

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 274**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2012** **E 12193209 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2732811**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una composición liofilizada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2016

73 Titular/es:

**ONCOTEC PHARMA PRODUKTION GMBH
(100.0%)
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau, DE**

72 Inventor/es:

**SCHMIDT, SVEN;
RICHTER, CHRISTIN;
BECK, MATTHIAS;
GEWERT, JAN-ARNE y
HANS, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 564 274 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de una composición liofilizada.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición liofilizada que contiene bendamustina o una sal de la misma, que conduce a productos fácil y rápidamente reconstituibles en particular dentro de poco tiempo.

10 Bendamustina es un agente quimioterapéutico antitumoral del grupo constituido por los agentes alquilantes. Se distingue en particular por su óptimo perfil de efectos secundarios. Se utiliza en forma de soluciones acuosas de inyección o infusión. Sin embargo, las soluciones acuosas de este tipo presentan un periodo de conservación no muy largo, puesto que bendamustina y sus sales son sensibles a la hidrólisis. Por este motivo, bendamustina se prepara regularmente en forma liofilizada, reconstituyéndose dicho liofilizado directamente antes de ser administrado con un disolvente estéril, con el fin de obtener una solución de inyección o infusión.

15 Sin embargo, los procedimientos conocidos para la preparación de composiciones de bendamustina liofilizadas y los productos preparados a partir de las mismas adolecen de una serie de inconvenientes.

20 El documento WO 2006/076620 describe liofilizados de bendamustina y procedimientos de liofilización para su preparación. Sin embargo, los liofilizados descritos necesitan un periodo comprendido entre 3 y 5 minutos para su reconstitución completa. Además, en las investigaciones de varios procedimientos se ha detectado el problema de expulsión de polvo durante el secado principal. Se intenta solucionar este problema utilizando un secado principal lento y en etapas. De acuerdo con esto, se describe un procedimiento de liofilización que utiliza un secado principal en varias etapas a temperaturas de -20 °C, -15 °C y -12 °C y tarda en total unos 89 horas. Sin embargo, una
25 duración del procedimiento tan larga es muy desventajosa en particular por razones económicas.

Además, del documento WO 2011/103150, se conoce un procedimiento para la preparación de liofilizados de bendamustina. Como parte del procedimiento, se lleva a cabo un secado en dos etapas a 25 °C y 30 °C, respectivamente, en el que la duración del procedimiento total es de más de 60 horas. Sin embargo, además de esto, en los liofilizados es absolutamente necesario un contenido de ciclodextrina para garantizar la estabilidad deseada y una reconstitución rápida para dar las soluciones de inyección.

30 Por tanto, los procedimientos conocidos del estado de la técnica resultan muy largos. Sin embargo, tiempos de proceso largos son muy desfavorables especialmente en la fabricación a escala industrial. Además, los liofilizados obtenidos por medio de los procedimientos conocidos requieren mucho tiempo para su reconstitución completa o necesitan sustancias auxiliares especiales tales como ciclodextrina para asegurar una disolución rápida.

35 Según la invención, deben evitarse dichos problemas. El objetivo de la presente invención es en particular proporcionar un procedimiento para la preparación de composiciones liofilizadas que contienen bendamustina o una sal de la misma que se distinga por una duración reducida y que conduzca a composiciones que puedan reconstituirse para dar soluciones dentro de poco tiempo.

40 Dicho objetivo se alcanza por medio del procedimiento según las reivindicaciones 1 a 15. La invención se refiere también a la composición liofilizada según la reivindicación 16.

45 El procedimiento según la invención para la preparación de una composición liofilizada que contiene bendamustina o una sal de la misma está caracterizado por que

50 (a) se liofiliza una solución que contiene bendamustina o una sal de la misma a una primera temperatura de congelación,

(b) opcionalmente,

55 (b1) la solución congelada se recuece a una temperatura comprendida entre -25 y -10 °C y

(b2) se liofiliza a una segunda temperatura de congelación que es inferior a la temperatura en (b1) y

60 (c) la solución liofilizada obtenida tras la etapa (a) o (b) se seca a una primera temperatura de secado comprendida entre -5 y +5 °C durante un periodo de por lo menos 10 horas para preparar una composición liofilizada.

