/052. За виключенням зразків D001L/038 та D001L/052 (суспензії з низькою в'язкістю), всі інші суспензії були рідиною, що має високу в'язкість та потім були залиті вручну у желатинові капсули LiCaps. Мінімальна кількість доданого підсилювача в'язкості Aerosil® залежала від початкової в'язкості носія. Запропонований спосіб отримання зразків з застосуванням Gelucire® 44/14 у якості

підсилювача в'язкості полягає у додаванні підсилювача в'язкості до носія та у гомогенізації отриманої суміші з наступним додаванням бендамустину з подальшою гомогенізацією отриманої таким чином суміші перед заповненням нею капсул LiCaps®. Відповідно до цього способу отримання, дослідники отримали зразки No. D001L/049, 050, 053, 085 та 086. Всі суспензії при кімнатній температурі знаходилися у напівтвердому стані, зі зниженням в'язкості при підвищенні температури. Всіма отриманими суспензіями, за виключенням зразків D001L/085 та D001L/086, дозованих CFS1200, заповнили вручну желатинові капсули Licaps.

Кількість застосованого у виробництві Gelucire® 44/14 була визначена з метою отримання засобу доставки, який знаходиться у напівтвердому стані при кімнатній температурі та є рідиною при близько 35°C в залежності від початкової в'язкості носія. Всі залиті у капсули LiCaps зразки піддали аналізу на вміст бендамустину, домішки та профіль розчинення бендамустину при pH 1,5. Через великі відмінності у вазі, знайдені після ручного заповнення капсул, перевірку зразків, за виключенням D001L/085 та 086 на однорідність вмісту не проводили. Додатково, носії що мали низьку в'язкість застосували у отриманні суспензій, що містять бендамустин відповідно до наступного способу отримання: бендамустин без будь-якого підсилювача в'язкості додали до носія, потім суміш гомогенізували та наповнили нею капсули LiCaps. Декілька препаратів LFHC отримали саме шляхом застосування цього типу носія. Завдяки їх низької в'язкості, всі суспензії можна було залити у капсули LiCaps за допомогою машини для заповнення та запечатування капсул CFS 1200. Композиції всіх зразків з відповідними аналітичними результатами в нульовий момент часу наведені у Таблицях 13a, b, c.

У всіх препаратах спостерігали присутність седиментації: вплив седиментації на фізико-хімічну стійкість кінцевого продукту оцінювали шляхом проведення аналітичних тестів, складених перед, впродовж та після випробувань на стійкість. Протягом періоду перевірки на стійкість, час від часу капсули перевертали догори дном для запобігання агломерації.

Таблиця 13a.1

Зразки, що містять гідрохлорид бендамустину з носіями
з низькою та середньою в'язкістю без модифікаторів в'язкості

Зразок №	D001 L/057	D001 L/058	D001 L/059	D001 L/060	D001 L/061	D001 L/062	D001 L/063	D001 L/064
Компоненти	%	%	%	%	%	%	%	%
Miglyol 812	90,8	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 810	---	90,8	---	---	---	---	---	---
Miglyol 840	---	---	90,8	---	---	---	---	---
Miglyol 829	---	---	---	90,8	---	---	---	---
Labrafac PG	---	---	---	---	90,8	---	---	---
Plurol oleique CC497	---	---	---	---	---	90,8	---	---
Cremophor EL	---	---	---	---	---	---	90,8	---
Transcutol HP	---	---	---	---	---	---	---	90,8
Lauroglycol 90	---	---	---	---	---	---	---	---
Labrafil M2125	---	---	---	---	---	---	---	---
Lauroglycol FCC	---	---	---	---	---	---	---	---
Labrafil M1944 CS	---	---	---	---	---	---	---	---
Pluronic L44 INH NF	---	---	---	---	---	---	---	---
монобутиловий ефір діетиленгліколю	---	---	---	---	---	---	---	---
Capryol PGMC	---	---	---	---	---	---	---	---
мометиловий ефір діетиленгліколю	---	---	---	---	---	---	---	---
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2
Miglyol 812	90,8	---	---	---	---	---	---	---

Зразок №	D001 L/065	D001 L /066	D001 L/067	D001 L/068	D001 L/078	D001 L/088	D001 L /089
Компоненти	%	%	%	%	%	%	%
Miglyol 812	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 810	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 840	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 829	---	---	---	---	---	---	---
Labrafac PG	---	---	---	---	---	---	---
Plurol oleique CC497	---	---	---	---	---	---	---
Cremophor EL	---	---	---	---	---	---	---
Transcutol HP	---	---	---	---	---	---	---
Lauroglycol 90	90,8	---	---	---	---	---	---
Labrafil M2125	---	90,8	---	---	---	---	---
Lauroglycol FCC	---	---	90,8	---	---	---	---
Labrafil M1944 CS	---	---	---	90,8	---	---	---
Pluronic L44 INH NF	---	---	---	---	90,8	---	---
монобутиловий ефір діетиленгліколю	---	---	---	---	---	90,8	---
Capryol PGMC	---	---	---	---	---	---	90,8
монометилловий ефір діетиленгліколю	---	---	---	---	---	---	---
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2
Miglyol 812	%	%	%	%	%	%	%

Таблиця 13a.2

Зразки, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості

Зразок №	D001 L/093	D001 L/094	D001 L/095	D001 L/097	D001 L/098	D001 L/099	D001 L/100	D001 L/119
Компоненти	%	%	%	%	%	%	%	%
Tween 20	90,8	---	---	---	---	---	---	---
Tween 81	---	90,8	---	---	---	---	---	---
Glycerol HE	---	---	90,8	---	---	---	---	---
Pluronic L35	---	---	---	90,8	---	---	---	---
Brij L4	---	---	---	---	90,8	---	---	---
Pluronic L64	---	---	---	---	---	90,8	---	---
Pluronic L43	---	---	---	---	---	---	90,8	---
Tween 40	---	---	---	---	---	---	---	90,8
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2

Таблиця 13b.1

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з носіями з низькою та середньою в'язкістю без модифікаторів в'язкості

(D001L/057-D001L/067)								
Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом						
		D001 L/057	D001 L/058	D001 L/059	D001 L/060	D001 L/061	D001 L/062	D001 L/063
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	-	-	-	+	-	+	+
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %- 105.0 %	77,2	100,8	95,6	99,0	92,3	98,9	98,6

Продовження таблиці 13b.1

Супутні речовини (ВЕРХ)								
НР1	≤0.50 %	0,11	0,09	0,27	0,12	0,12	0,20	0,13
ВМ1 димер	≤0.20 %	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05
ВМ1ЕЕ	≤0.50 %	0,11	0,14	0,14	0,15	0,14	0,13	0,14
НР1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Невідомі забруднення	≤0.10 %	n.d.	n.d.	0,3	n.d.	n.d.	n.d.	0,05
Загальна кількість забруднення	≤ 1.50 %	0,27	0,29	0,50	0,32	0,31	0,38	0,38
Перевірка розчинення								
Середовище: буфер рН=1.5								
(% 10 хв.)	80 % за 30 хв.	34,9	32,0	42,5	30,2	61,2	30,9	46,8
(% 20 хв.)		51,8	54,2	60,4	43,9	81,5	47,8	74,3
(% 30 хв.)		57,1	68,0	71,1	54,8	87,4	62,5	88,9
Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом						
		D001 L/064	D001 L/065	D001 L/065	D001 L/067			
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+			
Однорідність вмісту	+	-	-	-	+			
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %-105.0 %	91,2	99,3	97,3	95,3			
Супутні речовини (ВЕРХ)								
НР1	≤0.50 %	0,25	0,06	0,10	0,14			
ВМ1 димер	≤0.20 %	0,04	0,04	0,04	0,04			
ВМ1ЕЕ	≤0.50 %	0,15	0,13	0,12	0,13			
НР1	≤0.20 %	n.d.	0,01	0,01	0,01			
Невідомі забруднення	≤0.10 %	0,16	n.d.	n.d.	n.d.			
Загальна кількість забруднення	≤ 1.50 %	0,60	0,24	0,27	0,32			
Перевірка розчинення								
Середовище: буфер рН=1.5								
(% 10 хв.)	80 % за 30 хв.	86,6	68,0	82,8	54,3			
(% 20 хв.)		93,1	81,2	90,7	70,3			
(% 30 хв.)		93,7	85,6	92,3	76,7			

Однорідність вмісту: + - прийнятна; - - неприйнятна.
n.d. - не визначено.

Таблиця 13с.1

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з носіями з низькою та середньою в'язкістю без модифікаторів в'язкості (D001L/068, D001L/078, D001L/088, D001L/089 та D001L/092)

Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом				
		D001 L/068	D001 L/078	D001 L/088	D001 L/089	D001 L/092
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	-	+	- (RSD 10,24)	- (RSD 8,88)	- (RSD 6,30)
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %- 105.0 %	99,8	103,3	97,4	94,0	89,9
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,13	0,07	0,04	0,08	0,09
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,04	0,03	0,04	0,27
BM1EE	≤0.50 %	0,13	0,15	0,10	0,13	0,14
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Невідомі забруднення	≤0.10 %	n.d.	0,02	0,05	n.d.	0,20
Загальна кількість забруднень	≤ 1.50 %	0,31	0,29	0,23	0,26	0,73
Перевірка розчинення						
Середовище: буфер pH=1.5						
(% 10 хв)	80 % за 30 хв	65,4	95,7	93,5	51,7	95,9
(% 20 хв)		89,0	96,7	92,0	69,0	96,8
(% 30 хв)		95,2	95,0	89,9	79,6	94,7

Таблиця 13.с.2

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (зразок D001L/093 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/093 (Tween 20, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	722,37 мг	N.A.	N.A.	722,37 мг	N.A.
	CV	1,2			1,2	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	4,63			CV	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %- 105,0 %	102,3	95,7	102,3	102,3	101,5
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,39	0,18	0,64	0,39	0,06
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,12	0,34	0,04	0,19
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,12	0,11	0,12	0,1

Продовження таблиці 23.с.2

NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,30 (0.70)	0,27 (0,70)	1,14	0,30 (0.70)	0,26
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,86	0,70	2,85	0,86	0,74
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	102,7	74,5	41,2	102,7	100,7
	мін (%) - макс (%)	98,8-104,8	32,5-100,3	26,3-64,4	98,8-104,8	93,1-107,5
	RSD	2,3	34,7	33,6	2,3	4,6
(% 20 хв.)	Середнє (%)	103,0	94,2	69,2	103,0	102,2
	мін (%) - макс (%)	100,7-104,8	78,2-102,8	46,2-87,9	100,7-104,8	100,6-105,9
	RSD	1,3	9,2	23,2	1,3	1,9
(% 30 хв.)	Середнє (%)	101,3	102,0	88,3	101,3	100,7
	мін (%) - макс (%)	99,7-102,2	98,1-105,0	58,2-100,6	99,7-102,2	99,7-100,6
	RSD	0,9	2,4	17,1	0,9	1,8
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		2,75	2,91	2,72	2,75	2,13

Таблиця 13.с.3

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (зразок D001L/094 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/094 (Tween 81, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	699,18 мг	N.A.	N.A.	699,18 мг	N.A.
	CV	1,1			1,1	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	4,63			CV	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	101,2	96,2	92,9	101,2	100,1
Супутні речовини (ВЕРХ)						
NP1	≤0.50 %	0,25	0,24	0,67	0,25	0,07
BM1 димер	≤0.20 %	0,05	0,39	0,97	0,05	0,24
BM1EE	≤0.50 %	0,13	0,12	0,11	0,13	0,1
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Продовження таблиці 13.с.3

Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,20 (0.70)	0,27 (0,70)	0,20	0,20 (0.70)	0,19
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,71	1,03	2,12	0,71	0,61
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	12,5	10,0	8,1	12,5	19,1
	мін (%) - макс (%)	8,5-16,4	7,0-15,3	2,1-18,6	8,5-16,4	6,6-27,3
	RSD	25,8	31,1	86,3	25,8	42,8
(% 20 хв.)	Середнє (%)	27,6	21,1	17,4	27,6	34,8
	мін (%) - макс (%)	19,7-35,3	15,2-34,5	6,9-35,6	19,7-35,3	14,2-63,9
	RSD	19,5	34,3	73,2	19,5	50,0
(% 30 хв.)	Середнє (%)	36,7	32,7	23,2	36,7	41,3
	мін (%) - макс (%)	28,8-42,4	23,5-54,5	9,4-45,9	28,8-42,4	18,6-59,3
	RSD	13,7	35,6	72,2	13,7	42,7
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.	112,5	N.A.	158,9
	мін (%) - макс (%)			23,5-152,5		154,0-167,9
	RSD			42,6		3,3
Вологовміст		2,21	2,60	2,27	2,21	2,21

Таблиця 33.с.4

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (Зразок D001L/095 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/095 (Glyceroh HE, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	713,05 мг	N.A.	N.A.	713,05 мг	N.A.
	CV	1,7			1,7	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	4,15			4,15	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	102,1	98,8	98,4	102,1	110,9
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,10	0,12	0,10	0,10	0,07
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,06	0,24	0,04	0,16
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,12	0,11	0,12	0,11
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме Забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,21 (0,70)	0,32 (0,70)	0,38	0,21 (0,70)	0,28 (0,25)

Продовження таблиці 43.с.4

Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,48	0,76	1,16	0,48	0,83
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	102,9	100,9	101,0	102,9	109,6
	мін (%) - макс (%)	95,6-107,6	92,9-108,1	91,6-128,0	95,6-107,6	106,1-112,5
	RSD	4,0	5,8	13,5	4,0	2,2
(% 20 хв.)	Середнє (%)	105,5	103,5	103,4	105,5	111,1
	мін (%) - макс (%)	102,1-109,3	94,9-111,4	97,5-121,9	102,1-109,3	109,3-112,4
	RSD	3,1	6,7	8,9	3,1	1,0
(% 30 хв.)	Середнє (%)	104,6	102,0	99,3	104,6	108,9
	мін (%) - макс (%)	101,5-106,9	93,6-108,1	97,3-103,5	101,5-106,9	107,4-111,1
	RSD	2,3	6,3	2,5	2,3	1,2
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		1,27	1,46	1,06	1,27	1,21

Таблиця 13.с.5

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (Зразок D001L/097 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/097 (Pluronic L35, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	719,69 мг	N.A.	N.A.	719,69 мг	N.A.
	CV	1,1			1,1	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	4,54			4,54	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	103,7	99,3	103,8	103,7	105,6
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,20	0,67	0,14	0,20	0,01
BM1 димер	≤0.20 %	0,28	0,05	0,13	0,28	0,15
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,11	0,11	0,12	0,03
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0
Головне невідоме Забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	0,16 (0,82)	n.d.	n.d.	0,02 (0,93)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,61	1,06	0,39	0,61	0,22
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов

