



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61053 (13) C2

(51) 7 A61K38/24,47/26,9/08, A61P15/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СТАБІЛЬНА РІДКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ФОРМА ЇЇ ДОСТАВКИ

1

2

(21) 97105098
(22) 21 03 1995
(24) 17 11 2003
(86) PCT/EP95/01055, 21 03 1995
(31) PCT/EP95/01055
(32) 21 03 1995
(33) EP
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.
(72) Самарітани Фабріціо, ІТ, Натале Патріція, ІТ
(73) АППЛАЙД РЕЗЬОСІСТЕМЗ АРС ХОЛДІНГ НВ, NL
(56) WO 89/04177 A 18 05 1989,
EP 0448146 A 25 09 1991,
WO 93/11788 A 24 07 1993,
EP 0597101 A 18 05 1994
(57) 1 Стабільна рідка фармацевтична композиція гонадотропіну, що містить рекомбінантний людський хоріонічний гонадотропін (hCG), стабілізуючу кількість маніту та буферний розчин
2 Стабільна рідка фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що зазначеним буферним розчином є забуферений водний розчин
3 Фармацевтична композиція за п 2, яка відрізняється тим, що вказаний буферний розчин виби-

рають з групи, що включає ацетатний, сукцинатний і фосфатний буфер
4 Фармацевтична композиція за п 3, яка відрізняється тим, що вказаним буфером є фосфатний буфер
5 Фармацевтична композиція за будь-яким з пп 2 - 4, яка відрізняється тим, що рН буферного розчину становить 7,00
6 Фармацевтична композиція за будь-яким з пп 2 - 5, яка відрізняється тим, що вказаним буферним розчином є 0,01 М буферний розчин
7 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що містить від 1000 до 40000 од/мл hCG і від 10 до 180 мг/літр маніту в 0,01 М фосфатному буфері при рН=7,00
8 Спосіб одержання рідкої фармацевтичної композиції за п 1, який передбачає розведення основного об'єму розчину hCG в буферному розчині, що містить наповнювачі
9 Форма для доставки рідкої фармацевтичної композиції за п 1, яка відрізняється тим, що являє собою герметично закритий контейнер, який містить вказану композицію в стерильних умовах

Цей винахід відноситься до рідких фармацевтичних композицій, що містять гонадотропін. Більш конкретно, цей винахід відноситься до рідких препаратів людського хоріонічного гонадотропіну (hCG), стабілізованого багатоатомним спиртом або нередукуючим цукром.

Звісно, що високоочищені білки легко деградують навіть при контакті з атмосферними агентами. Ця властивість ще наявна у білків, що продукуються за допомогою техніки рекомбінантних ДНК.

Такі білки звичайно стабілізують сахарами, такими, як лактоза, або маннітом, або білками чи амінокислотами, такими, як альбумін і гліцин.

Стабілізовані препарати гонадотропінів для ін'єкцій виготовляють способом, який у всіх випадках включає стадію ліофілізації з одержанням сухого порошку, причому одержані таким спосо-

бом стабілізовані композиції можуть зберігатися протягом довгого періоду часу, навіть при зберіганні їх в умовах кімнатної температури.

В WO 93/11788 описані ліофілізовані фармацевтичні композиції, що містять гонадотропін, стабілізовані сахарозою, взятою окремо чи в комбінації з іншими стабілізуючими агентами. В цій патентній заявці, дякуючи проведенню дослідженням, було показано, що стабільність ліофілізованих композицій, забезпечена сахарозою, вища за стабільність, що забезпечена лактозою або маннітом.