65 En la etapa (a), se utiliza una solución que contiene bendamustina o una sal de la misma. Preferentemente, se utiliza el hidrocloreto de bendamustina. La bendamustina o una sal de la misma está presente en la solución en particular en una concentración comprendida entre 5,65 y 5,70 mg/ml y preferentemente entre 5,67 y 5,69 mg/ml.

Preferentemente, la solución contiene por lo menos un disolvente orgánico. El disolvente orgánico es en particular

un alcohol, preferentemente etanol, propanol o terc.-butanol y de forma particularmente preferida etanol. El contenido de alcohol en la solución está comprendida preferentemente entre un 1,5 y un 2,5% en volumen y de forma particularmente preferida entre un 1,8 y un 2,0% en volumen.

- 5 Normalmente, la solución contiene también agua. El contenido de agua de la solución está comprendido en particular entre un 96,5 y un 97,5% en volumen y de forma particularmente preferida entre un 97,0 y un 97,2% en volumen.

- 10 Además, se prefiere que la solución contenga por lo menos un monosacárido, oligosacárido o alcohol de azúcar, preferentemente sucrosa, dextrosa, maltosa, lactosa, sorbitol, manitol o dextrano, y de forma particularmente preferida manitol. Dichas sustancias pueden denominarse como sustancias de soporte, que pueden ejercer un efecto favorable sobre el proceso de liofilización con relación a la estabilidad mecánica de la composición liofilizada. Se supone que dicho efecto positivo se realiza a través de la formación de estructuras parcialmente amorfas. Las sustancias de soporte están presentes en la solución en particular en una concentración comprendida entre 6,75 y 15 6,90 mg/ml y preferentemente entre 6,80 y 6,84 mg/ml.

- 20 Por lo general, la solución se introduce en un recipiente adecuado, por ejemplo una botella de inyección, y el recipiente se coloca en un liofilizador convencional provisto de superficies de colocación enfriables y calentables, en las que la solución se puede someter a las diferentes temperaturas del procedimiento de liofilización.

- Según la invención, a continuación, la solución se liofiliza a una primera temperatura de congelación. Se prefiere que el enfriamiento a la primera temperatura de congelación se realice a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,6 y 1,2 °C/min, preferentemente entre 0,8 y 1,0 °C/min y de forma particularmente preferida de aproximadamente 0,9 °C/min.

- 25 Además, se prefiere que la primera temperatura de congelación sea de -40 °C o menos, preferentemente que esté comprendida entre -40 °C y -55 °C, y de forma particularmente preferida entre -40 °C y -50 °C.

- 30 Además, resulta ventajoso congelar la solución a la primera temperatura de congelación durante un periodo comprendido entre 90 y 150 min, en particular entre 100 y 120 min.

- La siguiente etapa (b) es opcional. Sin embargo, se prefiere realizarla, puesto que contribuye a conseguir bajos tiempos de reconstitución del liofilizado finalmente obtenido. Se supone que esto se consigue a través de una activación de procesos de difusión y cristalización, dando lugar a un efecto favorable sobre el tamaño de poros del liofilizado.

- En la etapa (b), la solución liofilizada (b1) se recuece a una temperatura comprendida entre -25 y -10 °C y (b2) se vuelve a congelar a una segunda temperatura de congelación inferior a la temperatura en (b1).

- 40 La temperatura para el recocido utilizada en la etapa (b1) está comprendida en particular entre -20 y -13 °C y es de forma particularmente preferida es de aproximadamente -15 °C.

- Se prefiere recocer la solución congelada durante un periodo de por lo menos 3 horas, preferentemente de por lo menos 4 horas y de forma particularmente preferida de por lo menos 5 horas.

- 45 Como segunda temperatura de congelación en la etapa (b2), se selecciona en particular una temperatura de -40 °C o menos, preferentemente una temperatura comprendida entre -40 °C y -55 °C y de forma particularmente preferida entre -40°C y -50 °C.

- 50 Se prefiere someter la solución congelada a la segunda temperatura de congelación durante un periodo de por lo menos 2 horas y preferentemente de por lo menos 3 horas.