Продовження таблиці 13.с.5

(% 10 хв.)	Середнє (%)	63,4	87,4	80,3	63,4	80,7
	мін (%) - макс (%)	35,2-83,7	77,3-113,3	59,1-105,3	35,2-83,7	63,5-107,1
	RSD	27,8	15,6	20,0	27,8	19,2
(% 20 хв.)	Середнє (%)	96,3	96,2	101,2	96,3	99,0
	мін (%) - макс (%)	92,9-99,5	94,2-98,6	99,3-104,2	92,9-99,5	91,4-105,6
	RSD	2,9	1,8	2,2	2,9	5,0
(% 30 хв.)	Середнє (%)	95,8	95,8	102,6	95,8	100,9
	мін (%) - макс (%)	92,3-99,8	91,4-99,3	101,2-103,4	92,3-99,8	97,8-103,8
	RSD	3,1	3,2	0,9	3,1	2,4
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		1,14	1,29	0,89	1,14	1,05

Таблиця 53.с.6

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (Зразок D001L/098 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/098 (Brij L4, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	657,14 мг	N.A.	N.A.	657,14 мг	N.A.
	CV	3,0			3,0	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	6,07			6,07	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	90,3	86,9	93,0	90,3	91,6
Супутні речовини (ВЕРХ)						
NP1	≤0.50 %	0,07	0,47	0,17	0,07	0,1
BM1 димер	≤0.20 %	0,28	0,06	0,17	0,28	0,16
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,10	0,09	0,11	0,10
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,04 (0,70)	0,17 (0,70)	0,49	0,04 (0,70)	0,25 (0,22)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,51	1,00	1,14	0,51	1,04
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов

Продовження таблиці 63.с.6

(% 10 хв.)	Середнє (%)	16,6	9,0	31,1	16,6	39,8
	мін (%) - макс (%)	2,70-31,7	4,70-15,7	16,4-66,2	2,70-31,7	28,2-54,3
	RSD	65,9	44,6	58,8	65,9	25,2
(% 20 хв.)	Середнє (%)	31,6	20,6	41,8	31,6	53,7
	мін (%) - макс (%)	20,6-46,3	17,1-23,5	29,4-61,5	20,6-46,3	35,6-71,5
	RSD	33,6	11,4	27,5	33,6	28,7
(% 30 хв.)	Середнє (%)	44,3	29,3	57,5	44,3	68,1
	мін (%) - макс (%)	31,6-68,4	22,4-32,4	36,5-75,6	31,6-68,4	44,6-88,1
	RSD	32,7	13,9	26,9	32,7	26,0
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	61,6	121,1	N.A.	100,2
	мін (%) - макс (%)		53,9-81,0	114,5-125,7		80,9-111,8
	RSD		16,6	3,1		12,1
Вологовміст		1,30	1,56	1,13	1,30	1,07

Таблиця 13.с.7

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид
бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості

(Зразок D001L/099 зберігали у алюмінієвому блистері)						
Аналітичний тест	межі	D001L/099 (Pluronic L64, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	684,23 мг	N.A.	N.A.	684,23 мг	N.A.
	CV	3,6			3,6	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	5,00			5,00	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	97,6	97,1	99,2	97,6	101,2
Супутні речовини (ВЕРХ)						
NP1	≤0.50 %	0,18	1,06	0,18	0,18	0,1
BM1 димер	≤0.20 %	0,26	0,07	0,16	0,26	0,15
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,12	0,11	0,12	0,11
NP1	≤0.20 %	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	0,10 (0,70)	n.d.	n.d.	n.d.
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,57	1,37	0,46	0,57	0,37
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов	пройшов

Продовження таблиці 13.с.7

(% 10 хв.)	Середнє (%)	56,3	44,2	41,7	56,3	41,5
	мін (%) - макс (%)	37,3-80,6	22,0-61,1	12,3-79,1	37,3-80,6	33,8-60,1
	RSD	30,6	32,1	62,7	30,6	23,5
(% 20 хв.)	Середнє (%)	89,2	77,3	74,2	89,2	81,8
	мін (%) - макс (%)	82,1-98,4	64,4-91,1	51,3-102,2	82,1-98,4	72,3-91,9
	RSD	6,7	12,2	29,3	6,7	8,9
(% 30 хв.)	Середнє (%)	95,8	93,9	98,1	95,8	97,3
	мін (%) - макс (%)	88,5-99,8	85,0-100,0	88,7-109,1	88,5-99,8	92,8-100,9
	RSD	4,4	6,1	7,8	4,4	3,6
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		0,91	1,15	1,07	0,91	1,04

Таблиця 13.с.8

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (Зразок D001L/100 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/100 (Pluronic L43, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	710,09 мг	N.A.	N.A.	710,09 мг	N.A.
	CV	1,1			1,1	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	2,15			2,15	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	100,9	98,9	96,8	100,9	104,5
Супутні речовини (ВЕРХ)						
NP1	≤0.50 %	0,18	0,79	0,07	0,18	0,03
BM1 димер	≤0.20 %	0,29	0,06	0,13	0,29	0,14
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,12	0,06	0,12	0,09
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	0,10 (0,82)	n.d.	n.d.	n.d.
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,60	1,17	0,27	0,60	0,27
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	не пройшов	не пройшов	пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	62,1	38,7	43,0	62,1	27,8
	мін (%) - макс (%)	44,0-85,8	7,1-101,0	9,0-102,1	44,0-85,8	4,6-59,0
	RSD	27,5	106,6	87,2	27,5	91,3

Продовження таблиці 13.с.8

(% 20 хв.)	Середнє (%)	92,7	55,6	76,4	92,7	58,1
	мін (%) - макс (%)	74,7-107,8	23,6-99,2	37,2-102,3	74,7-107,8	28,6-102,1
	RSD	11,6	62,3	37,2	11,6	51,4
(% 30 хв.)	Середнє (%)	98,2	67,9	87,1	98,2	72,9
	мін (%) - макс (%)	95,6-100,7	37,3-97,7	57,1-101,2	95,6-100,7	47,3-101,0
	RSD	2,0	36,6	20,9	2,0	31,8
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	97,0	n.a.	N.A.	97,4
	мін (%) - макс (%)		94,5-100,3			95,4-100,4
	RSD		2,3			2,0
Вологовміст		0,89	1,10	0,98	0,89	0,84

Таблиця 13.с.9

Аналітичні результати зразків, що містять гідрохлорид бендамустину з рідкими носіями без модифікаторів в'язкості (Зразок D001L/119 зберігали у алюмінієвому блістері)

Аналітичний тест	межі	D001L/119 (Tween 40, рідина)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	704,09 мг	N.A.	N.A.	704,09 мг	N.A.
	CV	2,4			2,4	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	11,81			11,81	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	95,7	91,8		95,7	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,06	0,18		0,06	
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,18		0,04	
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,11		0,11	
NP1	≤0.20 %	0,02	0,01		0,02	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,12	0,25		0,12	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,35	0,73		0,35	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов		пройшов	
(% 10 хв.)	Середнє (%)	78,2	43,8		78,2	
	мін (%) - макс (%)	73,4-91,1	9,6-82,1		73,4-91,1	
	RSD	8,6	64,9		8,6	
(% 20 хв.)	Середнє (%)	98,7	68,8		98,7	
	мін (%) - макс (%)	97,9-100,4	29,2-101,8		97,9-100,4	
	RSD	1,0	41,6		1,0	
(% 30 хв.)	Середнє (%)	98,0	85,2		98,0	
	мін (%) - макс (%)	96,7-100,4	49,0-106,7		96,7-100,4	
	RSD	1,5	26,5		1,5	
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.		N.A.	
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		2,19	2,55		2,19	

- Носії, що мали високу в'язкість та знаходилися при кімнатній температурі у напівтвердому або у твердому стані відібрали для застосування у отриманні препаратів, що містять гідрохлорид бендамустину для оцінки впливу температури, починаючи від ранніх стадій отримання препарату до його зберігання на полиці. Носії з високою в'язкістю перелічені у Таблиці 14.

Таблиця 14

Носії з високою в'язкістю

Носій	Температура плавлення (діапазон) (°C)	Фізичний стан при кімнатній температурі (RT)	Температура заповнення капсул більшою частиною суспензії (°C)
Cremophor® A6	50-55	напівтвердий	NA
Cremophor® A25	50-55	напівтвердий	NA
Softigen® 701	30	напівтвердий	NA
Softisan® 649	40	напівтвердий	NA
Cremophor® RH 40	35	напівтвердий	NA
Lutrol® F68	52-57	твердий	NA
Lutrol® F127/ PluronicF27	53-57	твердий	NA
Pluronic® P85	45-50	напівтвердий	52
Pluronic® P105	45-50	напівтвердий	50
Pluronic® P103	45-50	напівтвердий	50
Pluronic® F108	65-70	твердий	70
Brij® 35/Brij® L23	35-40	твердий	42
Brij® 58	36	напівтвердий	NA
Brij® 56	31	напівтвердий	NA
Brij®96/Brij® 97/Brij® O10-SS	30-34	напівтвердий	37
Brij® 98/Brij® O 20-SO	48-50	напівтвердий	55
Brij® 76/Brij® S10	35-40	твердий	43
Brij®78/Brij® S20	38-40	твердий	42
Brij® 52/Brij® C2	36-42	напівтвердий	40
Brij® S721-SO	46-51	твердий	54
Solutol® HS15	30	напівтвердий	33
Tween® 65	40-43	напівтвердий	43
Tween® 61	45-50	напівтвердий	46
Myrj® 45/Mirj® S8-SS	38-41	напівтвердий	44
Myrj® 49/Mirj® S25	28-33	напівтвердий	NA
Myrj® 52/Mirj® S40-PA	40-45	твердий	45
Mirj® S100	54-60	напівтвердий	60
Gelucire® 44/14	44	напівтвердий	44
Speziol® TPGS	37-41	напівтвердий	45

- Композиції всіх отриманих зразків, що містять результати аналітичних тестів наведені у Таблицях 15a та 15b.

- Запропонований спосіб отримання препаратів у вигляді твердих капсул, заповнених рідким вмістом (LFHC), що містять гідрохлорид бендамустину, полягає у додаванні гідрохлориду бендамустину до розплавленого носія, гомогенізації суміші та у заповненні сумішшю капсул LiCaps® при температурі вище 25°. Вважаючи те, що при кімнатній температурі суспензії є напівтвердими або твердими, була встановлена необхідність залити їх у капсули LiCaps® за допомогою машини для заповнення та запечатування капсул CFS 1200 у певному температурному діапазоні в залежності від їх температури плавлення (див. Таблиця 14). Через високу в'язкість носіїв при кімнатній температурі, седиментації у цих суспензіях не спостерігалось.

Таблиця 15а

Отримані активні зразки з носіями з високою в'язкістю.
Для всіх інших носіїв застосували таке ж саме співвідношення між гідрохлоридом бендамустину та носієм, як і для носіїв, перелічених у Таблиці 15а

Зразок №	D001 L/ 054	D001 L/ 055	D001 L/ 056	D001 L/ 077	D001 L/ 082	D001 L/ 090	D001 L/ 091
компоненти	%	%	%	%	%	%	%
Cremophor A6	90,8	---	---	---	---	---	---
Cremophor® A25	---	90,8	---	---	---	---	---
Softisan® 649	---	---	90,8	---	---	---	---
Softigen ® 701	---	---	---	90,8	---	---	---
Cremophor® RH 40	---	---	---	---	90,8	---	---
Lutrol® F68	---	---	---	---	---	90,8	---
Lutrol® F127	---	---	---	---	---	---	90,8
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2

Таблиця 15b.1

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів рідких препаратів у твердих капсулах (LFHC)						
		D001 L/054	D001 L/055	D001 L/056	D001 L/077	D001 L/082	D001 L/090	D001 L/091
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	-	-	-	+	+	-	-
Аналіз (ВЕРХ)	95.0-105.0 %	23,2	90,0	91,9	100,4	98,0	74,8	5,9
Супутні речовини (ВЕРХ)								
NP1	≤0.50 %	0,36	0,13	0,21	0,09	0,05	0,28	0,15
BM1 димер	≤0.20 %	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,10
BM1EE	≤0.50 %	0,15	0,14	0,13	0,15	0,14	0,11	0,13
NP1	≤0.20 %	n.d.	n.d.	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
Окреме невідоме забруднення	≤0.10 %	0,07	0,24	0,02	0,02	0,03	0,13	0,09
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,63	0,57	0,42	0,31	0,29	0,58	0,54
Перевірка розчинення	Середовище: буфер з pH=1,5; 80 % за 30 хв.;							
(% 10 хв.)		0,6	3,3	11,7	35,8	56,9	0,8	0,0
(% 20 хв.)		1,6	17,1	15,8	53,4	80,4	32,1	0,0
(% 30 хв.)		3,2	34,3	18,0	65,5	93,8	62,1	1,2

Таблиця 15b.2

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/096 (Brij O10, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	681,69 мг	N.A.	N.A.	681,69 мг	N.A.
	CV	2,0			2,0	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	4,00			4,00	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	91,1	90,7	92,3	91,1	95,5
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,09	0,48	0,15	0,09	0,07
BM1 димер	≤0.20 %	0,05	0,04	0,18	0,05	0,13
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,09	0,09	0,12	0,1
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,08 (0.70)	0,10 (0,70)	0,10	0,08 (0.70)	0,09
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,43	0,74	0,53	0,43	0,40
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	8,0	7,4	7,8	8,0	8,8
	мін (%) - макс (%)	5,8-9,7	2,4-18,4	1,2-25,7	5,8-9,7	7,0-11,0
	RSD	19,3	77,2	123,2	19,3	19,0
(% 20 хв.)	Середнє (%)	22,9	26,3	25,7	22,9	22,1
	мін (%) - макс (%)	18,8-28,9	16,4-42,7	13,2-45,6	18,8-28,9	19,8-23,6
	RSD	15,2	35,5	49,1	15,2	6,5
(% 30 хв.)	Середнє (%)	35,9	59,0	66,9	35,9	36,6
	мін (%) - макс (%)	31,7-43,0	42,0-79,8	54,6-83,2	31,7-43,0	34,6-43,2
	RSD	11,8	25,2	16,5	11,8	9,1
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	97,7	92,2	N.A.	92,8
	мін (%) - макс (%)		94,1-99,8	87,6-95,7		89,3-95,0
	RSD		2,1	3,0		2,1
Вологовміст		1,18	1,39	1,53	1,18	1,23

