



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2380/87

(51) Int.Cl.⁵ : A61K 31/675
A61K 9/08

(22) Anmeldetag: 21. 9.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1990

(45) Ausgabetag: 10. 7.1990

(56) Entgegenhaltungen:

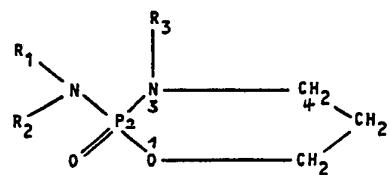
US-PS4537883
JP-ABSTRACT KOKAI NO. 57-64609

(73) Patentinhaber:

DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT
FRANKFURT AM MAIN (DE).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PHARMAZEUTISCHEN LÖSUNGEN VON OXAZAPHOSPHORINEN MIT VERBESSERTER STABILITÄT

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen wässrigen Lösungen von Oxazaphosphorinen der allgemeinen Formel (I) mit verbesserter Stabilität zur parenteralen Verabreicherung beschrieben, in welcher Formel R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Chlorethyl oder 2-Methansulfonyloxyethyl bedeuten und dabei mindestens zwei dieser Reste 2-Chlorethyl und/oder 2-Methansulfonyloxyethyl sind, wobei 10-70 % (G/V) Oxazaphosphorin(e) in 80-100 %igem (V/V) Ethanol bei 15 bis 40 °C aufgelöst werden.



B
881
390
AT

Oxazaphosphorine gehören zur Gruppe der alkylierenden Cytostatika und werden zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt.

Therapeutisch bedeutende Oxazaphosphorine, für die das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere in Frage kommt, sind zum Beispiel Cyclophosphamid und Ifosfamid. Die chemische Bezeichnung für Cyclophosphamid ist 2-[Bis-(2-chlorethyl)-amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-oxid, für Ifosfamid 2-(Chlorethylamino)-3-(2-chlorethyl)-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-oxid.

Die therapeutische Anwendung von Cyclophosphamid und Ifosfamid erfolgt gemäß dem bekannten Stand der Technik durch perorale und parenterale Zubereitungsformen. Der überwiegende Teil der parenteralen Applikation erfolgt in Form von Infusionen. Infolge der begrenzten Stabilität der Oxazaphosphorine in wässriger Lösung sind lagerfähige gebrauchsfertige Injektionslösungen nicht bekannt. Parenterale Zubereitungsformen bestehen derzeit vielmehr aus Injektionsflaschen, die unterschiedliche Wirkstoffdosen als Trockensubstanz enthalten, aus denen die Injektionslösung unmittelbar vor der Applikation hergestellt wird (US-PS 4 537 883).

Im Falle des Cyclophosphamids besteht die Trockensubstanz für die parenterale Anwendung beispielsweise aus einer keimfreien Mischung von kristallinem Cyclophosphamid-Monohydrat und Kochsalz. Der Einsatz einer derartigen keimfreien Kristallmischung ist gegenüber einer fertigen Injektionslösung jedoch mit erheblichen Nachteilen verbunden. So muß bereits bei der Gewinnung des Wirkstoffs beispielsweise bei der Kristallisation, beim Abzentrifugieren der Kristalle, beim Trocknen, Mahlen und Mischen mit dem ebenfalls aufwendig herzustellenden sterilen Kochsalz, steril und unter aseptischen Bedingungen gearbeitet werden. Schließlich muß das fertige Gemisch unter sterilen Kautelen abgefüllt werden. Dieses aufwendige Verfahren ist ständig der Gefahr partikulärer und mikrobieller Kontaminationen ausgesetzt.