- El calentamiento de la solución congelada a la temperatura seleccionada en (b1) para el recocido se lleva a cabo preferentemente a una velocidad de calentamiento comprendida entre 0,9 y 1,5 °C/min, preferentemente entre 1,1 y 1,3 °C/min y de forma particularmente de aproximadamente 1,2 °C/min.

- El enfriamiento repetido que sigue a continuación a la segunda temperatura de congelación seleccionada en (b2) se lleva a cabo preferentemente a una velocidad de enfriamiento comprendido entre 0,9 y 1,5 °C/min, preferentemente entre 1,1 y 1,3 °C/min y de forma particularmente de aproximadamente 1,2 °C/min.

- 60 Finalmente, en la etapa (c), se seca la solución congelada obtenida tras la etapa (a) o (b) a una primera temperatura de secado comprendida entre -5 y +5 °C durante un periodo de por lo menos 10 horas para preparar una composición liofilizada.

- 65 Sorprendentemente, se ha hallado que dicho intervalo de temperaturas específico es obviamente esencial para la corta duración del procedimiento conseguida y para las propiedades muy favorables de la composición liofilizada

obtenida, es decir, del liofilizado.

Preferentemente, la primera temperatura de secado está comprendida entre -2 y +2 °C y de forma particularmente preferida la misma es de aproximadamente 0 °C.

Además, resulta ventajoso llevar a cabo el secado a la primera temperatura de secado durante un periodo de por lo menos 12, en particular de por lo menos 14, preferentemente de por lo menos 16 y de forma particularmente preferida de por lo menos 18, horas. Además, se prefiere llevar a cabo el secado durante un periodo de por lo menos 45 horas.

El calentamiento de la solución congelada a la primera temperatura de secado se lleva cabo en particular a una velocidad de calentamiento comprendida entre 0,38 y 0,46 °C/min, preferentemente entre 0,40 y 0,44 °C/min y de forma particular preferida de aproximadamente 0,42 °C/min.

Para conseguir el secado, en la etapa (c), la solución congelada se somete normalmente a una presión atmosférica reducida. Esto elimina la mayor parte del agua de la solución por sublimación, que se deposita por ejemplo en las zonas más frías del liofilizador previstas a tal fin.

Según la invención, se prefiere someter la solución congelada durante la etapa (c) a una presión reducida comprendida entre 0,2 y 0,3 mbar y en particular entre 0,26 y 0,29 mbar.

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, la composición liofilizada obtenida tras la etapa (c) se continúa a secar en la etapa (d) a una segunda temperatura de secado comprendida entre +20 °C y +40 °C, preferentemente entre +30 °C y +40 °C y de forma particularmente preferida de aproximadamente +40 °C.

Dicho secado posterior sirve en particular para la eliminación de agua ligada más fuertemente del liofilizado obtenido.

Se prefiere llevar a cabo el secado a la segunda temperatura de secado durante un periodo de por lo menos 6, preferentemente de por lo menos 8 y de forma particularmente preferida de por lo menos 12, horas. Además, se prefiere llevar a cabo el secado durante un periodo de hasta 15 horas.

El calentamiento de la composición liofilizada a la segunda temperatura de secado se lleva a cabo en particular a una velocidad de calentamiento comprendida entre 0,10 y 0,25 °C/min, preferentemente entre 0,15 y 0,20 °C/min y de forma particularmente preferida de aproximadamente 0,17 °C/min.

También durante el secado a la segunda temperatura de secado, la composición obtenida se somete normalmente a una presión atmosférica reducida. Esto aumenta la eficacia del secado. Normalmente, la presión está comprendida entre 0,03 y 0,09 mbar y en particular entre 0,04 y 0,06 mbar.

Una vez finalizado el procedimiento según la invención, por lo general, la composición liofilizada se deja llegar a temperatura ambiente y se cierran los recipientes que la contienen, tales como por ejemplo las botellas de inyección, en condiciones estériles.

El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo en liofilizadores, tales como los que se utilizan para la preparación de liofilizados para fines farmacéuticos. Disponen de superficies de colocación calentables y enfriables sobre las cuales se coloca un recipiente adecuado que contiene la solución a liofilizar. Entre los ejemplos de liofilizadores adecuados, se incluyen los sistemas de liofilización de la marca Klee (Optima Group pharma GmbH, Gladenbach) con una capacidad de superficie de colocación comprendida entre 0,5 y 1 m² y entre 14 y 15 m².