Однак, до теперішнього часу не було описано будь-яких рідких стабілізованих композицій гонадотропінів. Отже, було б бажано одержати такі рідкі композиції, які були б вже готові для ін'єкцій, що дозволило б уникнути стадії розведення ліофілізованого порошку, і тим самим полегшити

(13) C2

(11) 61053

(19) UA

використання цих композицій

Авторами цієї заявки було виявлено, що такі рідкі стабілізовані композиції можуть бути одержані

Головною метою цього винаходу є одержання рідкої фармацевтичної композиції, що містить hCG, стабілізованої багатоатомним спиртом або передуючим цукром. Багатоатомним спиртом, якому надається перевага, є манніт, а передуючим цукром, якому надається перевага, є сахароза. При цьому, стабілізатором рідкої композиції, якому надається найбільша перевага, є манніт

Розчином, якому надається перевага, є забуферений водний розчин, при цьому, у відповідності з даним винаходом, буфер вибирають з групи, що включає фосфатний, ацетатний або сукцинатний буфер. Буфером, якому надається перевага, є фосфат, а рН переважно складає 7,00

hCG є переважно рекомбінантним, і може бути одержаний, наприклад, шляхом експресії у клітинах CHO (яєчника китайського хом'ячка), трансформованих відповідною ДНК з використанням техніки, описаної в Європейському патенті 160699

Іншою метою даного винаходу є розробка способу одержання вищевказаної рідкої фармацевтичної композиції, який передбачає розведення основного об'єму розчину hCG в буферному розчині, що містить наповнювачі

Ще одною метою цього винаходу є одержання форми подання вказаної рідкої фармацевтичної композиції, де ця композиція знаходиться в стерильних умовах в герметично закритому контейнері, що придатний для її зберігання перед використанням

В Таблиці 3 наводиться процент рек-hCG - мономерного піку, визначеного за допомогою аналізу HPS EC. Одержані результати показали, що розчини з рН 6,0 і 8,0 є менш стабільними, ніж розчини з рН 7,0, однак, при використанні різних буферів, помітної різниці в стабільності розчинів не помічалося

Вплив іонної сили оцінювали з використанням 5000МЕ/мл-розчинів рек-hCG, одержаних в фосфатному і сукцинатному буферах (0,01М, рН 7,0), доведених за допомогою NaCl до значень осмоляльності 150, 300 і 400мОсм. Склад композицій вказаний в таблиці 2. Зразки зберігали при 4°, 25°, 40° і 50°C, і тестували на стабільність рек-hCG за допомогою аналізу HPS EC. Результати аналізу, представлені в таблиці 4, показали, що збільшення іонної сили негативно впливає на стабільність рек-hCG

Вплив діелектричної константи оцінювали з використанням 5000МЕ/мл-розчинів рек-hCG, одержаних у фосфатному і сукцинатному буферах (0,01М, рН 7,0), що містять 5, 10 і 15% пропіленгліколю. Склад композицій зазначений в таблиці 2. Зразки зберігали при 4°, 25°, 40° і 50°C, і тестували на стабільність рек-hCG за допомогою аналізу HPS EC. Результати аналізу, представлені в таблиці 4, показали, що збільшення процентного вмісту пропіленгліколю негативно впливає на стабільність рек-hCG

З метою оптимізації стабільності композицій, що містять hCG, в даному винаході була проведена серія попередніх експериментів з використанням різних буферів при різних значеннях рН, іонної сили, діелектричної константи і концентрації рек-hCG

Для оцінки впливу рН і буфера на стабільність композиції були одержані 0,01М розчини фосфатних, сукцинатних або ацетатних буферів з використанням води для ін'єкцій. рН доводили до 6,0, 7,0 і 8,0 шляхом додання 1М NaOH. Потім до буферних систем додавали основний об'єм розчину рек hCG, в результаті чого одержували розчини з концентрацією 5000МЕ/мл. Одержані розчини фільтрували і виливали у 3-мілілітрові скляні ємності. Склад одержаних таким чином композицій наводиться в таблиці 1. При цьому були проведені дослідження прискореної стабільності вищевказаних композицій для того, щоб стабільність цих композицій при їх зберіганні в контейнерах при кімнатній температурі можна було передбачити шляхом екстраполяції даних, одержаних при більш високих температурах. В цьому випадку зразки зберігали при 40°C і 50°C, і стабільність рек-hCG контролювали шляхом визначення їх чистоти за допомогою аналізу HPS EC у відповідності з наступними стандартними умовами