Таблиця 15b.3

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/101 (Pluronic P85, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	705,25 мг	N.A.	N.A.	705,25 мг	N.A.
	CV	1,8			1,8	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	14,30			14,30	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	98,8	98,3	84,1	98,8	104,6
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,7	0,12	0,06	0,7	0,03
BM1 димер	≤0.20 %	0,30	0,04	0,02	0,30	0,16
BM1EE	≤0.50 %	0,06	0,10	0,06	0,06	0,07
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,04 (0,84)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,44	0,27	0,15	0,44	0,33
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	8,0	8,9	8,1	8,0	6,1
	мін (%) - макс (%)	3,6-12,5	3,3-18,6	2,0-15,7	3,6-12,5	2,7-9,9
	RSD	54,8	62,2	55,1	54,8	44,1
(% 20 хв.)	Середнє (%)	29,1	27,0	26,3	29,1	29,8
	мін (%) - макс (%)	12,5-40,9	17,5-39,1	20,4-29,9	12,5-40,9	20,3-39,2
	RSD	37,6	30,0	14,1	37,6	21,4
(% 30 хв.)	Середнє (%)	59,0	55,5	50,6	59,0	57,8
	мін (%) - макс (%)	29,8-75,8	37,6-75,0	44,5-61,7	29,8-75,8	31,6-74,4
	RSD	29,6	22,4	12,7	29,6	25,1
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	99,3	102,2	N.A.	99,9
	мін (%) - макс (%)		97,5-101,2	99,0-105,7		98,6-101,2
	RSD		1,4	2,4		0,9
Вологовміст		0,70	1,06	0,80	0,70	0,60

Таблиця 15b.4

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/102 (Pluronic P105, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	680,32 мг	N.A.	N.A.	680,32 мг	N.A.
	CV	2,3			2,3	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	26,17			26,17	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	78,9	93,6	61,1	78,9	31,3
Супутні речовини (ВЕРХ)						
NP1	≤0.50 %	0,15	0,13	0,05	0,15	0,02
BM1 димер	≤0.20 %	0,17	0,03	0,11	0,17	0,10
BM1EE	≤0.50 %	0,08	0,09	0,04	0,08	0,02
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	n.d.	0,01	n.d.	0,03 (0,84)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,41	0,26	0,21	0,41	0,17
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	3,0	0,5	0,7	3,0	2,8
	мін (%) - макс (%)	0,6-5,6	0,2-0,8	0,0-1,5	0,6-5,6	0,0-5,2
	RSD	64,9	47,5	96,1	64,9	78,2
(% 20 хв.)	Середнє (%)	13,0	6,2	7,0	13,0	12,7
	мін (%) - макс (%)	4,9-20,0	3,5-9,0	2,2-12,1	4,9-20,0	5,7-18,8
	RSD	49,2	37,9	51,1	49,2	44,2
(% 30 хв.)	Середнє (%)	27,2	17,7	17,3	27,2	25,6
	мін (%) - макс (%)	15,7-37,7	13,1-22,9	7,9-26,9	15,7-37,7	12,7-36,4
	RSD	33,8	24,5	39,5	33,8	38,6
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	97,0	99,4	96,0	97,0	101,2
	мін (%) - макс (%)	85,3-101,7	96,0-104,4	63,5-107,3	85,3-101,7	96,5-107,2
	RSD	6,1	3,0	17,0	6,1	4,7
Вологовміст		0,44	0,67	0,73	0,44	0,38

Таблиця 15b.5

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/103 (Brij O20, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	699,05	N.A.	N.A.	699,05	N.A.
	CV	2,4			2,4	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	14,44			14,44	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	62,6	72,2	97,4	62,6	91,6
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,27	0,17	0,09	0,27	0,07
BM1 димер	≤0.20 %	0,40	0,04	0,13	0,40	0,15
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,11	0,08	0,11	0,10
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,13 (0,70)	0,16 (0,70)	0,12	0,13 (0,70)	0,10 (0,25)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,95	0,49	0,43	0,95	0,52
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	6,0	2,5	0,5	6,0	4,1
	мін (%) - макс (%)	4,5-7,2	1,0-7,6	0,0-1,5	4,5-7,2	2,0-8,2
	RSD	16,9	110,3	112,3	16,9	58,4
(% 20 хв.)	Середнє (%)	33,1	15,5	7,4	33,1	24,6
	мін (%) - макс (%)	30,7-39,6	11,6-30,1	5,9-11,3	30,7-39,6	17,0-36,1
	RSD	9,9	51,4	26,9	9,9	27,6
(% 30 хв.)	Середнє (%)	68,6	38,5	23,9	68,6	59,1
	мін (%) - макс (%)	63,7-82,4	32,1-58,5	19,8-28,8	63,7-82,4	48,3-76,0
	RSD	13,1	35,8	14,1	13,1	15,8
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	91,0	95,8	105,5	91,0	92,3
	мін (%) - макс (%)	87,0-95,3	93,8-96,8	101,1-109,4	87,0-95,3	89,6-95,0
	RSD	3,8	1,1	3,3	3,8	2,1
Вологовміст		0,57	0,96	1,07	0,57	0,82

Таблиця 15b.6

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/104 (Pluronic P103, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	694,01	N.A.	N.A.	694,01	N.A.
	CV	1,5			1,5	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	8,81			8,81	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	65,0	94,6	94,0	65,0	60,0
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,15	0,22	0,11	0,15	0,24
BM1 димер	≤0.20 %	0,21	0,03	0,10	0,21	0,11
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,11	0,06	0,11	0,07
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,04 (0,84)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,48	0,37	0,28	0,48	0,5
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	8,6	26,2	19,3	8,6	4,6
	мін (%) - макс (%)	3,6-11,6	0,0-56,1	0,2-64,7	3,6-11,6	1,7-8,6
	RSD	43,0	102,7	149,6	43,0	54,3
(% 20 хв.)	Середнє (%)	19,1	47,4	36,2	19,1	13,5
	мін (%) - макс (%)	13,3-22,4	8,1-80,9	6,4-89,4	13,3-22,4	8,7-17,8
	RSD	21,1	58,5	99,5	21,1	22,2
(% 30 хв.)	Середнє (%)	30,5	72,2	61,6	30,5	24,0
	мін (%) - макс (%)	22,4-35,9	33,0-92,4	22,8-97,5	22,4-35,9	18,4-30,3
	RSD	15,8	31,6	45,1	15,8	16,1
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	82,2	99,6	99,7	82,2	77,9
	мін (%) - макс (%)	80,1-91,4	96,6-102,0	95,9-102,4	80,1-91,4	68,9-85,7
	RSD	8,4	1,8	2,3	8,4	9,2
Вологовміст		0,82	0,85	1,12	0,82	0,97

Таблиця 15b.7

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/105 (Pluronic P108, твердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	245,86	N.A.	N.A.	245,86	N.A.
	CV	17,3			17,3	
Однорідність вмісту	не проводили	не проводили	N.A.	N.A.	не проводили	N.A.
	не проводили	не проводили			не проводили	
Аналіз (ВЕРХ)	не проводили	не проводили	N.A.	N.A.	не проводили	N.A.
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,03	N.A.		0,03	N.A.
BM1 димер	≤0.20 %	0,16	N.A.		0,16	N.A.
BM1EE	≤0.50 %	0,02	N.A.		0,02	N.A.
NP1	≤0.20 %	0	N.A.		0	N.A.
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	N.A.		n.d.	N.A.
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,21	N.A.		0,21	N.A.
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	N.A.		не пройшов	N.A.
(% 10 хв.)	Середнє (%)	0,0	N.A.		0,0	N.A.
	мін (%) - макс (%)	0,0-0,0	N.A.		0,0-0,0	N.A.
	RSD	0,0	N.A.		0,0	N.A.
(% 20 хв.)	Середнє (%)	6,4	N.A.		6,4	N.A.
	мін (%) - макс (%)	5,5-8,5	N.A.		5,5-8,5	N.A.
	RSD	16,7	N.A.		16,7	N.A.
(% 30 хв.)	Середнє (%)	18,4	N.A.		18,4	N.A.
	мін (%) - макс (%)	13,4-25,0	N.A.		13,4-25,0	N.A.
	RSD	25,6	N.A.		25,6	N.A.
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	85,1	N.A.		85,1	N.A.
	мін (%) - макс (%)	58,8-144,9	N.A.		58,8-144,9	N.A.
	RSD	37,9	N.A.		37,9	N.A.
Вологовміст		0,42	N.A.		0,42	N.A.

Таблиця 15b.8

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/106 (Solutol HS15, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	693,47	N.A.	N.A.	693,47	N.A.
	CV	2,9			2,9	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	3,50			3,50	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	97,3	92,5	92,3	97,3	97,6
Супутні речовини (ВЕРХ)						
NP1	≤0.50 %	0,06	0,16	0,19	0,06	0,31
BM1 димер	≤0.20 %	0,37	0,04	0,19	0,37	0,14
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,1	0,1	0,11	0,13
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,34 (0.82)	0,23 (0,70)	0,25	0,34 (0.82)	0,21 (0,25)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	1,11	0,64	0,98	1,11	1,08
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	пройшов	пройшов	не пройшов	пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	8,9	73,1	58,4	8,9	98,6
	мін (%) - макс (%)	3,6-12,2	50,0-98,1	6,1-101,1	3,6-12,2	95,4-103,8
	RSD	44,4	24,3	63,8	44,4	3,0
(% 20 хв.)	Середнє (%)	19,6	86,9	86,9	19,6	98,4
	мін (%) - макс (%)	13,2-23,6	69,0-98,6	54,9-102,9	13,2-23,6	95,2-105,4
	RSD	22,9	14,0	20,7	22,9	3,6
(% 30 хв.)	Середнє (%)	31,2	93,9	95,6	31,2	97,1
	мін (%) - макс (%)	22,3-37,1	83,5-99,7	83,0-102,7	22,3-37,1	94,1-105,7
	RSD	17,4	6,2	9,3	17,4	4,5
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		1,54	1,59	1,66	1,54	1,71

Таблиця 15b.9

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/107 (Brij C2, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	656,54	N.A.	N.A.	656,54	N.A.
	CV	3,1			3,1	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	17,13			17,13	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	86,9	37,1	74,1	86,9	82,0
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,04	0,08	0,01	0,04	0,12
BM1 димер	≤0.20 %	0,02	0,04	0,09	0,02	0,09
BM1EE	≤0.50 %	0,05	0,07	0	0,05	0,02
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,03	0,01	0,00
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,03(0.70)	0,09 (0,70)	0,01	0,03 (0.70)	0,02 (0,70)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,15	0,33	0,16	0,15	0,28
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	0,7	0,1	0,1	0,7	0,0
	мін (%) - макс (%)	0,0-1,5	0,0-0,3	0,0-0,6	0,0-1,5	0,0-0,0
	RSD	66,9	244,9	244,9	66,9	-
(% 20 хв.)	Середнє (%)	3,2	1,1	1,2	3,2	1,8
	мін (%) - макс (%)	2,5-4,0	0,8-1,6	0,3-2,0	2,5-4,0	0,8-3,1
	RSD	21,3	29,9	61,1	21,3	47,7
(% 30 хв.)	Середнє (%)	4,9	2,5	2,4	4,9	3,3
	мін (%) - макс (%)	3,7-6,3	1,8-3,5	1,3-3,7	3,7-6,3	2,6-4,2
	RSD	23,9	23,9	41,3	23,9	20,6
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	15,1	6,3	5,7	15,1	9,5
	мін (%) - макс (%)	13,0-17,5	4,8-7,6	4,6-7,8	13,0-17,5	8,1-11,5
	RSD	12,2	14,6	24,9	12,2	12,7
Вологовміст		0,97	1,42	1,55	0,97	1,44

Таблиця 15b.10

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/108 (Gelucire 44/14, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	704,34	N.A.	N.A.	704,34	N.A.
	CV	2,7			2,7	
Однорідність вмісту	+	+	N.A.	N.A.	+	N.A.
	CV	3,66			3,66	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	92,9	89,3	93,1	92,9	92,2
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,16	0,15	0,16	0,16	0,53
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,03	0,11	0,04	0,15
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,11	0,1	0,11	0,1
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,04 (0.70)	0,02 (0.70)	n.d.	0,04 (0.70)	0,08 (0,71)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,36	0,34	0,38	0,36	0,91
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	18,1	10,5	10,5	18,1	15,4
	мін (%) - макс (%)	12,4-28,0	0,0-17,5	2,8-18,5	12,4-28,0	6,3-19,7
	RSD	34,5	61,3	56,7	34,5	31,2
(% 20 хв.)	Середнє (%)	51,8	33,6	37,2	51,8	47,4
	мін (%) - макс (%)	35,6-64,6	3,1-49,9	22,5-50,1	35,6-64,6	43,7-54,1
	RSD	20,2	49	30,9	20,2	8,6
(% 30 хв.)	Середнє (%)	74,4	48,2	62,6	74,4	68,4
	мін (%) - макс (%)	50,1-87,6	6,5-63,7	43,2-78,9	50,1-87,6	63,0-77,2
	RSD	19,3	44	20,0	19,3	7,6
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	88,0	88,5	N.A.	83,8
	мін (%) - макс (%)		79,8-93,5	70,9-96,6		72,0-89,4
	RSD		5,8	10,2		8,5
Вологовміст		0,61	0,98	1,08	0,61	0,89

Таблиця 15b.11

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/109 (Brij L23, твердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	708,03	N.A.	N.A.	708,03	N.A.
	CV	2,9			2,9	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	11,90			11,90	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	99,2	95,7	100,1	99,2	99,9
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,16	0,14	0,01	0,16	0,26
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15
BM1EE	≤0.50 %	0,13	0,11	0,11	0,13	0,1
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,17	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,17 (0,70)	0,19 (0,70)	0,17	0,17 (0,70)	0,50 (0,70)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,51	0,49	0,6	0,51	1,13
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	не пройшов	не пройшов	пройшов	пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	17,4	2,0	0,3	17,4	10,6
	мін (%) - макс (%)	9,4-28,9	0,0-8,2	0,0-1,1	9,4-28,9	5,9-16,6
	RSD	47,2	162,0	144,1	47,2	36,4
(% 20 хв.)	Середнє (%)	64,0	30,4	5,4	64,0	40,1
	мін (%) - макс (%)	50,6-78,6	15,7-50,2	3,1-7,2	50,6-78,6	33,9-58,6
	RSD	18,3	40,6	30,6	18,3	23,2
(% 30 хв.)	Середнє (%)	96,3	61,8	12,7	96,3	80,8
	мін (%) - макс (%)	93,7-99,9	39,0-80,1	7,4-17,6	93,7-99,9	75,5-95,4
	RSD	4,4	25,3	27,8	4,4	9,0
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	97,0	98,6	N.A.	N.A.
	мін (%) - макс (%)		94,8-99,4	96,9-100,8		
	RSD		1,6	1,3		
Вологовміст		1,40	1,67	1,91	1,40	1,54