Sorprendentemente, se ha hallado que el procedimiento según la invención se distingue de los procedimientos convencionales por el hecho de una duración del procedimiento claramente más corta. Esto constituye una gran ventaja en la fabricación industrial.

El procedimiento según la invención puede completarse por ejemplo dentro de un periodo de aproximadamente 41 horas, mientras que la duración de procedimiento de los procedimientos convencionales es de más de 60 horas.

A pesar de la corta duración de procedimiento, la composición liofilizada obtenida según la invención presenta sólo un bajo contenido de humedad residual. El procedimiento según la invención permite conseguir una humedad residual de sólo aproximadamente un 0,25%. Esto conlleva una ventaja particular para la estabilidad de la composición durante su almacenaje, puesto que un alto contenido de agua residual favorecería la hidrólisis de bendamustina o de una sal de la misma y con ello la reducción del contenido de la sustancia activa así como la formación de productos de degradación no deseables.

La humedad residual de la composición obtenida según la invención es en particular menor de un 1,0%, preferentemente menor de un 0,7% y de forma particularmente preferida menor de un 0,3%.

Sorprendentemente se ha hallado también que la humedad residual conseguida en el procedimiento según la invención varía poco dentro de un lote. Al contrario, en los procedimientos convencionales se observan frecuentemente variaciones importantes en la humedad residual, lo cual puede incluso requerir un secado adicional de los productos correspondientes si el valor es inaceptablemente alto.

Aparentemente, la composición obtenida según la invención dispone también de una estructura especial y ventajosa, puesto que para su reconstitución para dar una solución es suficiente un periodo solamente muy corto en particular menor de 20 segundos. Esto aporta otra ventaja importante, puesto que permite al personal clínico preparar frescas soluciones de inyección inmediatamente antes de su administración prevista al paciente sin tener que aceptar largos tiempos de espera para su disolución completa. Igualmente, con tiempos de reconstitución tan cortos, disminuye el riesgo de que se produzcan reacciones de degradación de la sustancia activa.

Para la reconstitución de la composición, se utiliza normalmente agua para inyección.

Debido a sus características ventajosas descritas, la invención está dirigida también a una composición liofilizada que contiene bendamustina o una sal de la misma, cuya composición es obtenible por medio del procedimiento según la invención.

Dicha composición está presente en particular en forma de un recipiente que la contiene, preferentemente en forma de una botella de inyección.

A continuación, la invención se ilustrará con mayor detalle haciendo referencia a ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Composición que contiene 25 mg de bendamustina

(a) Preparación de la solución

En primer lugar, se preparó una solución pesando 2,84 g de hidrocloreuro de bendamustina en un recipiente y, después de adicionar 7,6 g de etanol, disolviendo la mezcla con agitación. En un recipiente separado, se pesaron 485,9 g de agua para inyección, y en la misma se disolvieron 3,41 g de manitol con agitación. La mezcla de bendamustina/etanol se trasladó a la solución de manitol y la mezcla resultante se agitó hasta que se hayan disueltos todos los componentes.

A continuación, 4,5 ml de dicha solución se envasaron en una botella de inyección con un volumen de 20 ml.

La solución presentaba la siguiente composición por cada botella de inyección:

25,56 mg de hidrocloreuro de bendamustina

30,69 mg de manitol

68,4 mg de etanol

4,373 g de agua para inyección

(b) Liofilización

A continuación, la solución se liofilizó realizando las siguientes etapas una tras otra en un liofilizador de la marca Klee con una capacidad de superficie de colocación de 0,6 m²:

1. Colocar la botella de inyección llenada sobre la superficie de colocación pre-enfriada a +3 °C del liofilizador
2. Enfriar a -50 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,9 °C/min
3. Mantener a -50 °C durante 1 hora
4. Calentar a -15 °C a una velocidad de calentamiento de 1,2 °C/min
5. Mantener a -15°C durante 3 horas
6. Enfriar a -50 °C a una velocidad de enfriamiento de 1,2 °C/min
7. Mantener a -50 °C durante 2 horas

