(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 895733 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 895733

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^5)
A61K 31/71

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.11.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.11.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.06.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.12.1988 US 279627

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bristol-Myers Squibb Company,** 345 Park Avenue, New York, NY 10154, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Kaplan, Murray A.,** Syracuse, NY 13206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Perrone, Robert K.,** Liverpool, NY 13090, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Bogardus, Joseph B.,** Manilus, NY 13104, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Doksorubisiinin vesiliuoksia

Vattenlösningar av doxorubicin

Doksorubisiinin vesiliuoksia

Tässä keksinnössä käsitellään stabiileja käyttövalmiita doksorubisiinin vesiliuoksia, jotka sopivat parenteraalisesti annettaviksi.

Doksorubisiini on antineoplastinen antibiootti, joka on eristetty Streptomyces peucetius var. caesiuksen käymisestä. Sitä voidaan myös kemiallisesti syntetisoida daunorubisiinista.

Kaupallista lyofiilisoit4ua doksorubisiinin annosmuotoa (markkinoijana Adria Laboratories kauppanimellä Adriamycin^{R}) tarjotaan hydrokloridisuolana 10, 20 ja 50 mg pienissä lääkepulloissa yhdessä laktoosin kanssa vastaavasti 50, 100 ja 250 mg määrinä. Lääkepullojen koostumusta muutetaan ruiskuttamalla natriumkloridia, USP (0,9 %) tai ruiskuttamalla steriiliä vettä, USP, jotta doksorubisiinin lopullinen väkevyys on 2,0 mg/ml ja pH on alueella 4-6. Valmistaja ilmoittaa koostumukseltaan muutetun lyofiilisoidun liuoksen olevan stabiili ($\leq$ 10 % tehon lasku) vain noin 24 tuntia huoneen lämmössä ja 48 tuntia jääkaapissa.

Olisi toivottavaa saada doksorubisiinin annosmuodon liuos, jonka koostumusta ei tarvitsisi muuttaa ennen käyttöä. Sopimaton lyofiilisoidun tuotteen koostumuksen muuttaminen voi toisinaan johtaa ilmassa syntyvien pisaroiden muodostumiseen ("takaisin-isku"), jolloin tehokkaan kasvainten vastaisen aineen, kuten esimerkiksi doksorubisiinin tapauksessa, voi aiheutua terveydellisiä haittoja henkilökunnalle, joka valmistelee liuosta ruiskutusta varten. Myös tämän luofiilisoidun doksorubisiini-HCl annosmuodon valmistus on melko kallista, ja liuoksen annosmuodon odoettaisiin olevan hyödykekustannuksiltaan matalampi.

Hiljattain doksorubisiini-HCl on tullut kaupallisesti saatavaksi säilöntäaineettomana vesiliuoksena.

Vaikka se onkin sopivasti käyttövalmis liuos, tämän hetkinen vesiliuos ei vieläkään ole niin stabiili kuin voitaisiin toivoa. Valmistaja ilmoittaa, että käyttövalmis liuos on stabiili 18 kuukautta 4°C:ssa. Tämän ajan kuluttua liuos voi sisältää jopa 10 % ei-toivottavia ja mahdollisesti myrkyllisiä hajoamistuotteita.

Hoffman et al. suorittamissa tutkimuksissa, jotka on julkaistu Am. J. Hosp. Pharm. 36, 1536-1538, 1979, osoitetaan, että doksorubisiini-HCl:n koostumukseltaan muutetut liuokset ovat stabiileja ≤ 10 % tehon lasku) jopa kuusi kuukautta, kun niitä säilytetään jääkaapissa 4 °C:ssa. Ketchyhumet al. esittävät julkaisussa Am. J. Intrav. Ther. Clin. Nutri. 8: 15-18, 1981, että doksorubisiinin koostumukseltaan muutettu 0,9 % NaCl-liuos pysyy stabiilina huoneenlämpötilassa tai 5°C:ssa seitsemän päivän ajan. Huolimatta tällaisista havainnoista, että koostumukseltaan muutettu doksorubisiini-HCl voi olla riittävän stabiili jopa kuusi kuukautta 4°C:ssa, on aika edelleen riittämätön kaupallisen annosmuodon liuokselle.