Таблиця 15b.12

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/110 (Brij S20, твердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	684,64	N.A.	N.A.	684,64	N.A.
	CV	3,8			3,8	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	5,83			5,83	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	96,0	91,7	88,5	96,0	78,7
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,12	0,07	0,06	0,12	0,25
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,03	0,12	0,03	0,16
BM1EE	≤0.50 %	0,09	0,07	0,05	0,09	0,1
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,14 (0.70)	0,13 (0,70)	0,10	0,14 (0.70)	0,49 (RRT 0,25)
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,46	0,33	0,39	0,46	1,14
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	5,3	0,5	0,6	5,3	4,3
	мін (%) - макс (%)	2,8-7,7	0,0-1,5	0,3-1,2	2,8-7,7	2,4-7,0
	RSD	35,0	122,2	71,6	35,0	42,7
(% 20 хв.)	Середнє (%)	29,9	7,7	5,8	29,9	24,3
	мін (%) - макс (%)	27,1-33,0	4,2-10,3	3,5-7,4	27,1-33,0	20,5-27,6
	RSD	6,7	32,1	24,9	6,7	10,9
(% 30 хв.)	Середнє (%)	63,3	21,1	15,6	63,3	54,9
	мін (%) - макс (%)	57,1-69,2	12,0-28,4	13,1-18,7	57,1-69,2	50,1-63,2
	RSD	7,0	30,4	13,0	7,0	10,9
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	103,5	96,0	95,4	103,5	102,6
	мін (%) - макс (%)	95,9-111,2	92,8-107,6	88,0-102,5	95,9-111,2	96,9-114,1
	RSD	5,8	6,0	5,1	5,8	6,4
Вологовміст		1,06	1,39	1,48	1,06	1,30

Таблиця 15b.13

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/111 (Brij S721, твердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	693,16	N.A.	N.A.	693,16	N.A.
	CV	0,9			0,9	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	28,32			28,32	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	43,1	20,1		43,1	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,06	0,15		0,06	
BM1 димер	≤0.20 %	0,11	0,04		0,11	
BM1EE	≤0.50 %	0,09	0,08		0,09	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,14 (0.70)	0,10 (0,70)		0,14 (0.70)	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,41	0,48		0,41	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	1,7	0,1	0,0	1,7	1,5
	мін (%) - макс (%)	0,3-2,6	0,0-0,3	0,0-0,0	0,3-2,6	0,8-1,9
	RSD	64,7	89,5	-	64,7	28,2
(% 20 хв.)	Середнє (%)	4,9	1,5	0,6	4,9	4,7
	мін (%) - макс (%)	4,0-5,8	0,9-2,2	0,3-1,2	4,0-5,8	3,5-5,9
	RSD	12,9	29,3	49,9	12,9	16,3
(% 30 хв.)	Середнє (%)	7,5	3,1	2,4	7,5	8,1
	мін (%) - макс (%)	6,1-9,2	2,6-4,6	1,3-3,4	6,1-9,2	5,8-9,8
	RSD	16,1	24,9	35,1	16,1	18,5
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	33,8	22,8	17,7	33,8	35,0
	мін (%) - макс (%)	31,2-37,6	19,2-26,7	12,2-26,8	31,2-37,6	25,8-41,9
	RSD	11,9	12,1	30,6	11,9	16,0
Вологовміст		0,70	0,76		0,70	

Таблиця 15b.14

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/112 (Brij S10, твердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	688,07	N.A.	N.A.	688,07	N.A.
	CV	1,5			1,5	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	17,32			17,32	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	65,1	82,0		65,1	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,20	0,46		0,20	
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,04		0,03	
BM1EE	≤0.50 %	0,07	0,09		0,07	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,08 (0.70)	0,15 (0,70)		0,08 (0.70)	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,41	0,90		0,41	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов		не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	1,8	0,0	1,3	1,8	0,5
	мін (%) - макс (%)	0,9-3,2	0,0-0,0	0,9-1,9	0,9-3,2	0,0-1,1
	RSD	48,4	0,0	28,3	48,4	82,6
(% 20 хв.)	Середнє (%)	7,1	8,3	10,4	7,1	5,8
	мін (%) - макс (%)	6,5-9,1	7,1-10,3	8,9-14,7	6,5-9,1	4,9-5,6
	RSD	13,8	13,4	21,2	13,8	12,5
(% 30 хв.)	Середнє (%)	12,5	20,7	23,9	12,5	10,7
	мін (%) - макс (%)	11,3-14,6	16,0-29,4	20,2-29,0	11,3-14,6	9,3-12,1
	RSD	9,1	22,8	15,1	9,1	9,7
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	46,7	77,1	78,8	46,7	35,9
	мін (%) - макс (%)	43,1-49,6	84,5-74,1	58,8-86,8	43,1-49,6	31,6-39,4
	RSD	5,3	5,0	13,0	5,3	8,0
Вологовміст		0,70	0,99		0,70	

Таблиця 15b.15

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/113 (Mirj S40, твердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	703,91	N.A.	N.A.	703,91	N.A.
	CV	2,0			2,0	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	11,97			11,97	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	102,3	98,3		102,3	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,41	0,21		0,41	
BM1 димер	≤0.20 %	0,06	0,10		0,06	
BM1EE	≤0.50 %	0,12	0,12		0,12	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,02		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,16 (0.70)	0,13 (0,70)		0,16 (0.70)	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,81	0,63		0,81	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	не пройшов		пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	18,6	1,7		18,6	5,2
	мін (%) - макс (%)	11,4-24,2	0,6		11,4-24,2	2,9-7,7
	RSD	30,3	83,0		30,3	30,9
(% 20 хв.)	Середнє (%)	53,1	7,6		53,1	14,7
	мін (%) - макс (%)	45,1-60,3	4,5-11,5		45,1-60,3	10,2-17,0
	RSD	10,9	35,3		10,9	29,3
(% 30 хв.)	Середнє (%)	80,1	18,1		80,1	25,4
	мін (%) - макс (%)	72,2-83,9	10,1-26,7		72,2-83,9	18,0-34,2
	RSD	5,9	37,8		5,9	21,9
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	92,0		N.A.	100,5
	мін (%) - макс (%)		89,0-95,4			98,6-106,3
	RSD		2,6			3,0
Вологовміст		0,44	0,64		0,44	

Таблиця 15b.16

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/115 (Mirj S 8, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	681,14	N.A.	N.A.	681,14	N.A.
	CV	2,6			2,6	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	13,04			13,04	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	97,6	90,2		97,6	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,13	0,28		0,13	
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,06		0,03	
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,11		0,11	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,05 (0.70)	0,17 (0,70)		0,05 (0.70)	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,33	0,63		0,33	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов		не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	4,5	2,3		4,5	3,8
	мін (%) - макс (%)	3,3-5,3	0,0		3,3-5,3	2,6-4,5
	RSD	17,7	155,9		17,7	17,8
(% 20 хв.)	Середнє (%)	8,8	4,2		8,8	7,9
	мін (%) - макс (%)	7,5-10,2	1,6-12,1		7,5-10,2	7,3-10,2
	RSD	13,4	97,5		13,4	14,3
(% 30 хв.)	Середнє (%)	11,1	5,7		11,1	10,9
	мін (%) - макс (%)	8,7-12,3	2,3-14,0		8,7-12,3	9,7-14,7
	RSD	12,2	77,0		12,2	17,2
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	19,8	11,3		19,8	21,2
	мін (%) - макс (%)	15,8-22,5	8,2-19,4		15,8-22,5	17,6-26,4
	RSD	12,8	37,9		12,8	14,9
Вологовміст		0,79	1,17		0,79	

Таблиця 15b.17

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/116 (Tween 65, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	690,64	N.A.	N.A.	690,64	N.A.
	CV	1,2			1,2	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	36,97			36,97	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	94,7	81,5		94,7	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,08	0,10		0,08	
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,05		0,03	
BM1EE	≤0.50 %	0,09	0,08		0,09	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,06 (0.70)	0,11 (0,70)		0,06 (0.70)	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,29	0,37		0,29	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов		не пройшов	не пройшов
(% 10 хв.)	Середнє (%)	2,6	1,4		2,6	2,4
	мін (%) - макс (%)	1,0-5,4	0,0		1,0-5,4	0,7-4,0
	RSD	60,7	88,4		60,7	49,1
(% 20 хв.)	Середнє (%)	8,5	4,2		8,5	5,4
	мін (%) - макс (%)	4,4-11,4	2,7-5,6		4,4-11,4	3,2-7,8
	RSD	30,5	29,0		30,5	31,9
(% 30 хв.)	Середнє (%)	12,3	6,1		12,3	8,3
	мін (%) - макс (%)	9,9-15,5	4,3-7,9		9,9-15,5	5,6-10,6
	RSD	20,2	23,5		20,2	26,0
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	17,3	11,9		17,3	15,5
	мін (%) - макс (%)	11,0-25,1	8,6-15,5		11,0-25,1	10,5-20,7
	RSD	30,0	21,7		30,0	25,0
Вологовміст		2,47	0,85		2,47	

Таблиця 15b.18

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/117 (Speziol TPGS, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	702,63	N.A.	N.A.	702,63	N.A.
	CV	2,1			2,1	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	21,62			21,62	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	98,5	100,0		98,5	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,1	0,12		0,1	
BM1 димер	≤0.20 %	0,19	0,15		0,19	
BM1EE	≤0.50 %	0,07	0,11		0,07	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	n.d.		n.d.	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,37	0,39		0,37	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов		не пройшов	
(% 10 хв.)	Середнє (%)	4,5	12,6		4,5	
	мін (%) - макс (%)	2,7-7,1	6-22,1		2,7-7,1	
	RSD	36,3	57,3		36,3	
(% 20 хв.)	Середнє (%)	19,4	55,5		19,4	
	мін (%) - макс (%)	16,7-22,7	35,2-80,8		16,7-22,7	
	RSD	13,7	39,4		13,7	
(% 30 хв.)	Середнє (%)	42,3	101,5		42,3	
	мін (%) - макс (%)	36,6-47,5	72,5-128,4		36,6-47,5	
	RSD	9,7	22,1		9,7	
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	99,8	N.A.		99,8	
	мін (%) - макс (%)	96,6-105,2			96,6-105,2	
	RSD	3,1			3,1	
Вологовміст		0,76	0,91		0,76	

Таблиця 15b.19

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/118 (Tween 61, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	655,01	N.A.	N.A.	655,01	N.A.
	CV	4,9			4,9	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	22,02			22,02	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	11,4	6,0		11,4	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,08	0,10		0,08	
BM1 димер	≤0.20 %	0,23	0,39		0,23	
BM1EE	≤0.50 %	0,03	0,05		0,03	
NP1	≤0.20 %	0,03	0,00		0,03	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,02	0,19		0,02	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,40	0,74		0,40	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов		не пройшов	
(% 10 хв.)	Середнє (%)	0,0	0,0		0,0	
	мін (%) - макс (%)	0,0-0,2	0,0-0,2		0,0-0,2	
	RSD	244,9	244,9		244,9	
(% 20 хв.)	Середнє (%)	0,9	1,1		0,9	
	мін (%) - макс (%)	0,0-1,6	0,2-1,7		0,0-1,6	
	RSD	63,7	47,8		63,7	
(% 30 хв.)	Середнє (%)	1,7	2,2		1,7	
	мін (%) - макс (%)	0,6-2,7	1,2-3		0,6-2,7	
	RSD	45,2	29,4		45,2	
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	3,7	6,3		3,7	
	мін (%) - макс (%)	1,9-6,2	6,0-8,1		1,9-6,2	
	RSD	39,3	15,1		39,3	
Вологовміст		0,86	1,75		0,86	

Таблиця 15b.20

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм з високою в'язкістю

Аналітичний тест	межі	D001L/120 (Mirj S100, напівтвердий стан)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	711,95	N.A.	N.A.	711,95	N.A.
	CV	0,8			0,8	
Однорідність вмісту	+	-	N.A.	N.A.	-	N.A.
	CV	12,33			12,33	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	97,2	96,0		97,2	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,06	0,07		0,06	
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,11		0,03	
BM1EE	≤0.50 %	0,07	0,08		0,07	
NP1	≤0.20 %	0,02	0,01		0,02	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	0,03	0,05		0,03	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,21	0,38		0,21	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	не пройшов	не пройшов		не пройшов	
(% 10 хв.)	Середнє (%)	16,9	0,6		16,9	
	мін (%) - макс (%)	7,9-21,3	0,0-1,3		7,9-21,3	
	RSD	29,6	94,9		29,6	
(% 20 хв.)	Середнє (%)	47,8	7,0		47,8	
	мін (%) - макс (%)	33,5-53,2	3,6-10,8		33,5-53,2	
	RSD	15,2	34,4		15,2	
(% 30 хв.)	Середнє (%)	70,0	19,8		70,0	
	мін (%) - макс (%)	50,2-79,3	11,3-29,3		50,2-79,3	
	RSD	16,5	35,7		16,5	
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	102,3	97,1		102,3	
	мін (%) - макс (%)	96,7-123,5	89,7-105,1		96,7-123,5	
	RSD	10,4	6,4		10,4	
Вологовміст		0,55	0,69		0,55	

Таблиця 15b.21

Аналітичні результати для зразків, отриманих
без носія (лише з активним інгредієнтом (API))

Аналітичний тест	межі	D001L/114 (API)				
		Умови зберігання: 40 °C-75 % RH			Умови зберігання: 25 °C-60 % RH	
		0	1 міс.	3 міс.	0	3 міс.
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+	+
Середня вага (мг/сПз)	685-725	146,82	N.A.	N.A.	146,82	N.A.
	CV	3,1			3,1	
Однорідність вмісту	+	- (WV)	N.A.	N.A.	- (WV)	N.A.
	CV	6.42			6.42	
Аналіз (ВЕРХ)	95,0 %-105,0 %	97,4	93,6		97,4	
Супутні речовини (ВЕРХ)						
HP1	≤0.50 %	0,12	0,05		0,12	
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,03		0,03	
BM1EE	≤0.50 %	0,11	0,11		0,11	
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01		0,01	
Головне невідоме забруднення (RRT)	≤0.10 %	n.d.	n.d.		n.d.	
Загальний відсоток забруднень	≤1.50 %	0,27	0,20		0,27	
Перевірка розчинення	80 % за 30 хв.	пройшов	пройшов		пройшов	
(% 10 хв.)	Середнє (%)	101,1	103,7		101,1	
	мін (%) - макс (%)	53,9-121,7	91,2		53,9-121,7	
	RSD	25,1	6,6		25,1	
(% 20 хв.)	Середнє (%)	113,3	105,5		113,3	
	мін (%) - макс (%)	105,1-116,8	101,8-110,1		105,1-116,8	
	RSD	3,7	2,9		3,7	
(% 30 хв.)	Середнє (%)	113,0	103,9		113,0	
	мін (%) - макс (%)	105,2-119,3	100,7-108,5		105,2-119,3	
	RSD	4,2	2,9		4,2	
Кінцева точка (% 60 хв.)	Середнє (%)	N.A.	N.A.		N.A.	
	мін (%) - макс (%)					
	RSD					
Вологовміст		N.A.				