Фаза А	0,1М фосфат рН 6,7+0,1М Na ₂ SO ₄
Ізократні умови	100% фаза А
Колонка	TSK G 2000 SWXL
Швидкість потоку	0,5мл/хвил
УФ-детектор	214нм
Об'єм введення	20мкл (концентрація 10000МЕ) 40мкл (концентрація 5000МЕ)

Для оцінки впливу концентрації рек-hCG, стабільність розчинів при 50°C у фосфатному буфері (0,01М, рН 7,0), що містять відповідно 2500, 5000, 7500 і 10000МЕ/мл рек-hCG, досліджували протягом 2 тижнів за допомогою HPS EC. Результати, наведені в таблиці 5, показали, що більш концентровані розчини мають більш високу стабільність

Для порівняння впливу різних стабілізаторів і/або наповнювачів на стабільність рек-hCG, було одержано, як перша стадія, шість рідких композицій у фосфатному буфері (0,01М, рН 7,0), що містять 10000МЕ/мл рек-hCG. При цьому, як стабілізатори/наповнювачі використовували сахарозу, гліцин, глюкозу, манніт, лактозу і NaCl. Склад композицій зазначений в таблиці 6. Зразки композицій, які тестували на стабільність, зберігали при 4°, 25°, 40° і 50°C, і аналізували за допомогою аналізу Bioassay і HPS EC. Далі, виходячи з результатів, одержаних в наведених першій стадії, були одержані чотири партії з двох відібраних рідких композицій з використанням сахарози і манніта як стабілізаторів. Склад таких композицій зазначений в таблиці 7

Біоаналіз Bioassay здійснювали у відповідності з описом в монографії Європейської фармакопеї

Дані по стабільності, одержані за допомогою HPS EC, наведені в таблиці 8, а величини біологічної активності наведені в таблиці 9. При цьому були одержані такі результати

1 біологічна активність композицій, що містять глюкозу і лактозу, помітно зменшувалась після 1-тижневого зберігання при 50°C. Крім того, мономерний пік був також нижчий за мономерний пік, виміряний для інших композицій.

2 в присутності гліцину і NaCl спостерігалось більш явне зниження біологічної активності і чистоти, ніж для композицій, що містять сахарозу і манніт. В цьому разі, також, зниження процента рек-*hCG* - мономерного піка обумовлене не утворенням агрегатів, а збільшенням кількості вільних субодиниць.

В таблицях 10 і 11 наведені дані чистоти, визначеної за допомогою HPLC для концентрацій 5000 і 10000 ME відповідно. Ці дані свідчать про те, що, навіть після 3-тижневого зберігання при 50°C, чистота композиції, що містить манніт, була вища, ніж чистота композиції, що вміщує сахарозу. У таблицях 12 і 13 наведені дані чистоти для асубодиної, визначені за допомогою обернено-фазової ВЕЖХ після 1-тижневого зберігання при 50°C композицій, що містять сахарозу і манніт. Ці дані підтверджують, що композиція, яка містить манніт, є більш стабільною, ніж композиція, що містить сахарозу.

Аналіз за допомогою обернено-фазової хроматографії (ВЕЖХ) здійснювали при таких стандартних умовах:

Фаза А	1мл TFA в 1л бідистильованої води		
Фаза В	0,79мл TFA в 1л ацетонітрилу		
Градiєнтні умови	час	A%	B%
	0	85	15
	25хвил	60	40
	21хвил	20	80
	22хвил	85	15
Колонка	25см,	AquaPore RP300	
Температура колонки	40°C		
Швидкість потоку	1мл/хвил		
УФ-детектор	214нм		
Об'єм введення	10мкл		

В таблицях 14 і 15 наведені результати аналізу на біологічну активність. Після 24-тижневого зберігання при 4°C і 25°C помітного зниження біологічної активності в композиції, що містить манніт, не помічалося.

У відповідності з даним винаходом, рідка фармацевтична композиція містить від 1000 до 40000 ME/мл, найприйнятніше 10000 ME/мл *hCG*, та від 10 до 180 мг/л, переважно 54,6 мг/л манніту в 0,01M буферному розчині.