8. Reducir la presión atmosférica a 0,28 mbar
9. Calentar a 0 °C a una velocidad de calentamiento de 0,42 °C/min
10. Mantener a 0 °C durante 18 horas
11. Reducir la presión atmosférica a 0,05 mbar
12. Calentar a +40 °C a una velocidad de calentamiento de 0,17 °C/min
13. Mantener a +40 °C durante 8 horas
14. Ventilar la cámara de secado del liofilizador y enfriar a temperatura ambiente
15. Cerrar la botella de inyección a un ligero vacío de 950 mbar

Las temperaturas citadas anteriormente a las que se somete la solución durante el ciclo de liofilización se refieren a la temperatura correspondiente de la superficie de colocación.

Con esto, el procedimiento entero tardó sólo aproximadamente 41 horas. Se obtuvo un liofilizado blanco en polvo. Sus propiedades esenciales se han recopilado a continuación.

(c) Propiedades esenciales

En primer lugar, se determinó el tiempo necesario para reconstituir el liofilizado obtenido (tiempo de reconstitución). A tal fin, al liofilizado se adicionaron 10 ml de agua para inyección. La mezcla se sacudió hasta obtener una solución clara. Se determinó el tiempo necesario para esto.

Además, se determinó el contenido de agua residual (humedad residual). A tal fin, en primer lugar, al liofilizado se adicionaron 5 ml de metanol seco. La suspensión obtenida se trasladó a un titulador de Mettler Toledo, y se determinó la humedad residual en % por medio de una titulación según el método Karl Fischer.

Las propiedades determinadas del liofilizado así como la duración del procedimiento de liofilización necesaria para su preparación eran las siguientes:

Parámetro	Resultado
Tiempo de reconstitución	18 segundos
Humedad residual	0,66%
Duración de procedimiento	aproximadamente 41 horas

Dichas propiedades demuestran que según la invención es posible preparar una composición liofilizada que puede reconstituirse en menos de 20 segundos y además presenta una sólo baja humedad residual a pesar de la duración de procedimiento más corta en comparación con los procedimientos convencionales. Esto permite preparar rápidamente una solución de inyección o infusión a partir de la composición según la invención, cuya baja humedad residual promueve la estabilidad de la composición según la invención frente a los procesos de degradación hidrolíticos.

Ejemplo 2 – Composición que contiene 100 mg de bendamustina

(a) Preparación de la solución

17,9 ml de la solución preparada según el ejemplo 1 se envasaron en una botella de inyección con un volumen de 50 ml. La solución presentaba la siguiente composición por cada botella de inyección:

101,67 mg de hidrocloreuro de bendamustina

122,08 mg de manitol

272,08 mg de etanol

17,395 g de agua para inyección

(b) Liofilización

A continuación, la solución se liofilizó realizando las siguientes etapas una tras otra en un liofilizador de la marca

Klee con una capacidad de superficie de colocación de 0,6 m²:

1. Colocar la botella de inyección llenada sobre la superficie de colocación pre-enfriada a +3 °C del liofilizador

2. Enfriar a -50 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,9 °C/min

3. Mantener a -50 °C durante 1 hora

4. Calentar a -15 °C a una velocidad de calentamiento de 1,2 °C/min

5. Mantener a -15°C durante 3 horas

6. Enfriar a -50 °C a una velocidad de enfriamiento de 1,2 °C/min

7. Mantener a -50 °C durante 3 horas

8. Reducir la presión atmosférica a 0,28 mbar

9. Calentar a 0 °C a una velocidad de calentamiento de 0,42 °C/min

10. Mantener a 0 °C durante 32 horas

11. Reducir la presión atmosférica a 0,05 mbar

12. Calentar a +40 °C a una velocidad de calentamiento de 0,17 °C/min

13. Mantener a +40 °C durante 4 horas

14. Ventilar la cámara de secado del liofilizador y enfriar a temperatura ambiente

15. Cerrar la botella de inyección a un ligero vacuo de 950 mbar

Con esto, el procedimiento entero tardó sólo aproximadamente 52 horas. Se obtuvo un segundo liofilizado blanco en polvo. Sus propiedades esenciales se han recopilado a continuación.