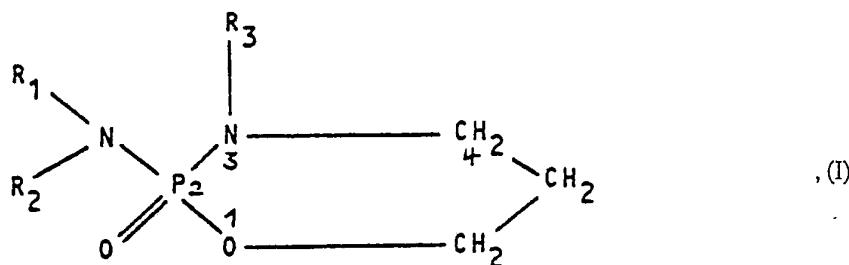
Darüberhinaus läßt sich bei aller Sorgfalt in der Herstellung die Bildung verschieden großer Kristalle nicht vermeiden, so daß die Anfertigung von Cyclophosphamid-Lösungen mit Trockensubstanz in Injektionsflaschen einen erheblichen Zeitaufwand erfordert. Vor allem in Krankenanstalten führt dies zu einer häufig nicht zumutbaren Mehrbelastung des Krankenpflegepersonals.

Weiterhin ist die berufliche Exposition des Pflegepersonals bei der Anfertigung von Lösungen potentiell cancerogener Cytostatika zu beachten und eine Kontamination des Pflegepersonals sollte deshalb soweit wie möglich vermieden werden. Bei der Herstellung von Lösungen aus Trockensubstanz kann jedoch eine Einatmung derartiger Wirkstoffpartikel nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Aus den vorgenannten Gründen besteht (insbesondere auch in Kliniken) das Bedürfnis nach einer einfach zu handhabenden Oxazaphosphorin-Formulierung zur parenteralen Applikation. Eine solche Zubereitungsform sollte eine Gefährdung des Pflegepersonals soweit wie möglich ausschließen und nicht zuletzt eine kostengünstige Therapie erlauben.

Die Herstellung direkt injizierbarer stabiler wässriger oder wasserhaltiger Oxazaphosphorinlösungen ist jedoch wegen der Instabilität der Oxazaphosphorine infolge hydrolytischer Zersetzung nicht möglich.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Lösungen von Oxazaphosphorinen der allgemeinen Formel



50

55 worin R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Chlorethyl oder 2-Methansulfonyloxyethyl bedeuten und dabei mindestens zwei dieser Reste 2-Chlorethyl und/oder 2-Methansulfonyloxyethyl sind, in 80-100 %-igem Ethanol, wobei die Oxazaphosphorin-Konzentration 10-70 Gew-% beträgt, eine ausgezeichnete Stabilität besitzen und daher für längere Zeit lagerfähig sind.

60 Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend genannten pharmazeutischen wässrigen Lösungen von Oxazaphosphorinen, das sich dadurch auszeichnet, daß man Oxazaphosphorine der Formel (I) bei einer Temperatur zwischen 15 und 40 °C in 80-100 %-igem (V/V) wässrigem Ethanol, gegebenfalls unter Rühren oder Bewegung des Lösungsmittels, auflöst, wobei auf 100 ml des Lösungsmittels

10 bis 150 g Oxazaphosphorin verwendet werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Lösungen können dann für die parenterale Applikation auf einfache Weise mit Wasser, Ringer-Lösung oder ähnlichen Infusionsflüssigkeiten verdünnt werden, wobei im allgemeinen die Verdünnung so erfolgen soll, daß die maximale Ethanolkonzentration nicht über 10 % liegt.

5 Die Oxazaphosphorine werden überwiegend durch Infusion appliziert. Die erfindungsgemäß hergestellten Lösungen sind daher gerade als Infusionszusätze geeignet. Sie können beispielsweise direkt aus der Ampulle in die Infusionslösung überführt werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Lösungen besitzen daher im Vergleich zu Lösungen, die unmittelbar vor der Anwendung aus Sterilpulvern oder Lyophilisaten zubereitet werden, eine Reihe von Vorteilen:

10 - Sie sind weniger der Gefahr einer partikulären oder mikrobiellen Kontamination ausgesetzt (da zum Beispiel unmittelbar vor der Abfüllung filtriert werden kann)

- Sie lassen eine einfache Entrahme aliphatischer Mengen zu, wobei der Wirkstoffgehalt stets einheitlich ist (bei einer Trockenabfüllung liegen stets Schwankungen hinsichtlich des Wirkstoffes vor)

15 - Sie machen den Lösungsvorgang überflüssig und sind unmittelbar gebrauchsfertig

- Sie tragen zur Sicherheit des Pflegepersonals bei

- Sie sind kostengünstiger in der Herstellung.