Приклади одержання фармацевтичного препарату.

Матеріали: 85% фосфорна кислота RPE ACS (Carlo Erba), Манніт DAB, Ph Eur BP, FU, USP, FCC, E421 (Merck), NaOH 1M (Merck), вода для

ін'єкцій

Вихідний контейнер для одержання емностей з препаратом складався з 3-мілілітрових скляних флаконів (DIN 2R) (з боросилікатного скла типу 1), гумових прокладок (Pharmagummi W1816 V50), алюмінієвих кілець, і кришок, що замикаються (Pharma Metal GmbH).

Одержання розчину рек-*hCG*, що містить манніт.

В воду для ін'єкцій (600мл) додавали фосфорну кислоту (0,98г). Якщо необхідно, pH доводили до 7,0 шляхом додавання 1M NaOH. Потім в розчин фосфорної кислоти додавали манніт (54,6г), і pH знову контролювали, після чого, якщо це було необхідно, pH доводили до 7,0±0,2 шляхом додавання 1M NaOH або фосфорної кислоти, розведеної у відношенні 1:5. Після цього до розчину наповнювача додавали основний об'єм рек-*hCG* (10ME або 20ME, якщо необхідно було одержати кінцеву концентрацію 5000 або 10000 ME, відповідно), і pH знову контролювали, після чого, якщо це було необхідно, pH доводили до 7,0±0,2 шляхом додавання 1M NaOH або фосфорної кислоти, розведеної у відношенні 1:5.

Після цього розчин доводили до об'єму 1 лтр шляхом додавання води для ін'єкцій. Одержаний розчин фільтрували крізь 0,22 мкм-фільтр Millipak 20 під тиском не вище 1,5 атм при ламінарному потоці, збираючи цей розчин у колбу і злегка помішуючи протягом приблизно 1 хвилини.

Потім флакони наповнювали 0,5мл розчину рек-*hCG*.

Таблиця 1

Склад розчинів рек-*hCG*
Ефект pH/буфера

Ацетатно-буферний розчин	Кількість, мл
Основний об'єм рек- <i>hCG</i>	5000ME
Крижана оцтова кислота	0,6мг
1M NaOH	дост кіпк до pH=6,0, 7,0, 8,0
Сукцинатно-буферний розчин	
Основний об'єм рек- <i>hCG</i>	5000ME
Янтарна кислота	1,18мг
1M NaOH	дост кіпк до pH=6,0, 7,0, 8,0
Фосфатно-буферний розчин	
Основний об'єм рек- <i>hCG</i>	5000ME
85%-на фосфорна кислота	0,98мг
1M NaOH	дост кіпк до pH=6,0, 7,0, 8,0

Об'єм заповнення 1мл

Таблиця 2

Склад розчинів рек-*hCG*
іонна сила/діелектрична стала

Партія	рек- <i>hCG</i>	NaCl	Пропіленгліколь	Фосф буфер 0,01M pH 7,0	Сукц буфер 0,01M pH 7,0
Fos/7,0/PG 5	5000МЕ/мл	-	50мг/мл	дост кльк до 1мл	-
Fos/7,0/PG 10	5000МЕ/мл	-	100мг/мл	дост кльк до 1мл	-
Fos/7,0/PG 15	5000МЕ/мл	-	150мг/мл	дост кльк до 1мл	-
Suc/7,0/PG 5	5000МЕ/мл	-	50мг/мл	-	дост кльк до 1мл
Suc/7,0/PG 10	5000МЕ/мл	-	100мг/мл	-	дост кльк до 1мл
Suc/7,0/PG 15	5000МЕ/мл	-	150мг/мл	-	дост кльк до 1мл
Fos/7,0/150	5000МЕ/мл	4,4мг/мл	-	дост кльк до 1мл	-
Fos/7,0/300	5000МЕ/мл	8,8мг/мл	-	дост кльк до 1мл	-
Fos/7,0/400	5000МЕ/мл	11,7мг/мл	-	дост кльк до 1мл	-
Suc/7,0/150	5000МЕ/мл	4,4мг/мл	-	-	дост кльк до 1мл
Suc/7,0/300	5000МЕ/мл	8,8мг/мл	-	-	дост кльк до 1мл
Suc/7,0/400	5000МЕ/мл	11,7мг/мл	-	-	дост кльк до 1мл