Janssen et al. esittävät julkaisussa Int. J. Pharmaceutics, 23, 1-11, 1985, että doksorubisiini-HCl:n suurin mahdollinen stabiilisuus näyttää esiintyvän pH:ssa 4 (säädetään HCl:n pH Tris- tai fosfaattipuskurilla). Poochikian et al. esittävät julkaisussa Am. J. Hosp. Pharm. 38: 483-486, 1981, että doksorubisiini-HCl:n stabiilisuus on riippuvainen pH:sta, ja että paras mahdollinen stabiilisuus saavutetaan, kun koostumusta muutetaan ruiskuttamalla 5 %:sta Dextroosi-liuosta, USP, jonka pH on noin 4,5.

UK-patenttihakemuksessa 2178311 A käsitellään doksorubisiini-HCl:n vesiliuos- ja ei-vesiliuosjärjestelmiä. Kuitenkaan ei käsitellä näiden liuosten stabilointia hapetuksenestoainetta, natriumasetonibisulfiittia, käyttämällä.

EP-hakemuksessa 273603 A2 käsitellään doksorubisiini-HCl-liuoksia vesi- ja ei-vesiliuotin järjestelmissä, ja hakemus vaikuttaa mekittävästi samankaltaiselta kuin UK-patenttihakemus nro 2178311 A, lukuunottamatta sitä, että pH-alue on rajattu 2,5-4,0 UK-patenttijulkaisussa kuvatun laajemman pH-alueen 2,5-6,5 sijasta.

US-patenttijulkaisussa 4675311 käsitellään doksorubisiini-HCl:n vesiliuoksia, jotka sisältävät lisäliuotusainetta, joka on valittu ryhmästä, joka sisältää hyhdroksi-, merkapto- tai amino-substituoidun bentsoehapon, sen alkalimetallisuolan, sen C_{1-4}-alkyyliesterin, rengashalogenoidun metyylisubstituoidun fenolin, aminohapon ja näiden seoksen.

Hakijat ovat aikaisemmin olleet osallisina US-patenttihakemuksessa 074190, 16 kesäkuuta 1987, jossa käsitellään ja vaaditaan patenttia stabiilille, käyttövalmiille doksorubisiini-HCl-vesiliuoksille, jotka sisältävät hapetuksen estoainetta, joksi on valittu α-tokoferoli, natriumformaldehydi ja tert-butyylihydrokinoni.

Tässä keksinnössä käytettyä hapetuksenestoainetta, natriumasetonibisulfiittia, on aikaisemmin hyödynnetty stabilointiaineena muissa farmaseuttisissa tuotteissa. Esimerkiksi CA-julkaisussa 981182 käsitellään natriumasetonibisulfiitin käyttöä yhdessä tioglyserolin ja askorbiinihapon kanssa -epinephriinin vesiliuosten stabilointiin. Natriumasetonibisulfiittia käytetään myös säilöntäaineena muissa farmaseuttisissa liuoksissa, kuten esimerkiksi pentatsosiinilaktaatissa ja prokaiinihydrokloridissa.

Tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan käyttövalmis fysiologisesti hyväksyttävä doksorubisiinin suolan vesiliuos, joka on stabiili (≤ 10 % tehon lasku) yli kolme vuotta 4°C:ssa.

Tässä keksinnössä saadaan aikaan stabiili, steriili, käyttövalmis liuos tiiviissä säiliössä, joka liuos

sopii parenteraalisesti annettavaksi, ja joka sisältää vettä, doksorubisiinin fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, stabiloivan määrän, noin 0,1-10 mg/ml, natriumasetonibisulfiittia, ja mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttävää happoa tai emästä määrän, joka on välttämätön liuoksen pH:n säätämiseksi alueelle noin 2,5-6,0.

Tässä keksinnössä käsitellään doksorubisiinin fysiologisesti hyväksyttävän suolan stabiileja, käyttövalmiita vesiliuoksia, jotka sopivat parenteraalisesti annettaviksi. Vaikka liuoksissa voidaan käyttää doksorubisiinin 0,1-20 mg/ml väkevyyksiä, on edullista käyttää noin 0,2-20 mg/ml, edullisemmin 2-5 mg/ml ja edullisimmin noin 2 mg/ml.

Vaikka tässä keksinnössä tämän jälkeen yleensä käsitellään doksorubisiinin hydrokloridia, vesiliuosten valmistuksessa voidaan käyttää mitä tahansa doksorubisiinin fysiologisesti hyväksyttävää suolaa. Tällaisia sopivia suoloja ovat esimerkiksi suolat, joissa on epäorgaaninen mineraalihappo, kuten esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, rikki, fosfori, typpi tai muu vastaava, ja suolat, joissa on orgaaninen happo, kuten esimerkiksi etikka, meripihka, viini, askorbiini, sitruuna, glutamiini, bentsoe, metaanisulfoni, 2-hydroksietaanisulfoni, tai muu vastaava. Edullinen fysiologisesti hyväksyttävä suola on doksorubisiinihydrokloridi.