Die erfindungsgemäß Herstellung der Lösungen erfolgt, wie bereits angegeben, durch Auflösen der entsprechenden Oxazaphosphorine in 80-100 %igem Ethanol (% bedeutet hier Prozent V/V; Prozent V/V (Prozentgehalt Volumen in Volumen) bedeutet die Anzahl Milliliter einer Substanz in 100 Milliliter

20 Endprodukt), wobei auf 100 ml des Lösungsmittels 10 bis 150, vorzugsweise 20 bis 80, insbesondere 30 bis 40 g Oxazaphosphorin verwendet werden. Selbstverständlich können die Oxazaphosphorine auch in Form von Lyophilisaten für die Herstellung der Lösungen verwendet werden.

Es ist auch möglich, zum Beispiel das Oxazaphosphorin in absolutem Ethanol oder auch 96 %igem Ethanol aufzulösen und dann durch Zusatz von Wasser eine niedrigere Ethanolkonzentration einzustellen. Das Auflösen erfolgt bei Temperaturen zwischen 15 und 40 °C, vorzugsweise 25, insbesondere 20 °C.

25 Es wird bei der erfindungsgemäß Herstellung 80-100 %iges, vorzugsweise 90-100 %iges, insbesondere 94-98 %iges Ethanol eingesetzt.

Die Konzentration des Oxazaphosphorins in den erfindungsgemäß hergestellten Lösungen beträgt 10-70 % (G/V; Prozent G/V (Prozentgehalt Gewicht in Volumen) bedeutet die Anzahl Gramm einer Substanz in

30 100 Milliliter Endprodukt), vorzugsweise 15-50 % (G/V), insbesondere 20-30 % (G/V). Für das Cyclophosphamid kommen beispielsweise folgende Konzentrationen in Frage: 10-60 % (G/V), vorzugsweise 15-40 % (G/V), insbesondere 20-30 % (G/V); für Ifosfamid 10-70 % (G/V), vorzugsweise 15-50 % (G/V), insbesondere 20-30 % (G/V).

35 Die erfindungsgemäß hergestellten Lösungen können auch zwei oder mehr verschiedene Oxazaphosphorin-Wirkstoffe enthalten. In solchen Fällen ist die Konzentration der Summe der Wirkstoffe 10 bis 70, vorzugsweise 15 bis 50, insbesondere 20 bis 30 % (G/V).

Zum Auflösen werden die Oxazaphosphorine vorzugsweise in kristalliner Form (zum Beispiel feinkristalliner Form) eingesetzt. Selbstverständlich können für die Auflösung aber auch amorphe, halbfeste oder ölige Formen der Oxazaphosphorine verwendet werden. Das Auflösen kann gegebenenfalls unter Rühren oder sonstiger Bewegung des Lösungsmittels erfolgen.

40 In den erfindungsgemäß hergestellten Lösungen erfolgt bei einer Lagerung bei 4 °C während eines Jahres praktisch keine Zersetzung beziehungsweise eine solche ist nicht höher als 2 %. Selbst bei einer Lagertemperatur von 30 °C bleiben die Lösungen klar und farblos und ohne Niederschlagsbildung.

45 Versuche mit anderen physiologisch verträglichen Lösungsmitteln, wie Glykofurol, Polyethylenglykol 300, Polyethylenglykol 400, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol ergaben, daß die Wirkstoffe in diesen Mitteln trotz fehlenden Wassergehalts ganz erheblich instabiler waren, daß Verfärbungen auftraten und solche Lösungen als lagerfähige pharmazeutische Zubereitungen nicht verwendbar sind.