Об'єм заповнення 1мл
FQS = Фосфатний буфер
SUC = Сукцинатний буфер
7,0 = pH 7,0
PG 5= 5% пропіленгліколь
PG 10= 10% пропіленгліколь
PG 15= 15% пропіленгліколь
150, 300, 400 осмоляльність

Таблиця 3

Чистота рек-*hCG* (%)
Дані HPS EC

Ефект буфера/pH

Партія			50°C		40°C	
	T=0	1W	3W	5W	3W	5W
ACE/6	100	95,85	92,70	84,99	97,51	94,10
ACE/7	100	96,62	93,26	88,02	97,27	94,05
ACE/8	100	96,51	92,70	87,10	97,45	95,12
SUC/6	100	94,56	91,28	82,11	96,92	93,11
SUC/7	100	95,78	94,20	88,05	96,91	93,99
SUC/8	100	95,36	90,12	83,00	97,61	94,02
FOS/6	100	94,10	90,76	81,00	97,50	93,00
FOS/7	100	96,09	93,12	86,93	96,72	93,74
FOS/8	100	94,21	82,52	74,96	96,77	93,55

W = тиждень
ACE = ацетатний буфер
SUG = сукцинатний буфер
FOS = фосфатний буфер
6/7/8 = pH 6,0, 7,0, 8,0

Таблиця 4

Чистота рек-*hCG* (%)
Дані HPS EC

іонна сила/діелектрична стала

Партія	50°C				40°C		25°C	4°C
	T=0	1W	2W	4W	3W	6W	6W	4W
Fos/7,0/PG 5	100	91,9	85,7	80,8	96,5	94,3	100	100
Fos/7,0/PG 10	100	91,9	81,0	77,7	93,9	93,9	100	100

Партія	T=0	50°C			40°C		25°C	4°C
		1W	2W	4W	3W	6W	6W	4W
Fos/7,0/PG 15	100	89,2	79,3	76,2	94,4	93,8	100	100
Suc/7,0/PG 5	100	90,6	84,3	-	91,7	-	-	-
Suc/7,0/PG 10	100	88,9	81,4	-	94,1	-	-	-
Suc/7,0/PG 15	100	89,3	79,9	-	93,5	-	-	-
Fos/7,0/150	100	88,5	79,2	72,2	93,0	93,0	100	100
Fos/7,0/300	100	80,5	75,0	67,9	93,4	92,1	100	100
Fos/7,0/400	100	81,5	74,8	67,4	94,6	93,8	100	100
Suc/7,0/150	100	83,1	87,4	-	94,3	-	-	-
Suc/7,0/300	100	82,4	76,7	-	93,9	-	-	-
Suc/7,0/400	100	81,8	74,6	-	93,5	-	-	-

- = не тестували

FOS = Фосфатний буфер

SUC = Сукцинатний буфер

7,0 = pH 7,0

PG 5 = 5% пропіленгліколь

PG 10 = 10% пропіленгліколь

PG 15 = 15% пропіленгліколь

150, 300, 400 осомоляльність

W = тиждень

Таблиця 5

Чистота рек- α CG (%)
Дані HPLC

Ефект концентрації

Партія	T=0	50°C	
		1W	2W
Fos/2500	100	87,3	84,0
Fos/5000	100	90,8	89,1
Fos/7500	100	92,9	89,8
Fos/10000	100	92,5	90,9