Для оцінки впливу концентрації гідрохлориду бендамустину у суспензії на стійкість кінцевого продукту було досліджено два різних співвідношення гідрохлориду бендамустину до носія з двома різними носіями.

Для цих досліджень відібрали дві речовини, Miglyol® 812 та Softisan® 649, що мають, відповідно, низьку та високу в'язкість. Для забезпечення фізично стійкої суспензії, до складу препарату з Miglyol® 812 також входив Aerosil® у якості модифікатора в'язкості.

Композиція гідрохлориду бендамустину, включаючи LFHC зразки та їх відповідні аналітичні результати в нульовий момент часу, наведена у Таблицях 16a та b.

Таблиця 16a

Зразки, отримані зі зміненим співвідношенням API/ носій

Зразок №	D001 L/070	D001 L/071	D001 L/072	D001 L/073
компоненти	%	%	%	%
Miglyol 812	85,0	---	---	80,7
Softisan 649	11,9	12,5	16,5	16,2
гідрохлорид бендамустину	3,1	---	---	3,1
Aerosil	14	14	20	20
співвідношення API / носій	11,9	12,5	16,5	16,2

Зразки No. D001L/070 та 073 отримали шляхом додавання до носія гідрохлориду бендамустину з наступною гомогенізацією, після чого до цієї суміші додали мінімальну прийнятну кількість підсилювача в'язкості для отримання рідкої в'язкої суспензії, якою потім наповнили вручну капсули LiCaps®. В першу чергу, незалежно від кінцевої кількості суспензії, була проведена оцінка співвідношення API / носій. Підсилювач в'язкості був корисним тільки для суспендування доданої кількості API.

Зразки No. D001L/071 та 072 отримали шляхом додавання гідрохлориду бендамустину до розплавленого носія, гомогенізування суміші та заповнення нею капсул LiCaps® за допомогою машини для заповнення та запечаткування капсул CFS1200. В першу чергу, незалежно від кінцевої кількості суспензії, була проведена оцінка співвідношення гідрохлорид бендамустину / носій.

Таблиця 16b

Аналітичні результати для зразків, отриманих зі зміненим співвідношенням API/ носій

Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом			
		D001L/070	D001L/071	D001L/072	D001L/073
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	-	-	-	-
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %- 105.0 %	113,5	92,2	99,4	116,6
Супутні речовини (ВЕРХ)					
HP1	≤0.50 %	0,10	0,14	0,11	0,17
BM1 димер	≤0.20 %	0,04	0,05	0,05	0,05
BM1EE	≤0.50 %	0,15	0,15	0,15	0,17
NP1	≤0.20 %	0,01	0,01	0,01	0,01
Невідомі домішки	≤0.10 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Загальна кількість домішок	≤1.50 %	0,30	0,35*	0,32*	0,40
Перевірка розчинення					
Середовище: буфер pH=1.5					
(% 10 хв.)	80 % за 30 хв.	11,6	14,7	12,2	18,5
(% 20 хв.)		30,4	20,5	15,9	30,8
(% 30 хв.)		37,7	22,9	17,4	44,6

** значення обчислювали у порівнянні з робочим стандартним розчином API.

Для забезпечення процедури штучного старіння носія, Labrafil® M1944 CS та Pluronic® L44 NF INH розмістили у відкритих прозорих скляних пляшках та витримували протягом близько 5 днів в умовах штучного світла, атмосферного кисню та потоку стислого повітря на їх поверхні.

Штучно зістарені Labrafil® M1944 CS та Pluronic® L44 NF INH застосували для отримання препаратів, що містять гідрохлорид бендамустину (зразки D001L/074 та D001L/079 у Таблиці 17a). Зразки отримали шляхом додавання гідрохлориду бендамустину до зістареного носія з наступною гомогенізацією. Завдяки їх прийнятій в'язкості, всі суспензії можна залити у капсули LiCaps® за допомогою машини для заповнення та запечатування капсул CFS 1200.

Таблиця 17a

Зразки, отримані з зістареним носієм

Зразок №	D001L/074	D001L/079
компоненти	%	%
Labrafil M1944 CS	90,8	---
Pluronic L44 INH NF	---	90,8
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,2

Аналітичні результати в нульовий момент часу наведені у Таблиці 17b.

Таблиця 17b

Аналітичні результати для зразків, отриманих з зістареним носієм

Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом	
		D001 L/074	D001 L/079
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+
Однорідність вмісту	+	+	+
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %-105.0 %	95,8	101,5
Супутні речовини (ВЕРХ)			
NP1	≤0.50 %	0,11	0,09
BM1 димер	≤0.20 %	0,15	0,15
BM1EE	≤0.50 %	0,01	0,01
NP1	≤0.20 %	0,02	0,02
Невідомі домішки	≤0.10 %		
Загальна кількість домішок	≤1.50 %	0,33	0,31
Перевірка розчинення (Середовище: буфер pH=1.5)	80 % за 30 хв		
(% 10 хв.)		66,9	96,6
(% 20 хв.)		94,3	98,8
(% 30 хв.)		92,3	96,7

Для досліджень вологовмісту, носії відібрали відповідно до їх профілю сорбції / десорбції води. Для оцінки впливу поглинання води носієм на стійкість гідрохлориду бендамустину, носії були відібрані серед тих, що проявили більшу гігроскопічність.

З цією метою були проведені дослідження з застосуванням пристрою для дослідження динамічної сорбції парів від Surface Measurement Systems. Цей пристрій складався з мікроваг Кана, що були розташовані всередині камери з контрольованою температурою. Експериментальні умови були наступними:

- температура: 25°C
- початкова RH (відносна вологість): 10 %
- початковий розмір: 10 %
- умови наступного етапу: dm/dt (масова витрата води за одиницю часу (%/хв.)) < 0.002 %

5 або за 360 хв.

- максимальна RH: 80 %
- спосіб: повний цикл (від 10 %RH до 80 % RH з поверненням до 10 %)
- продувальний газ: азот
- витрата газу: 200 мл/хв.

10 Після проведення досліджень, стало можливим класифікувати наповнювачі на три категорії:

- з малою гігроскопічністю: поглинання (1 % при 80 % RH
- з середньою гігроскопічністю: поглинання >1 % та (5 % при 80 %RH
- з високою гігроскопічністю: поглинання >5 % при 80 %RH.

Результати наведені у Таблиці 18.

15

Таблиця 18

Наповнювачі та їх водопоглинання (%) при 80 % RH

наповнювачі з низькими гігроскопічними властивостями	
Miglyol®812	0.20
Miglyol® 810	0.18
Miglyol® 829	0.31
Miglyol® 840	0.22
Labrafac® PG	0.19
Lauroglycol® FCC	0.86
Softisan® 649	0.37
наповнювачі з середніми гігроскопічними властивостями	
Cremophor® A25	4.07
Softigen ® 701	2.35
Labrafil® M2125 CS	1.13
Plurol Oléique® CC 497	4.40
Labrafil® M1944 CS	1.25
Gelucire® 44/14	2.48
Lauroglycol® 90	1.89
Myrj® S40	2.7
Pluronic® F108	1.3
Myrj® S100	2.8
наповнювачі з високими гігроскопічними властивостями	
Cremophor® RH 40	19.88
Cremophor® A6	8.80
Cremophor® EL	13.46
Pluronic® L44 NF INH	11.0
Tween® 20	22.9
Tween® 81 NV LQ (CQ)	9.6
Solutol® HS 15	21.9
Speziol® TPGS Pharma	16.4
Brij® S20-PW-(MV)	8.1
Brij® L23-PA-(MV)	16.3
Synperonic® PE/L64	10.1
Brij® O20-SS	19.6
Brij® O10-SS	15.5
Brij® S10	13.7
Brij® C2	7.2
Brij® S721-SO	7.4
Myrj® S8-SS	14.5
Brij® L4	10.8
Glycerox® HE	17.1
Tween® 65	7.1

Продовження таблиці 18

Pluronic® P85	10.4
Pluronic® P105	15.0
Pluronic® P103	9.4
Pluronic® L35	13.8
Pluronic® L43	8.9
Tween® 61	9.8
Tween® 40	21.5

В якості найбільш прийнятних носіїв для цієї мети були розглянуті Cremophor® A6 та Pluronic® L44 NF INH. Відносно Transcutol® HP, вологопоглинання не може бути оцінено, тому що він випаровується при 25°C.

Для процедури збільшення вологовмісту, кожний носій розмістили у відкритій склянці та зберігали у наступних умовах для отримання двох різних рівнів вологості для кожного носія:

- 25°C/75 % RH
- 25°C/100 % RH

Перші умови були досягнуті у кліматичній камері; других досягли у вакуумному ексікаторі з простором під платформою, заповненою дистильованою водою. Зразки зберігали у статичних умовах, без струшування. Після двох днів зберігання, носії досягли наступних значень вологості, виміряних титруванням по Карлу Фішеру.

Таблиця 19

Значення вологовмісту (титрування по Карлу Фішеру)

Носій	Фізичний стан в описаних умовах	Вологовміст (як є)	Вологовміст через 2 доби при 25C/75 %RH	Вологовміст через 2 доби 25C/100 %RH
Cremophor A6	Напівтвердий	1,80 %	3,68 %	8,74 %
Pluronic L44	рідкий	0,08 %	2,08 %	2,71 %

Cremophor® A6 та Pluronic® L44 NF INH зі зміненим, як описано вище, вологовмістом застосували у отриманні зразків, що містили гідрохлорид бендамустину (D001L/075 та D001L/076 для Cremophor® та D001L/080 та D001L/081 для Pluronic®).

Всіма цими суспензіями можна заповнити капсули LiCaps® за допомогою машини для заповнення та запечаткування капсул CFS 1200. Однак, через напівтвердий фізичний стан при 25°C, перед застосуванням у суспензійному препараті Cremophor® A6 необхідно нагріти до 50°C. Зразки, що містили Cremophor® A6 отримали шляхом додавання гідрохлориду бендамустину до розплавленого носія з наступною гомогенізацією та заповненням зразком капсул LiCaps® при підвищеній температурі (близько 55°C).

Зразки, що містять Pluronic® L44 NF INH отримали шляхом додавання гідрохлориду бендамустину до носія з наступною гомогенізацією та заповненням зразком капсул LiCaps®. Композиції всіх зразків та відповідні аналітичні результати в нульовий момент часу наведені у Таблицях 20а та б.

Таблиця 20а

Зразки, отримані з носіями зі зміненим вологовмістом

Зразок №	D001 L/075*	D001 L/076*	D001 L/080*	D001 L/081*
компоненти	%	%	%	%
Cremophor A6	90,8	90,8	---	---
Pluronic L44 NF INH	---	---	90,8	90,8
гідрохлорид бендамустину	9,2	9,2	9,2	9,2

* носій зі зміненим вологовмістом (MC):

D001L/075: Cremophor A6 MC=8,74 % D001L/080: Pluronic L44 MC=2,08 %
D001L/076: Cremophor A6 MC=3,68 % D001L/081: Pluronic L44 MC=2,71 %

Таблиця 20b

Аналітичні результати для зразків, отриманих з носієм зі зміненим вологовмістом

Аналітичний тест	межі	Результати аналітичних тестів твердих капсул з рідким вмістом			
		D001 L/075	D001 L/076	D001 L/080	D001 L/081
Ідентифікація (ВЕРХ)	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	-	-	+	+
Аналіз (ВЕРХ)	95.0 %-105.0 %	15,0	61,4	102,5	103,5
Супутні речовини (ВЕРХ)					
HP1	≤0.50 %	0,39	0,12	0,08	0,05
BM1 димер	≤0.20 %	0,03	0,04	0,04	0,04
BM1EE	≤0.50 %	0,15	0,14	0,14	0,14
NP1	≤0.20 %	n.d.	0,01	0,01	0,01
Невідомі домішки	≤0.10 %	0,12	0,02	0,02	0,02
Загальна кількість домішок	≤1.50 %	0,69			0,31
Перевірка розчинення (Середовище: буфер pH=1.5)	80 % за 30 хв.				
(% 10 хв.)		1,0	1,2	85,6	84,6
(% 20 хв.)		1,7	2,7	94,4	92,6
(% 30 хв.)		2,1	3,2	93,2	92,6

- 5 У Таблиці 21 нижче, наведені результати аналізу, виражені у мг гідрохлориду бендамустину, що повністю розчиняється у близько 1 г розчину вибраного носія.

Таблиця 21.a

Результати розчинності гідрохлориду бендамустину у носії

носій	Фізичний стан при кімнатній температурі	Вага суспензії (мг)	Відновлений API (мг)	% API
Lauroglycol 90	рідкий	993,9	0,61	0,06
Lauroglycol FCC	рідкий	1934,8	0,33	0,02
Transcutol HP	рідкий	1003,1	10,01	1,00
Plurol oleique CC497	рідкий	1005,8	2,12	0,21
Cremophor EL	рідкий	1026,8	5,13	0,5
Pluronic L44 NF INH	рідкий	1987,1	3,64	0,18
Labrafil M1944 CS	рідкий	1011,7	0,38	0,04
Softigen 701	рідкий	1079,0	5,42	0,29
Miglyol 829	рідкий	1865,0	0,03	0,001
Labrafac PG	рідкий	1961,5	0,01	0,001
Labrafil M2125	рідкий	765,2	0,17	0,02
Miglyol 812	рідкий	1044,1	0,03	0,003
Softisan 645	рідкий	1014,0	1,60	0,16
Miglyol 810	рідкий	602,8	0,04	0,01
Miglyol 840	рідкий	599,9	0,06	0,01
Cremophor RH40	напівтвердий	1000,4	7,72	0,77
Cremophor A6	напівтвердий	1015,3	0,00	0,00
Cremophor A25	напівтвердий	995,6	2,10	0,21

При обчисленні ваги та відсотку API застосували наступні формули:

$$\text{API (мг)} = \frac{\text{Азразка} * W_{\text{STD}} * \text{ефективність}_{\text{STD}} * V_{\text{зразка}}}{A_{\text{STD}} * 100 * 100}$$

$$\text{API (\%)} = \frac{\text{мг}_{\text{API}} * 100}{\text{мг вага суспензії}}$$

Додаткові зразки для оцінки розчинності отримали шляхом додавання, разом з перемішуванням, активного інгредієнту (API) у кількості, прийнятний для отримання фази сегрегації визначеної кількості кожного носія. Зразки отримали при температурі, що була трохи вищою за температуру плавлення кожного носія (за виключенням рідких носіїв) та зберігали їх при цій температурі близько 5 год. (передбачуваний час процесу отримання). У разі необхідності, кожен зразок центрифугували для прискорення фази сегрегації та кількість супернатанту, відповідну вазі заповнення капсули (близько 600 мг) потім вилучили та відібрали для аналізу визначення кількості фактично розчиненого API. Кожне значення розчинності було пов'язане з певною температурою, відповідно до встановленого значення для заповнення капсул (див. Таблицю 14).