Liuosten pH tulisi olla alueella noin 2,5-6,0. Jos tämän alueen saavuttamiseksi on välttämätöntä säätää pH:ta, voidaan lisätä tavallisia fysiologisesti hyväksyttäviä happoja ja emäksiä. Esimerkiksi liuoksen pH:ta voidaan laskea lisäämällä sopivia orgaanisia tai epäorgaanisia happoja, kuten esimerkiksi hydrokloridi-, hydrobromidi-, rikki-, fosfori-, typpi-, etikka-, meripihka-, viini-, askorbiini-, sitruuna-, glutamiini-, bentsoe-, metaanisulfoni-, 2-hydroksietaanisulfonihappoa tai muuta vastaavaa. Liuoksen pH:ta voidaan kohottaa lisäämällä fysio-

logisesti hyväksyttäviä emäksiä, kuten esimerkiksi natriumkarbonaattia, natriumbikarbonaattia, natriumhydroksidia, jne. Erityisen edullinen happo on sitruunahappo, koska tämä reagenssi toimii sekä kelatoivana aineena että säätää pH:n. Ilman pH:n säätöä liuosten pH on yleensä pH-alueella 4,5-6,0. Yhdessä edullisessa toteutusmuodossa liuosten pH on noin 3,0-3,5. Toisessa edullisessa toteutusmuodossa liuosten pH on pH-alueella 4,5-6,0. Viimeksi mainittu pH saa aikaan liuoksen, jonka ärsytysvaikutus voi olla matalampi kuin happamamman kaupallisesti saatavan doksorubisiini-HCl-liuoksen.

Doksorubisiinin vesiliuosten parhaan mahdollisen stabiilisuuden kannalta on välttämätöntä käyttää myös hapetuksenestoainetta, erityisesti pH-alueella noin 4-6 ja kohotetuissa lämpötiloissa, joita voi esiintyä tuotteen eliniän aikana, esimerkiksi laivauksen yhteydessä. Olemme koestaneet useita hapetuksenestoaineita, jotka sisältävät α-tokoferolin, tert-butyylihydrokinonin (TBHK), natriumformaldehydibisulfiitin, butyloidun hydroksianisolin (BHA), butyloidun hydroksitolueenin (BHT), natriumbisulfiitin ja propyyligallaatin. Koestetuista hapetuksenestoaineista vain α-tokoferolilla, tert-butyylihydrokinonilla ja natriumformaldehydibisulfiitilla saatiin aikaan toivottu stabiilisuus sekä kohotetuissa lämpötiloissa että 4°C:ssa. Tätä havaintoa käsiteltiin ja sille haedttiin patenttia meidän osallisina olleessa patenttihakemuksessa nro 074190, 19 kesäkuuta 1987, ja se on kokonaisuudessaan sisällytetty tähän viittauksena. Myöhemmässä työssä odottamatta havaittiin, että toinen hapetuksenestoaine, natriumasetonibisulfiitti, antoi doksorubisiiniliuoksille vieläkin paremmat stabiloivat ominaisuudet, erityisesti pH-alueella 4,5-6,0, jossa muut hapetuksenestoaineet eivät ole tehokkaita, ja tämä havainto on tämän keksinnön aiheena. Yleisesti käytetyn natriumasetonibisulfiitin määrä on alueella 0,1-10 mg/ml. Edullinen hapetuksen estoaineen

väkevyys on noin 0,1-2 mg/ml, jolloin edullisin on 1 mg/ml liuoksille, jotka sisältävät 2 mg/ml doksorubisiinisuolaa.

Kuten yllä on esitetty natriumasetonibisulfiitti on ainutlaatuinen hapetuksen estoaine, koska se stabiloi doksorubisiiniliuokset laajalla pH-alueella, eli noin 2,5-6,0, kun taas osallisina olleessa patenttihakemuksessa kuvatut hapetuksenestoaineet, joille pastenttia haettiin, toimivat vain pH-alueella 3-4. Tiedot kohotettujen lämpötilojen osalta osoittavat, että 40°C:ssa ei teho olennaisesti laskenut neljän viikon jälkeen tämän keksinnön mukaisissa liuoksissa, joiden pH oli 5,1, joka on kaupallisen koostumukseltaan muutetun doksorubisiini-HCl lyofiilin likimääräinen pH.