FOS/2500 2500МЕ/мл рек- α CG

FOS/5000 5000МЕ/мл рек- α CG

FOS/7500 7500МЕ/мл рек- α CG

FOS/10000 10000МЕ/мл рек- α CG

Таблиця 6

Рідкі композиції
Композиція у флаконі

Компоненти/ партія	r-hCG/SAC	r-hCG/MAN	r-hCG/GLY	r-hCG/GLU	r-hCG/LAT	r-hCG/NaCl
рек- α CG МЕ/мл	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
Сахароза мг/мл	102,6	-	-	-	-	-
Манніт мг/мл	-	54,6	-	-	-	-
Гліцин мг/мл	-	-	22,52	-	-	-
Глюкоза мг/мл	-	-	-	54,6	-	-
Лактоза мг/мл	-	-	-	-	102,6	-
NaCl мг/мл	-	-	-	-	-	9,0

Буфер H_3PO_4 0,01M, pH 7,0

Об'єм заповнення 0,5мл

Таблиця 7

Рідкі композиції
Композиція у флаконі

Компонент	Одиниця	r-hCG/5000/SO1	r-hCG/10000/SO1
рек-hCG	МЕ/мл	10,000	20,000
Сахароза	мг/мл	102,6	102,6
О фосфорна кислота	мг/мл	0,98	0,98
Гідроксид натрію		дост кільк до 1мл	дост кільк до 1мл
Компонент	Одиниця	r-hCG/5000/MO1	r-hCG/10000/MO1
рек-hCG	МЕ/мл	10,000	20,000
Манніт	мг/мл	54,6	54,6
О фосфорна кислота	мг/мл	0,98	0,98
Гідроксид натрію		дост кільк до 1мл	дост кільк до 1мл

Об'єм заповнення 0,5мл

Таблиця 8

Порівняння з різними наповнювачами HPS EC - дані стабільності чистота (%)

Партія	T=0	50°C			40°C				25°C				4°C	
		1W	2W	6W	2W	4W	6W	11W	1W	6W	8W	11W	8W	12W
FOS/SAC	100	94,1	90,3	83,0	98,0	95,5	96,1	94,8	100	100	100	100	100	100
FOS/GLY	100	94,2	90,4	81,5	97,5	96,3	95,5	95,5	100	100	100	100	100	100
FOS/GLU	100	85,0	74,9	N T	88,0	N T	N T	N T	N T	N T	N T	N T	N T	N T
FOS/MAN	100	94,0	91,7	83,5	97,9	97,1	95,8	95,4	N T	100	100	100	100	100
FOS/LAT	100	88,3	71,6	N T	89,0	N T	N T	N T	N T	N T	N T	N T	N T	N T
FOS/NaCl	100	89,7	85,6	71,7	97,2	95,2	94,2	94,1	N T	100	100	98,5	100	100

W = тиждень
Об'єм заповнення 0,5мл
FOS = Phosphate buffer
SAC = сахароза
GLY = гліцин
GLU = глюкоза
MAN = манніт
LAT = лактоза
- = не тестували

Таблиця 9

Порівняння з різними наповнювачами
Дані біоаналізу (МЕ/мл)

Партія	T=0	50°C			40°C			25°C			4°C	
		1W	2W	7W	2W	4W	7W	10W	8W	11W	8W	12W
FOS/SAC	9473	7854	8245*	N V	8098	10368	9126	8269	8809*	11222	9588	8489
FOS/GLY	7850*	5642	4913	-	6421	8112	6780	6635*	-	7159	-	6821*
FOS/GLU	8370	N V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FOS/MAN	9498	7031	7224	6321*	10605	13216	9374*	6904	7285	7941	10079	8762
FOS/LAT	7976	N V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FOS/NaCl	8486	8394	6433	-	9262	10576	-	7578	9151*	9353*	8504	8377

W = тиждень
Об'єм заповнення 0,5мл
FOS = Phosphate buffer
SAC = сахароза
GLY = гліцин
GLU = глюкоза
MAN = манніт
LAT = лактоза
- = не тестували
* = дійсний один аналіз
N V = аналіз не дійсний

Таблиця 10

Рідка композиція конц 5000МЕ/ємність
HPS EC - дані стабільності чистота (%)