Результати наведені у Таблиця 21.b.

Таблиця 21.b

Додаткові результати розчинності гідрохлориду бендамустину у носії

носій	Розчинність (мг API/мг розчину)	T (°C)
Tween 20 (рідкий)	0,008	25
Tween 81 (рідкий)	0,004	25
Glycerox HE (рідкий)	0,005	25
Brij L4 (рідкий)	0,008	25
Pluronic L35 (рідкий)	0,000	25
Pluronic L43 (рідкий)	0,000	25
Pluronic L64 (рідкий)	0,000	25
Mirj S8 (напівтвердий)	0,010	42
Brij S10 (твердий)	0,003	42
Brij O10 (напівтвердий)	0,007	45
Pluronic 103 (напівтвердий)	0,002	45
Pluronic P85 (напівтвердий)	0,002	50
Pluronic P105 (напівтвердий)	0,002	50
Tween 61 (напівтвердий)	0,019	45
Tween 40 (рідкий)	0,007	25
Mirj S40 (твердий)	0,005	50
Brij S20 (твердий)	0,008	50
Mirj S100 (напівтвердий)	0,009	50
Tween 65 (рідкий)	0,007	45
Brij O20 (напівтвердий)	0,006	45
Brij S721 (твердий)	0,004	45
Brij L23 (твердий)	0,004	45
Brij C2 (напівтвердий)	0,004	45
Solutol HS15 (напівтвердий)	0,007	35
Speziol TPGS (напівтвердий)	0,002	45
Pluronic F108 (твердий)	0,006	70
Gelucire 44/14 (напівтвердий)	0.004	45

У Таблиці 22a та 22b перелічені стислі візуальні описи зовнішнього вигляду розчину у резервуарі наприкінці перевірки розчинення для вибраних для цього зразків твердих капсул з рідким вмістом.

Таблиця 22a

Результати візуального зовнішнього вигляду після перевірки розчинення (I)

Візуальний зовнішній вигляд під час перевірки на розчинення						
Зразок	Масляниста рідина, що плаває на поверхні	Прозора емульсія	Дно резервуару	Непрозора емульсія	Частинки у суспензії	Прозорий розчин
D001 L/038	x					
D001 L/039			x			
D001 L/040		x				
D001 L/041		x				
D001 L/042	x					
D001 L/043		x				
D001 L/044		x				
D001 L/045		x				
D001 L/046		x				
D001 L/047		x				
D001 L/048		x				
D001 L/049		x				
D001 L/050				x	x	
D001 L/051		x				
D001 L/052		x				

Таблиця 22b

Результати візуального зовнішнього вигляду після перевірки розчинення (II)

Візуальний зовнішній вигляд під час перевірки на розчинення						
Зразок	Масляниста рідина, що плаває на поверхні	Прозора емульсія	Дно резервуару	Непрозора емульсія	Частинки у суспензії	Прозорий розчин
D001 L/053	x			x		
D001 L/054		x				
D001 L/055						x
D001 L/056	x					

D001 L/070	x					
D001 L/071	x					
D001 L/072	x					
D001 L/073	x					
D001 L/075						x
D001 L/076						x
D001 L/080						x
D001 L/081						x
D001 L/082						x

Висновки (DL001L/001-092):

На основі вищенаведених результатів можна зробити наступні висновки:

- 5 - Aerosil® та Gelucire® 44/14 можна розглядати в якості прийнятних підсилювачів в'язкості для олій з низькою в'язкістю для отримання фізично стійкого засобу для доставки суспензії гідрохлориду бендамустину. Додавання препарату Aerosil до деяких олій приводить до появи тиксотропних носіїв, тоді як розчинення Gelucire 44/14 у рідких оліях веде до змінення фізичного стану на напівтвердий або твердий у залежності від його концентрації у препаратах. Кількість доданого до суспензії агента, що підвищує в'язкість повинна бути скоригованою в залежності від
- 10 початкової в'язкості носія.
 - У зразках D001L/051, 052, 089 та 092 спостерігали сильну крихкість капсул, що була, ймовірно, спричинена високою гігроскопічністю застосованого носія.
 - Велика кількість домішок у зразку D001L/052, що була виявлена через 3 місяці стійкого стану, ймовірно, спричинена несумісністю з гідрохлоридом бендамустину.
 - 15 - Седиментація гідрохлориду бендамустину, здається, впливає більш на однорідність вмісту зразка, ніж на розчинення капсул.
 - Було виявлено слабке розчинення капсул зразків D001L/054 (Таблиця 12), D001L/075 та 076 у аналітичних розчинниках; фактично, після однієї години дії ультразвуку все ще спостерігалася наявність великого нерозчиненого залишку, що пояснює низьке значення
 - 20 аналізу та могло бути спричинено високою в'язкістю Cremophor® A6 та його високою температурою плавлення.
 - Домішки зразків на основі зістареного Labrafil® M1944 CS та Pluronic® L44 (D001L/074 та D001L/079), Softigen® 701 (D001L/077) та носіїв зі змінним вологовмістом (D001L/075, 076, 080 та 081) знаходилися у прийнятних межах в нульовий момент часу. Після трьох місяців стабільності при 40(С, тільки домішки зразка D001L/076, як було виявлено, знаходилися за
 - 25 межами: неочікувано, ці дані свідчать про те, що підвищення вологовмісту носія може бути корисним для стійкості бендамустину. Це був, вірогідно, аномальний результат, тому що дані досліджень стійкості, що проводили для підтримки першого етапу клінічних досліджень показали, що поглинання води носієм (у цьому разі, Cremophor® RH 40), як і слід було
 - 30 очікувати, негативно впливає на стійкість бендамустину.
 - При порівнянні поведінки розчинення зразків на основі носіїв з низькою в'язкістю та препаратом Aerosil® в якості підсилювача в'язкості (зразки D001L/035-D001L/049 та D001L/052) з відповідними зразками без Aerosil® (зразки D001L/057-D001L/068 та D001L/078), виявилось, що Aerosil® впливає на час розчинення гідрохлориду бендамустину. Незважаючи на швидке
 - 35 розчинення бендамустину у носії з низькою в'язкістю та без підсилювача в'язкості, в'язкість носіїв змінили для запобігання седиментації бендамустину при зберіганні. Цілком імовірно, що в довгостроковій перспективі, профіль розчинення бендамустину у LFHC, у вигляді "ущільненого" осаду, може в остаточному підсумку змінитися до такої міри, що LFHC більше не буде відповідати вимогам специфікації лікарського продукту (необхідне значення: NLT 80 % через 30
 - 40 хв.). Таким чином, видалення модифікатора в'язкості, а також підвищення профілю розчинення

та можливість застосування різних альтернативних носіїв при отриманні лікарського продукту, можливо приведе до появи комерційно нежиттєздатних LFHC.

- Відповідно повідомленим результатам стійкості від домішок та розчинення, Cremophor® EL, Pluronic® L44 NF INH та Cremophor® RH40 можна вважати найбільш прийнятними носіями для комерційно життєздатних препаратів LFHC. Однак, Cremophor® EL виявив несумісність з оболонкою капсули (збільшення крихкості) та Pluronic® L44 був у рідкому стані при кімнатній температурі; Cremophor® RH 40 не збільшив крихкості оболонки желатинової капсули та при кімнатній температурі він є напівтвердим засобом доставки, отже не вимагає ніяких модифікацій в'язкості, тому що седиментація гідрохлориду бендамустину у цій системі з високою в'язкістю є маловірогідною. Незважаючи на високу в'язкість цього носія, профіль розчинення LFHC є значно вищим, ніж необхідне значення у 80 %. Ці аспекти можуть бути визначальними для додаткового відбору серед трьох кандидатів-носіїв.

- Розчинність гідрохлориду бендамустину у вибраному носії є дуже слабкою: біля 1 % гідрохлориду бендамустину було відновлено у пересичений розчин гідрохлориду бендамустину у рідкому або напівтвердому олійному носії.

- Візуальний зовнішній вигляд протягом розчинення висвітлив різну поведінку носія у середовищі розчинення: він змінювався від прозорого розчину, що був характерним для подібних поверхнево-активних речовин з високим значенням HLB (як-то Cremophor® 25), до суспензії з маслянистою рідиною, що плавала на поверхні, характерною для подібних матричних речовин з сильними ліпофільними властивостями (як-то Labrafac® PG). Більшість капсул, що містять Aerosil® призводили до утворення прозорої емульсії з водою, вірогідно, завдяки дії підсилювача в'язкості.

- Висновки (9DL001/093-120):

Було отримано 27 додаткових LFHC зразків, яких запакували у алюмінієві блістери та розмістили строком до трьох місяців в умови навколишнього середовища для прискорених досліджень на стійкість.

У той час, як значення аналізу та однорідності вмісту значення строго залежали від здатності суспензій до оброблення за допомогою обладнання для їх виробництва та заповнення, профіль розчинення та забруднення може бути розглянуто у вигляді властивостей, що притаманні та, отже, більш важливі у кінцевій оцінці прийнятності застосованих наповнювачів (Таблиця 9.b) в якості носія для гідрохлориду бендамустину.

Отримані після періоду стабільності при температурі у 40 °C та відносній вологості у 75 % результати були дуже різними. Ця мінливість, ймовірно, може бути пов'язаною з фізико-хімічними властивостями різних носіїв: низьке розчинення капсул зразків, що були отримані з напівтвердими або твердими носіями могло виникнути через імовірну дійсно низьку розчинність засобу доставки у середовищі або через виникнення несумісності носія з желатином а також через підвищену температуру плавлення. Само собою зрозуміло, що для більшості отриманих зразків є необхідним додатковий етап обробки (30 хв. при 200 об/хв.), тому що після 30" спостерігали недостатнє вивільнення API. Тим не менш, деякі препарати, що містили напівтверді або тверді носії (наприклад, зразки No. D001L/107, 111, 112, 115 та 116) показали низький рівень розчинення також після кінцевої точки.

Ймовірно, що фізико - хімічні характеристики твердих та напівтвердих носіїв, що містили деякі капсули зразків змінювалися у вищевказаних умовах зберігання: у той час, як на кінцевому етапі отримання зразків для оцінки аналізу після капсул зразків D001L/094, 095, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 111, 112, 115 та 116 у флаконі залишається нерозчинний залишок, що можна пояснити низьким вмістом компонента, зразки D001L/102, 103, 104, 112 показали більш високий вміст компонента.

Профілі забруднення показали загальне збільшення рівня невідомих забруднень у порівнянні з нульовим моментом часу. Більш того, зразки D001L/ 097, 099, 100 показали високі рівні HP1, ймовірно, завдяки підвищенню вологості впродовж періоду стійкості у часі. У деяких зразків (наприклад, D001L/093, 094, 095, 097, 098, 099, 100, 101, 103, 104, 106, 109, 110, 111 та 113) могли виникнути можливі хімічні несумісності високого рівня для BM1EE димеру та головного невідомого забруднення.

Тим не менш, як згадано вище, аналітичні методології, що були застосовані для визначення аналізу, однорідності вмісту та профілю забруднення отриманих зразків спочатку розробили та оптимізували для капсул препаратів, що містили Cremophor® RH40 у якості носія.

Для всіх зразків, вологовміст після 3 місяців при 40 °C та 75 % RH зростав відносно результатів, отриманих в нульовий момент часу. Якщо припустити, що алюмінієві блістери є найбільш прийнятним пакуванням проти проникнення вологості, то, ймовірно, міг відбуватися перерозподіл вологості між оболонкою та вмістом капсул. Для зразків D001L/093-D001L/ 104,

D001L/106-D001L/112 та D001L/115-D001L/119, цей аспект також можна пояснити високою гігроскопічністю відповідного носія.

Капсули, наповнені лише одним гідрохлоридом бендамустину не показали змінень профілю забруднення та розчинення порівняно з нульовим моментом часу.

5 Як і очікувалося, гідрохлорид бендамустину є слабозрозчинним у кожному вибраному носії, ймовірно, завдяки своїй гідрофільності.

Погані результати розчинення для більшості зразків демонструють те, що більшість перевірених наповнювачів є неприйнятними у якості засобів доставки для гідрохлориду бендамустину у препаратах у вигляді твердих капсул, заповнених рідиною, які є стійкими та демонструють швидке розчинення.

10 Тести на дезінтеграцію для препаратів у вигляді капсул, заповнених рідиною Прикладів 1, 2 та 3 проводили у 1000.0 мл буферного розчину з pH=1.0±0.05, з застосуванням обладнання А для дезінтеграції при 37.0 °C ± 0.5 °C. Результати перелічені у Таблицях 23а, 23b та 23с.

Приклад 6

15 Тести на розчинення для препаратів у вигляді капсул, заповнених рідиною Прикладів 1, 2 та 3 проводили у штучному розчині шлункової кислоти з pH 1.5 (див. Ph Eur: 2.9.3: Dissolution test for solid dosage forms in Recommended Dissolution Media).

20 Зразки для тестів на розчинення перевіряли за допомогою ВЕРХ-аналізу (колонка: Zorbax Bonus-RP, 5 мкм; температура термостату колонки: 30 °C; температура автодозатору: 5 °C; детектор: 254 нм). Штучну шлункову рідину (pH 1.5) отримали шляхом розміщення 250.0 мл 0.2M хлориду калію у 1000 мл мірну колбу з наступним додаванням 207.0 мл 0.2 М хлоридної кислоти та наступним розведенням розчину до 1000 мл водою Milli-Q. pH вимірювали та коригували, у разі необхідності, 2N хлоридною кислотою або 2N гідроксидом калію до значення 1.5±0.05.

25 Перевірку розчинення проводили відповідно до Розділу 2.9.3. Європейської Фармакопеї 6.0, з застосуванням обладнання 2 (лопатевого пристрою). Швидкість лопатевого обертання сягала 50 об/хв, температура дорівнювала 37°C ± 0.5 °C, кількість середовища розчинення - 500 мл.