(c) Propiedades esenciales

En primer lugar, se determinó el tiempo necesario para reconstituir el liofilizado obtenido (tiempo de reconstitución). A tal fin, se procedió igual que en el ejemplo 1. Se continuó igual que en el ejemplo 1 y se determinó el contenido de agua residual (humedad residual).

Las propiedades determinadas del liofilizado así como la duración del procedimiento de liofilización necesaria para su preparación eran las siguientes:

Parámetro	Resultado
Tiempo de reconstitución	17 segundos
Humedad residual	0,25%
Duración de procedimiento	aproximadamente 52 horas

Dichas propiedades demuestran que esta composición según la invención también podía reconstituirse en menos de 20 segundos y además presentaba una humedad residual solamente baja.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una composición liofilizada que contiene bendamustina o una sal de la misma, en el que
- (a) se congela una solución que contiene bendamustina o una sal de la misma a una primera temperatura de congelación,
- (b) Opcionalmente,
- (b1) la solución liofilizada se recuece a una temperatura comprendida entre -25 y -10 °C, y
- (b2) se congela a una segunda temperatura de congelación que es inferior a la temperatura en (b1), y
- (c) la solución liofilizada obtenida tras la etapa (a) o (b), se seca a una primera temperatura de secado comprendida entre -5 y +5 °C durante un periodo de por lo menos 10 horas, con el fin de preparar una composición liofilizada.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (a), el enfriamiento a la primera temperatura de congelación se lleva a cabo a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,6 y 1,2 °C/min.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa (a), la primera temperatura de congelación es de -40 °C o menos, preferentemente está comprendida entre -40 °C y -55 °C, y de forma particularmente preferida, entre -40 °C y -50 °C.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se lleva a cabo la etapa (b).
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que en la etapa (b1), la solución congelada se recuece durante un periodo de por lo menos 3 horas, preferentemente de por lo menos 4 horas, y de forma particularmente preferida de por lo menos 5 horas.
6. Procedimiento según la reivindicación 4 o 5, en el que en la etapa (b1), el calentamiento a la temperatura de recocido se lleva a cabo a una velocidad de calentamiento comprendida entre 0,9 y 1,5 °C/min.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que en la etapa (b2), el enfriamiento a la segunda temperatura de congelación se lleva a cabo a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,9 y 1,5 °C/min.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la etapa (c), la primera temperatura de secado está comprendida entre -2 °C y +2 °C, y es preferentemente de 0 °C aproximadamente.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la etapa (c), se lleva a cabo el secado durante un periodo de por lo menos 12 horas, en particular de por lo menos 14 horas, preferentemente de por lo menos 16 horas, y de forma particularmente preferida de por lo menos 18 horas.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en la etapa (c), el calentamiento a la primera temperatura de secado se lleva a cabo a una velocidad de calentamiento comprendida entre 0,38 y 0,46 °C/min.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que
- (d) la composición liofilizada obtenida tras la etapa (c) se continúa secando a una segunda temperatura de secado comprendida entre +20 °C y +40 °C, preferentemente entre +30 °C y +40 °C, y de forma particularmente preferida de aproximadamente +40 °C.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que en la etapa (d), continúa el secado durante por lo menos 6 horas, preferentemente durante por lo menos 8 horas, y de forma particularmente preferida durante por lo menos 12 horas.
13. Procedimiento según la reivindicación 11 o 12, en el que en la etapa (d), el calentamiento a la segunda temperatura de secado se lleva a cabo a una velocidad de calentamiento comprendida entre 0,10 y 0,25 °C/min.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la solución utilizada en la etapa (a) contiene por lo menos un alcohol, preferentemente etanol, propanol o terc.-butanol, y de forma particularmente preferida etanol.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la solución utilizada en la etapa (a) contiene por lo menos un monosacárido, un oligosacárido o alcohol de azúcar, preferentemente sucrosa, dextrosa, maltosa,

lactosa, sorbitol, glicina, manitol o dextrano, y de forma particularmente preferida manitol.

16. Composición liofilizada que contiene bendamustina o una sal de la misma, en la que la composición es obtenible mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15.