Складання композиції

Партія	50°C			
	T=0	1W	3W	3W
HCG/5000/S01	100	90,0	86,3	97,2
HCG/5000/M01	100	89,5	88,3	97,6

W = тиждень
S01 = Сахароза
M01 = Манніт

Таблиця 11

Рідка композиція конц 10000МЕ/ємність
HPS EC - дані стабільності чистота (%)

Складання композиції

Партія	50°C			
	T=0	1W	3W	3W
HCG/10000/S01	100	91,8	88,9	97,9
HCG/10000/M01	100	93,4	92,1	97,2

W = тиждень
S01 = Сахароза
M01 = Манніт

Таблиця 12

Рідкі композиції
Чистота α -субодиниці, визначена за допомогою ОФ-ВЕЖХ

Партія	50°C	
	T=0	1W
HCG/5000/S01 α (%)	100	90,2
HCG/5000/M01 α (%)	100	94,7

W = тиждень
S01 = Сахароза
M01 = Манніт

Таблиця 13

Рідкі композиції
Чистота α -субодиниці, визначена за допомогою ОФ-ВЕЖХ

Партія	50°C	
	T=0	1W
HCG/10000/S01 α (%)	100	92,4
HCG/10000/M01 α (%)	100	95,1

W = тиждень
S01 = Сахароза
M01 = Манніт

Таблиця 14

Рідкі композиції
Дані біоаналізу (МЕ/мл)

Партія	50°C				
	T=0	1W	3W	4W	5W
HCG/5000/S01	09194 (7484-11298)	6427 (47700-8660)	6757 (5454-8371)	-	NV
HCG/5000/M01	8548 (6376-11459)	9249 (7495-11414)	6977 (5649-8618)	6207 (4767-8082)	3219* (1436-5150)
Партія	40°C				
	4W	6W	10W	13W	
HCG/5000/S01	8682* (6082-12393)	10102 (7733-13195)	8192 (6276-10692)	-	
HCG/5000/M01	10203 (7813-13325)	7959 (6118-10356)	-	7309 (5932-9005)	
Партія	25°C				
	T=0	5W	13W	24W	
HCG/5000/S01	9194 (7484-11298)	-	-	-	
HCG/5000/M01	8548 (6376-11459)	6660* (3855-10118)	8969 (7007-11479)	8232* (5787-11712)	
Партія	4°C				
	5W	13W	24W		
HCG/5000/S01	7555 (5904-9667)				
HCG/5000/M01	8869* (5968-12826)	10330 (8167-13065)	9799(7714-12447)		

W = тиждень
S01 = Сахароза
M01 = Манніт
* = дійсний один аналіз
N V = аналіз не дійсний

Таблиця 15

Рідкі композиції 10000МЕ/ємність
Дані біоаналізу (МЕ/мл)

Партія			50°C		
	T=0	1W	2W	4W	
HCG/10000/S01	20273 (15170-27091)	15531 (11842-20368)	14971 (11307-19824)	-	
HCG/10000/M01	18919 (14150-25295)	15880 (12605-20006)	13495 (9994-18222)	14855 (11579-19058)	
Партія	40°C				
	4W	6W	13W		
HCG/10000/S01	22201 (16648-29607)	14977 (12075-18576)	-		
HCG/10000/M01	19508 (14201-26797)	14680 (11328-19022)	14606 (11580-18423)		
Партія	25°C				
	T=0	5W	10W	13W	24W
HCG/10000/S01	20273(15170-27091)	-	17812* (11809-26112)		
HCG/10000/M01	18919(14150-25295)	17890 (14487-22122)	15494 (12638-18996)	16419 (12890-20915)	18991 (15311-23556)
Партія	4°C				
	5W	13W	24W		
HCG/10000/S01	21616 (17586-26555)	-	-		
HCG/10000/M01	20666 (17380-24558)	17096 (13503-21646)	19553 (14494-26377)		
W = тиждень					
S01 = Сахароза					
M01 = Манніт					
* = дійсний один аналіз					
N V = аналіз не дійсний					