Результати Прикладів 1, 2 та 3 для твердих капсул, заповнених рідиною наведені у Таблицях 23а, 23b та 23с:

Таблиця 23а

Тверді капсули, заповнені рідиною Прикладу 1

Температура 40 °C 75 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:23	03:30
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		10.4
- - 20'		35.1
- - 30'		51.1
-		
Температура 30 °C 65 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:23	03:26
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		7.0
- - 20'		24.0
- - 30'		54.6
-		
Температура 25 °C 60 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:23	03:33
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		37.4
- - 20'		52.4
- - 30'		71.6
-		

Продовження таблиці 23а

Температура 5 °C		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:23	03:23
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
-- 10'		57.0
-- 20'		76.7
-- 30'		83.1
-		

Таблиця 23b

Тверді капсули, заповнені рідиною Прикладу 2

Температура 40 °C 75 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:52	02:58
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
-- 10'		65.2
-- 20'		88.7
-- 30'		102.0
-		
Температура 30 °C 65 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:52	03:09
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
-- 10'		48.1
-- 20'		80.9
-- 30'		93.7
-		
Температура 25 °C 60 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:52	02:53
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
-- 10'		54.5
-- 20'		80.7
-- 30'		94.4
-		
Температура 5 °C		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяців
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:52	02:56
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
-- 10'		57.9
-- 20'		90.0
-- 30'		98.0
-		

Таблиця 23с

Тверді капсули, заповнені рідиною Прикладу 3

Температура 40 °C 75 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:59	03:36
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		
- - 20'		28.5
- - 30'		49.1
-		62.9
Температура 30 °C 65 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:59	03:34
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		
- - 20'		17.5
- - 30'		35.2
-		58.1
Температура 25 °C 60 % RH		
Перевірка	Час	
	T=0 місяці	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:59	03:27
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		
- - 20'		25.9
- - 30'		44.2
-		62.1
Температура 5 °C		
Перевірка	Час	
	T=0 місяців	T=3 місяці
дезінтеграція (хв.:сек.)	03:59	03:18
розчинення (%) pH 1.5	не перевіряли	
- - 10'		
- - 20'		15.9
- - 30'		31.1
-		46.6

Як видно з вищенаведених Таблиць 23а, 23b та 23с, тільки препарат у вигляді твердої капсули, заповненої рідиною Прикладу 2 відповідно до винаходу показав бажаний профіль швидкого розчинення бендамустину у 500 мл штучного шлункового соку, що дорівнював

5

Приклад 7

Тверді капсули, заповнені рідиною Прикладу 2, що містили 50 мг бендамустину, перорально ввели собакам породи бігль у порівнянні з капсулами Референсного прикладу 1 з метою визначення біодоступності однієї дози (тобто, 50 мг) бендамустину (AUC та C_{max}) та визначення рівня мінливості у біодоступності цих препаратів у вигляді капсул: (тобто, % CV від AUC та C_{max}). Також до цього тесту було включено додатковий препарат (препарат X), але про це не надано жодної детальної інформації, тому що він знаходиться поза межами заявленого

10

винаходу. Загалом у дослідженнях приймали участь 16 піддослідних тварин. Головний план досліджень мав вигляд “ перехресного дизайну ”, по 8 тварин у кожній групі.

Період 1 (разова доза капсули, одна доба):

Група	Лікування	Композиція	Доза # (мг)	Кількість тварин (стать)
1	бендамустин	референсна капсула	50	4 чол. + 4 жін.
2	бендамустин	референсна капсула	50	4 чол. + 4 жін.

5

Період вимивання (стадія у перехресних дослідженнях, протягом якої відмінюють прийом одного препарату перед призначенням іншого) сягав один тиждень.

Період 2 (1 тиждень після періоду 1, разова доза кожного з наступних препаратів, 8 доба):

Група	Лікування	Композиція	Доза # (мг)	Кількість тварин (стать)
1	бендамустин	препарат Прикладу 2	50	4 чол. + 4 жін.
2	бендамустин	препарат X	50	4 чол. + 4 жін.

10

Середні профілі концентрації у плазмі у залежності від часу для препарату у вигляді капсул Референсного прикладу 1 та для препарату у вигляді капсул з рідким вмістом Прикладу 2 наведені у Фіг. 1.

Приклад 8

15

Відкриті, рандомізовані, перехресні дослідження з двома періодами проводили для оцінки абсолютної біодоступності бендамустину у препараті (Приклад 2) для перорального застосування у пацієнтів, хворих на рак. Крім оцінки фармакокінетичних характеристик бендамустину у плазмі після перорального та внутрішньовенного застосування, додатково метою була оцінка безпечності та переносимості бендамустину після внутрішньовенного та, особливо, перорального застосування препарату Прикладу 2.

20

В цілому, для першої фази відкритих, рандомізованих, перехресних досліджень з двома періодами для оцінки біодоступності бендамустину після перорального застосування препарату гідрохлориду бендамустину у вигляді капсул, заповнених рідиною, було заплановано дослідити 12 пацієнтів, але взагалі зареєструвалися та отримали лікування бендамустином 14 пацієнтів, що страждали від множинної мієломи, хронічного лімфолейкозу В- клітинного типу або від розвиненої повільнотекучої не-ходжкінської лімфоми. Пацієнтам дозволили попередньо приймати бендамустин внутрішньовенним шляхом, але вони повинні були отримати останній цикл внутрішньовенного прийому принаймні за тиждень перед першим застосуванням досліджуваного препарату. Після підписання інформованої згоди та після періоду скринінгу (2 – 21 днів), прийнятих для досліджень пацієнтів позначили специфічними для кожного дослідницького центру номерами. Потім пацієнтів випадковим чином розподілили для отримання у першу добу одного з наступного, після чого у восьму добу вони приймали інше з наступного:

25

- однократна пероральна доза у 110.2 мг (2 × 55.1 мг) гідрохлориду бендамустину.

35

- однократна внутрішньовенна доза у 100 мг гідрохлориду бендамустину.

Бендамустин для досліджень був наданий: а) у вигляді капсул LFHC препарату (рідкий вміст та тверда оболонка капсули) для перорального застосування та б) у вигляді розчину для внутрішньовенного застосування після відновлення порошку для отримання розчину для ін'єкцій. LFHC - препарат (на одну капсулу) отримали з 55.1 мг гідрохлориду бендамустину, 1.2 мг метилпарабену, 0.12 мг поліпарабену, 0.12 мг бутильованого гідрокситолуолу, 10.9 мг етанолу та 532.56 мг Cremophor® RH40. Флакон з порошком концентрату для отримання розчину є німецьким продуктом під торгівельною маркою Ribomustine®, що містить на один флакон 100 мг гідрохлориду бендамустину та манітол у якості наповнювача. Перед застосуванням, цей продукт відновили у воді для ін'єкцій до кінцевої концентрації у 2.5 мг/мл гідрохлориду бендамустину та додатково розвели з 0.9 % NaCl до обсягу у близько 500 мл у відповідності з інструкціями виробника. Пацієнтів допустили до центру досліджень протягом 2 періодів: у 1-2 день досліджень (період 1) та у 7-9 день досліджень (період 2). Взагалі, для отримання лікування випадковим чином було розподілено 12 пацієнтів. Шість з них отримали лікування однократною пероральною дозою у 110.2 мг (2 × 55.1 мг) гідрохлориду бендамустину (перша доба), після чого отримали однократну внутрішньовенну дозу у 100 мг гідрохлориду бендамустину (восьма доба), а шість інших пацієнтів отримали лікування у зворотньому

50

порядку. Пацієнти пройшли період вимивання у принаймні сім днів між лікуваннями.

Бендамустин метабілізується шляхом гідролізу до активних метаболітів моногідроксибендамустину (HP1) та дигідроксибендамустину (HP2) та за допомогою цитохрому е Р450 (СYP 1A2) до активних метаболітів γ-гідроксибендамустину (M3) та N-десметилбендамустину (M4).

Після перорального та внутрішньовенного застосування бендамустину, у плазмі визначили концентрації бендамустину, а також його активних метаболітів (M3 та M4) та отримали зразки сечі на 1 та на 8 добу. Потім пацієнти повернулися до центру досліджень для завершального візиту через 7-14 днів після завершення другого періоду лікування або після дострокового припинення/відмови та були обчислені фармакокінетичні параметри бендамустину та його метаболітів. У дослідженнях не планувалося та не було проведено жодного проміжного аналізу.

Були отримані наступні результати:

З 23 пацієнтів, відібраних для дослідження, 14 випадковим чином розподілили для лікування та вони отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу. Ця група охоплювала 6 пацієнтів, що приймали ліки спочатку перорально, а потім внутрішньовенно та 8 пацієнтів, що приймали ліки спочатку внутрішньовенно, а потім перорально. З цих 14 пацієнтів:

- одного виключили з досліджень у зв'язку з порушенням протоколу (супутньою терапією) та він отримав тільки пероральні ліки, без внутрішньовенного введення;

- одного виключили з аналізу перорально введених ліків у зв'язку з блювотою та ці дані не можуть вважатися оцінкою на біодоступність;

- одного виключили з аналізу внутрішньовенно введених ліків через несприятливі події. Ці пацієнти отримали ліки тільки пероральним чином, без внутрішньовенного введення.

10 (71 %) з 14 пацієнтів були чоловічої статі та всі були білими. Віковий діапазон пацієнтів був у межах 54 – 82 років, в середньому, приблизно 70 років. 7 пацієнтів мали множинну мієлому, 4 мали м'яку не-ходжкінську лімфому та 3 мали хронічний лімфолейкоз. Фармакокінетичні параметри бендамустину (базові), M3 та M4 наведені у Таблиця 24, 25 та 26, відповідно. На основі статистичного аналізу, абсолютна біодоступність (співвідношення біодоступності, досягнутої після перорального введення до досягнутої після внутрішньовенного введення AUC_{inf}) бендамустину сягала 66 %

(середнє геометричне; 90 % CI: 55 %, 78 %). C_{max} після перорального застосування дорівнювала 42 % від C_{max} після внутрішньовенного застосування (90 % CI: 32 %, 54 %).

Таблиця 24

Фармакокінетичні параметри для бендамустину у плазмі

Лікування	Статистика	t_{max} (год.)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг·год./мл)	AUC_{inf} (нг·год./мл)
гідрохлорид бендамустину 110.2 мг перорально	n	12	12	12	12
	середнє	0.946	3173†	3893	3901
	SD	0.4833	1767	1929	1930
		$t_{1/2}$ (год.)	CL/F (л/год.)	V_z/F (л)	F (%)
	n	12	12	12	11
	середнє	0.461	31.7	20.2	69.0†
	SD	0.107	14.5	7.9	17.9
	Статистика	t_{max} (год.)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг·год./мл)	AUC_{inf} (нг·год./мл)
гідрохлорид бендамустину 100 мг внутрішньовенно	n	11	11	11	11
	середнє	0.524	5900‡	4785	4793
	SD	0.119	1823	1689	1691
		$t_{1/2}$ (год.)	CL (л/год.)	V_z (л)	V_{ss} (л)
	n	11	11	11	10
	середнє	0.504	21.2	14.7	10.3
	SD	0.143	7.4	4.1	3.2

† Середнє арифметичне. Середнє геометричне дорівнювало 66 % (90 % CI: 55 %, 78 %).

‡ C_{max} після перорального введення дорівнював 42 % від C_{max} після внутрішньовенного

введення (90 % CI: 32 %, 54 %). C_{\max} - максимальна концентрація; AUC – площа під кривою "концентрація – час"; CL – коефіцієнт очищення (кліренс); V_z – обсяг розподілу; V_{ss} - обсяг розподілу в квазістаціонарному стані; F - біодоступність; SD – стандартне відхилення; $t_{1/2}$ - час напіввиведення;

- 5 Всі пацієнти отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали відповідні дані концентрації у плазмі, прийнятні для отримання принаймні одного фармакокінетичного параметра за виключенням одного пацієнта, фармакокінетичні дані якого вважалися не вартими довіри через небажане явище блювоти (змінена серія фармакокінетичного аналізу).

Таблиця 25

Фармакокінетичні параметри для М3 у плазмі

Лікування	Статистика	t_{\max} (год.)	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг·год./мл)	AUC_{inf} (нг·год./мл)	$t_{1/2}$ (год.)
гідрохлорид бендамустину 110.2 мг перорально	n	11	11	11	11	11
	середнє	1.27	243	367	369	0.643
	SD	0.45	149	194	194	0.285
гідрохлорид бендамустину 100 мг внутрішньо венно	n	11	11	11	11	11
	середнє	0.823	344	370	372	0.727
	SD	0.221	193	178	179	0.426

10

Всі пацієнти отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали відповідні дані концентрації у плазмі, прийнятні для отримання принаймні одного фармакокінетичного параметра за виключенням одного пацієнта, фармакокінетичні дані якого вважалися не вартими довіри через небажане явище блювоти (змінена серія фармакокінетичного аналізу).

15

Таблиця 26

Фармакокінетичні параметри для М4 у плазмі

Лікування	Статистика	t_{\max} (год.)	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг·год./мл)	AUC_{inf} (нг·год./мл)	$t_{1/2}$ (год.)
гідрохлорид бендамустину 110.2 мг перорально	n	11	11	11	11	11
	середнє	1.325	26.9	42.8	44.4	0.515
	SD	0.449	19.9	29.6	29.6	0.134
гідрохлорид бендамустину 100 мг внутрішньо венно	n	11	11	11	11	11
	середнє	0.935	33.6	40.8	42.5	0.543
	SD	0.198	20.0	22.9	22.6	0.097

20

Всі пацієнти отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали відповідні дані концентрації у плазмі, прийнятні для отримання принаймні одного фармакокінетичного параметра за виключенням одного пацієнта, фармакокінетичні дані якого вважалися не вартими довіри через небажане явище блювоти (змінена серія фармакокінетичного аналізу).

25

Після перорального застосування, бендамустин абсорбувався з t_{\max} приблизно 0.95 год., з окремими значеннями у діапазоні між 15 хв та 1.8 год. Середній CL після внутрішньовенного застосування дорівнював 21.2 л/год. Середній $t_{1/2}$ сягав приблизно 30 хв., як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування. Середні V_z та V_{ss} після внутрішньовенного застосування дорівнювали 14.7 л та 10.3 л відповідно.

Концентрація М3 та М4 у плазмі була значно нижчою, ніж бендамустину. Середня AUC_{inf} бендамустину була у 10.6 та у 88 раз вищою, ніж, відповідно, М3 та М4 після перорального застосування.