50 Die erhebliche verbesserte Haltbarkeit der erfindungsgemäß hergestellten ethanolischen Lösungen gegenüber beispielsweise wässrigen Lösungen geht aus der folgenden Tabelle hervor:

	Jährliche Zersetzungsraten	in Wasser	in Ethanol 96 %ig
	Cyclophosphamid bei 4 °C	25 %	1,5 %
	Cyclophosphamid bei 20 °C	97 %	15 %
55	Ifosfamid bei 4 °C	2 %	0,02 %
	Ifosfamid bei 20 °C	20 %	0,3 %

Beispiel 1

Herstellung einer 25 %igen Cyclophosphamid-Lösung

60 In einem geeigneten Behälter werden 6 Liter Ethanol 96 % DAB 8 (Deutsches Arzneibuch, 8. Auflage) vorgelegt und bei Zimmertemperatur unter Rühren 2,673 kg Cyclophosphamid-Monohydrat zugegeben. Nach

Auflösen des Wirkstoffes - der Lösevorgang dauert nur wenige Minuten - wird mit Ethanol (96 %ig) auf 10 Liter (9,181 kg) aufgefüllt. 1 ml dieser Lösung enthält 250 mg Cyclophosphamid (wasserfrei).

Zur Herstellung von Ampullen mit 4 ml Lösung wird die zuvor hergestellte Lösung unter aseptischen Bedingungen über ein Membranfilter 0,22 µm (Filtermaterial Teflon) sterilfiltriert und in bekannter Weise unter Stickstoffbegasung zu 4 ml in farblose 5 ml-Ampullen dosiert. 1 Ampulle enthält 1 g Cyclophosphamid (wasserfrei).

Beispiel 2

Herstellung einer 25 %igen Ifosfamid-Lösung

10 In einem geeigneten Behälter werden 6 Liter Ethanol 96 % DAB 8 vorgelegt und bei Zimmertemperatur 2,5 kg Ifosfamid unter Rühren zugegeben. Nach wenigen Minuten hat sich der Wirkstoff aufgelöst. Schließlich wird mit 96 %igem Ethanol auf 10 Liter (9,025 kg) aufgefüllt. 1 ml Lösung enthält 250 mg Ifosfamid.

Zur Herstellung von Ampullen mit 8 ml Lösung wird unter aseptischen Bedingungen über ein Membranfilter 0,22 µm (Filtermaterial Teflon) sterilfiltriert und unter Stickstoffbegasung zu 8 ml in farblose 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 2 g Ifosfamid.

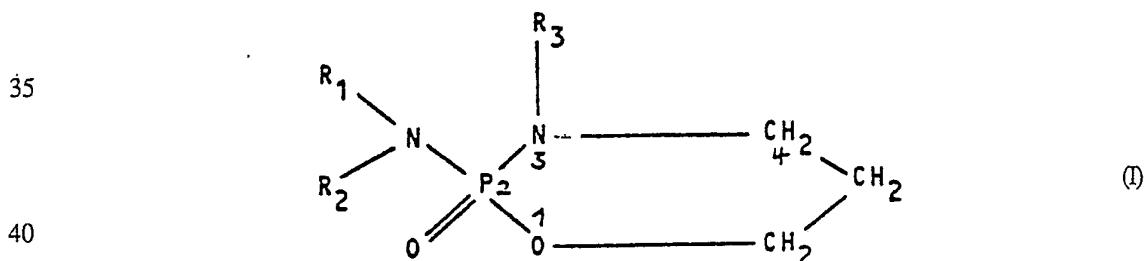
20

PATENTANSPRÜCHE

25

1. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Lösungen von Oxazaphosphorinen der allgemeinen Formel

30



45

zur parenteralen Verabreichung, worin R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Chlorethyl oder 2-Methansulfonyloxyethyl bedeuten, in 80-100 %igem (V/V) Ethanol, wobei die Oxazaphosphorin-Konzentration 10-70 % (G/V) beträgt, dadurch gekennzeichnet, daß man Oxazaphosphorine der Formel (I) bei einer Temperatur zwischen 15 und 40 °C in 80-100 %igem (V/V) wässrigem Ethanol, gegebenenfalls unter Rühren oder Bewegung des Lösungsmittels, auflöst, wobei auf 100 ml des Lösungsmittels 10 bis 150 g Oxazaphosphorin verwendet werden.

55 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Oxazaphosphorin der Formel (I) Cyclophosphamid und/oder Ifosfamid eingesetzt werden.

60