30

На відміну до бендамустину, значення AUC_{inf} М3 та М4 для перорального та внутрішньовенного застосування були подібними. На основі статистичного аналізу, AUC_{inf} М3 після перорального застосування дорівнював 86 % від AUC_{inf} після внутрішньовенного

застосування (90 % CI: 76 %, 98 %). Для М4 цей показник сягав 88 % (90 % CI: 77 %, 102 %).

Фармакокінетичні параметри у сечі для бендамустину, М3 та М4 наведені, відповідно, у Таблицях 27, 28 та 29. Відсоток дози, що виводилася з сечею в незміненому вигляді залишався низьким (2.6 % та 2.1 % для перорально та внутрішньовенно введеного бендамустину, відповідно).

5

Таблиця 27

Фармакокінетичні параметри для бендамустину у сечі

Лікування	Статистика	Ae _{last} (мг)	%Ae _{last} (%)	Ae _{inf} (мг)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (л/год.)
гідрохлорид бендамустину 110.2 мг перорально	n	11	11	11	11	11
	середнє	2.66	2.66	2.64	2.64	0.788
	SD, CV%	1.64, 62	1.64, 62	1.63, 62	1.63, 62	0.573, 73
	мін - макс	0.40-5.9	0.40-5.9	0.40-5.8	0.40-5.8	0.18-2.0
	середнє	2.23	2.23	2.23	2.23	0.782
гідрохлорид бендамустину 100 мг внутрішньовенно	n	11	11	11	11	11
	середнє	1.88	2.07	1.874	2.07	0.385
	SD, CV%	2.29, 122	2.52, 122	2.28, 122	2.52, 122	0.414, 108
	мін - макс	0.24-8.0	0.27-8.8	0.24-8.0	0.27-8.8	0.06-1.4
	середнє	1.12	1.23	1.11	1.22	0.202

Всі пацієнти отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали відповідні дані концентрації у плазмі, прийнятні для отримання принаймні одного фармакокінетичного параметра за виключенням одного пацієнта, фармакокінетичні дані якого вважалися не вартими довіри через небажане явище блювоти (змінена серія фармакокінетичного аналізу).

10

Таблиця 28

Фармакокінетичні параметри для М3 у сечі

Лікування	Статистика	Ae _{last} (мг)	%Ae _{last} (%)	Ae _{inf} (мг)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (л/год.)
гідрохлорид бендамустину 110.2 мг перорально	n	10	10	10	10	10
	середнє	0.635	0.61	0.636	0.611	2.14
	SD, CV%	0.409, 64	0.393, 64	0.407, 64	0.391, 64	2.08, 97
	мін - макс	0.13-1.7	0.12-1.6	0.13-1.6	0.13-1.5	0.45-7.4
	середнє	0.576	0.553	0.558	0.537	1.49
гідрохлорид бендамустину 100 мг внутрішньовенно	n	11	11	11	11	11
	середнє	0.433	0.457	0.435	0.459	1.29
	SD, CV%	0.435, 100	0.459, 100	0.441, 101	0.466, 101	1.44, 112
	мін - макс	0.017-1.5	0.018-1.6	0.017-1.6	0.018-1.6	0.082-5.2
	середнє	0.334	0.353	0.336	0.354	0.856

Таблиця 29

Фармакокінетичні параметри для М4 у сечі

Лікування	Статистика	Ae _{last} (мг)	%Ae _{last} (%)	Ae _{inf} (мг)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (л/год.)
гідрохлорид бендамустину 110.2 мг перорально	n	10	10	10	10	10
	середнє	0.109	0.113	0.105	0.109	2.83
	SD, CV%	0.058, 54	0.060, 54	0.052, 50	0.054, 50	1.96, 69
	мін - макс	0.019-0.21	0.019-0.21	0.033-0.21	0.034-0.22	0.78-7.1
	середнє	0.1	0.104	0.1	0.104	2.24
гідрохлорид бендамустину 100 мг внутрішньовенно	n	11	11	11	11	11
	середнє	0.075	0.086	0.071	0.081	1.74
	SD, CV%	0.067, 89	0.077, 89	0.057, 81	0.066, 81	1.44, 83
	мін - макс	0.0025-0.18	0.0028-0.21	0.0034-0.15	0.0039 – 0.17	0.18-5.3
	середнє	0.038	0.043	0.039	0.045	1.66

Всі пацієнти отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали відповідні дані концентрації у плазмі, прийнятні для отримання принаймні одного фармакокінетичного

15

параметра за виключенням одного пацієнта, фармакокінетичні дані якого вважалися не вартими довіри через небажане явище блювоти (змінена серія фармакокінетичного аналізу).

Результати дослідження безпечності:

Як пероральне, так і внутрішньовенне застосування бендамустину були безпечними та добре переносилися пацієнтами. Загальним чином, 6 пацієнтів (43 %) мали небажані явища, що виникли протягом лікування з пероральним введенням та 3 пацієнта (25 %) мали небажані явища, що виникли протягом лікування з внутрішньовенним введенням. Чотири пацієнта (29 %), що отримали лікування з пероральним введенням та жоден пацієнт, що отримав лікування з внутрішньовенним введенням мали принаймні одне небажане явище, пов'язане з досліджуванним препаратом, що було розглянуто дослідниками та полягало для одного з пацієнтів у головній болі, для одного з пацієнтів у головній болі разом зі втомою, для одного з пацієнтів у нудоті та для одного з пацієнтів у блюванні. Ці небажані явища були віднесені до першого ступеню тяжкості, за виключенням блювання, що віднесли до другого ступеню тяжкості.

Більшість побічних проявів мали перший або другий ступінь тяжкості. Один з пацієнтів, що отримали лікування з пероральним введенням зазнав збільшення сироваткового креатиніну, гіпокаліємію та гостру ниркову недостатність (третя ступінь тяжкості) та тромбоцитопенію (четверта ступінь тяжкості), всі ці явища розглянуті дослідниками та були пов'язані з множинною мієломою пацієнта, а не з дослідженням ліків. Збільшення сироваткового креатиніну та гостра ниркова недостатність є тяжкими хворобливими явищами, що ведуть до передчасного припинення участі пацієнта у дослідженнях. Протягом досліджень випадків смерті пацієнтів не відбувалося. Жодних клінічно значущих тенденцій середніх змінень від початкового рівня або різких змінень для будь-яких гематологічних та біохімічних параметрів, аналізу сечі та показників життєво важливих функцій не спостерігалось. Декілька пацієнтів мали аномальні гематологічні або біохімічні дані, що були відмічені, як небажані явища, проте, жодне з них не вважалося дослідниками пов'язаним з дослідженнями ліків.

Середні змінення частоти серцевих скорочень від початкового рівня незначними та схожими між групами лікування. Через вік та історію хвороби пацієнтів у цих дослідженнях, більшість з них протягом скринінгу та/або впродовж досліджень отримала принаймні один результат електрокардіограми, класифікований, як "аномальний, але не клінічно значущий". У одного пацієнта у групі з внутрішньовенним /пероральним введенням протягом скринінгу та внутрішньовенного та перорального введення спостерігали аномальну, клінічно значущу миготливу аритмію, неспецифічну депресію сегменту ST та відхилення електричної осі серця (ЕОС) вліво.

Висновки:

- Абсолютна біодоступність бендамустину після однократного перорального введення з застосуванням капсул дорівнювала 66 % (середнє геометричне; 90 % CI: 55 %, 78 %).

- Середні значення CL, Vz та Vss бендамустину після внутрішньовенного застосування дорівнювали 21.2 л/год., 14.7 л. та 10.3 л., відповідно.

- Бендамустин швидко всмоктувався після перорального введення (серединна tmax дорівнювала приблизно 0.95 год.). Середній t1/2 сягав приблизно 30 хв. Близько 2.6 % дози після перорального застосування виділялася з сечею в незміненому вигляді, у той час, як 0.6 % виділялася у вигляді M3 та 0.1 % - у вигляді M4. Концентрація M3 та M4 дорівнювала приблизно 9 % та 1 %, відповідно, від аналогічної концентрації бендамустину після перорального застосування.

На основі повідомлених небажаних явищ, клінічних лабораторних обстежень, життєво важливих ознак, медичних оглядів та електрокардіограм було показано, що разові дози пероральної (110.2 мг) та внутрішньовенної (100 мг) форм застосування бендамустину були безпечні та добре переносилися у цієї популяції, що складалася, переважним чином, з пацієнтів літнього віку з млявою не-ходжкінської лімфою, множинною мієломою або хронічним лімфолейкозом В-клітинного типу.

Промислове застосування.

Композиції відповідно до заявленого винаходу показують багато переваг. Їх можна легко застосовувати пацієнтами без допомоги контролюючого медичного персоналу. Тому візити до лікарні, на які витрачається час, можуть стати непотрібними, тим самим збільшуючи дотримання пацієнтом режиму терапії. Додатково є перевага у тому, що лікарняний персонал менш контактує з цитотоксичним матеріалом, тим самим зменшуючи професійні ризики. Також є менше небезпеки для навколишнього середовища, тому що можна відмовитися від флаконів, що містять цитотоксичні сполуки.

Лікарську форму можна вживати при ковтанні, що означає, що пацієнтові не потрібно буде

чекати, доки буде досягнуто розчинення активного інгредієнта. Крім того, ковтання ліків є кращим способом їх прийому для уникнення будь-якого контакту активного інгредієнта з слизовою оболонкою порожнини рота. Додатково, завдяки добрій стійкості лікарської форми її можна легко зберігати при кімнатній температурі та без потреби у будь-яких особливих умовах зберігання.

При застосуванні лікарської форми відповідно до заявленого винаходу може бути досягнуто значне зниження обсягу лікарської форми. Зменшений розмір є бажаним з точки зору зручності виробництва, застосування та дотримання пацієнтом режиму терапії.

Фармацевтичні композиції показали високий рівень розчинення *in vitro*, що повинно зменшити деградацію бендамустину *in vivo*. Отже, композиції винаходу можуть показувати покращені профілі біодоступності бендамустину *in vivo* у порівнянні з попередніми препаратами для перорального застосування.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для перорального введення, що містить бендамустин або його фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль або сольват як активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний наповнювач, який є фармацевтично прийнятною неіонною гідрофільною поверхнево-активною речовиною, що вибрана з групи, що складається з пропіленгліколю дикаприлокапрату (Labrafac®), пропіленгліколю монолаурату (Lauroglycol® 90), лінолеойлу макрогліцеридів (Labrafil® M2125), олеойлу макрогліцеридів (Labrafil® M 1944 CS), дітиленгліколевого монобутилового ефіру, дітиленгліколевого моноетилового ефіру (Transcutol®), пропіленгліколю каприлату (Capryol® PGMC), дітиленгліколевого моноетилового ефіру, полісорбату 20 (Tween® 20), макрогліцерилкокоату (Glycerox® HE), поллоксамеру 105 (Pluronic® L35), поллоксамеру 184 (Pluronic® L64, полісорбату 40 (Tween® 40), макрогліцеролу 15 гідроксистеарату (Solutol® HS) та макрогліцеролу 23 лаурил ефіру (Brij® L23).

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є гідрохлорид бендамустину.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить 10-1000 мг, переважно 25-600 мг, більш переважно 50-200 мг та найбільш переважно близько 100 мг активного інгредієнта.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що додатково містить колоїдний діоксид кремнію.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що додатково містить лауроїлмакрогліцериди (Gelucire® 44/14).

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що знаходиться у твердій желатиновій капсулі.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона демонструє розчинення принаймні 80 % бендамустину після 60 хв., як виміряно з допомогою лопатевого пристрою зі швидкістю обертання 50 об/хв. протягом 30 хв. та з наступною швидкістю обертання 200 об/хв. протягом додаткових 30 хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1,5.

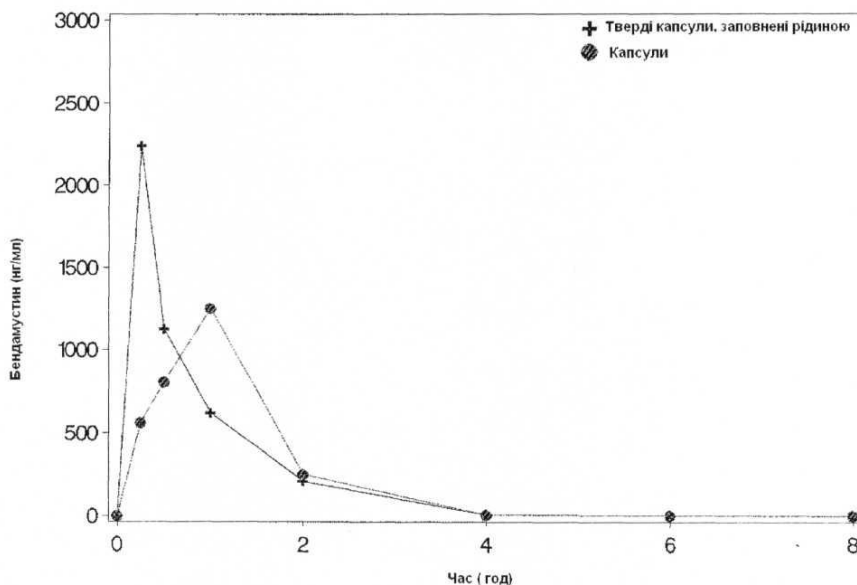
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що вона демонструє профіль розчинення принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється після 20 хв., 70 % після 40 хв. та 80 % після 60 хв., як виміряно за допомогою лопатевого пристрою при 50 об/хв. відповідно до Європейської Фармакопеї у 500 мл середовища розчинення при pH 1,5.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що розчинення бендамустину дорівнює принаймні 80 % після 30 хв. та переважно профіль розчинення дорівнює принаймні 60 % бендамустину, що розчиняється після 10 хв., 70 % після 20 хв. та 80 % після 30 хв.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують для лікування медичного стану, вибраного від хронічного лімфолейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, гострого мієлолейкозу, хвороби Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, множинної мієломи, раку молочної залози, раку яєчників та дрібноклітинного та недрібноклітинного раку легень.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її застосовують у комбінації з принаймні одним додатковим активним агентом, де вказаний додатковий активний агент застосовують перед, одночасно або після застосування фармацевтичної композиції та він є вибраним з групи, що охоплює специфічне до CD20 антитіло, антрациклінову похідну, алкалоїд барвінку або платинову похідну.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що антитілом, специфічним до CD20, є ритуксимаб; антрацикліновою похідною є доксорубіцин або даунорубіцин; алкалоїдом барвінку є вінкрисин та похідною платини є цисплатин або карбоплатин.
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-12 для застосування у комбінації з
- 5 принаймні одним кортикостероїдом, де вказані кортикостероїди застосовують перед, одночасно або після застосування фармацевтичної композиції.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд є преднізоном або преднізолоном.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601