Meidän tutkimuksissamme puskurien, kuten esimerkiksi asetaatti- ja sitraattipuskurien, käytöllä pH:ssa 4,0 oli haitallinen vaikutus liuosten stabiilisuuteen ja pinnoitusaineiden, kuten esimerkiksi Tween-80 esiintyminen ei parantanut stabiilisuutta.

EP-hakemuksessa nro 273603 A2 käsitellään sokerien ja sokerialkoholien käyttöä värinsäätöaineina. Vaikka näiden aineiden ei ole havaittu parantavan doksorubisiiniliuosten stabiilisuutta, niitä voidaan käyttää, jos niin halutaan, tämän keksinnön mukaisissa liuoksissa. Sopivia värinsäätöaineita voivat olla esimerkiksi fysiologisesti hyväksyttävät epäorgaaniset kloridit, kuten esimerkiksi natriumkloridi (edullisesti 0,9 % painosta natriumkloridia), dekstroosi, laktoosi, mannitoli, sorbitoli ja muut vastaavat. Kun sokeria tai sokerialkoholia, kuten esimerkiksi dekstroosia, laktoosia, mannitolia tai sorbitolia, käytetään värinsäätöaineena, käytetään edullisesti 2,5-7,5 paino-% ja edullisimmin noin 5 paino-%. Värinsäätöainetta käytetään edullisesti sellainen määrä, jolla saadaan aikaan liuoksen noin 200-400 mOsm/litra osmolaarisuus liuoksessa.

Vaikka doksorubisiini-HCl-liuosten on raportoitu menettävän tehoaan fotolyyttisen hajoamisen ja seinämiin tapahtuvan absorboitumisen kautta, emme ole havainneet merkittävää tehon laskua, joka johtuisi säiliöön absorboitumisesta tai herkkyydestä normaalille huoneen valolle liuosten osalta. Pieniä lääkepulloja voidaan käyttää säiliöinä tai vaihtoehtoisesti liuos voidaan täyttää hypodermisiin ruiskuihin, joiden tilavuus on ennalta määrätty, jolloin saadaan aikaan käyttövalmis liuos, joka on valmis myös ruiskutettavaksi tai sekoitettavaksi suonensisäisien nesteiden kanssa.

Olemme havainneet myös sen, että liuotin veden sisältämän ilman poisto ja kaasutus inerttikaasulla, kuten esimerkiksi typellä, argonilla tai heliumilla, täytetyissä lääkepulloissa ennen lääkepullojen sulkemista parantaa parasta mahdollista stabiilisuutta, ja on edullisinta. Päinvastoin kuin aikaisemmin koestettujen hapetuksen estoaineiden tapauksessa kuitenkin mukaanluettuna α-tokoferoli, tert-butyylihydrokinoni ja natriumformaldehydibisulfiitti, inerttikaasun kaasutus ei ollut niin kriittistä kun käytettiin natriumasetonibisulfiittia. Tämä on toinen osoitus tämän tietyn hapetuksen estoaineen poikkeuksellisesta tehokkuudesta doksorubisiiniliuosten stabiloimisessa. Tämän ominaisuuden ansiosta valmistuksen tarkkailu helpottuu, koska ilmaa ei täydy kokonaan poistaa.

Esimerkkinä stabiilista käyttövalmiista doksorubisiini-HCl-liuoksesta lisättiin tyypin I kvartsilääkepulloon 2,0 mg/ml doksorubisiini-HCl, 0,2 mg/ml sitruunahappoa (vedetön), 1,0 mg/ml natriumasetonibisulfiittia ja steriiliä vettä, lääkepulloa kaasutettiin typellä ja suljettiin se sopivalla teflonilla päällystetyllä korkilla. Lääkepullot, jotka sisälsivät korkeampia doksorubisiini-HCl:n väkevyyksiä valmistettiin samalla tavalla.

Kohotetun lämpötilan tarkastelut, joissa käytettiin HPLC (high performande liquid chromatography)-menetelmää,

osoittivat, että meidän käyttövalmiin vesipitoisen liuoksen elinikä (10 % tehon lasku) on yli kolme vuotta 4°C:ssa. Kohotetun lämpötilan tarkastelujen perusteella, kaupallisesti sdaatavan säilöntäaineettoman doksorubisiini HCl:n vesiliuoksen maksimielinikä olisi noin 1,5-2,5 vuotta 4°C:ssa. Siis tämän keksinnön mukaisesti aikaan saatujen liuosten elinikä on korkeampi kuin aikaisemmin saatavissa olleiden käyttövalmiiden doksorubisiiniliuosten. Niissä on myös huomattavasti vähemmän doksorubisiinin hajoamistuotteita (glykonia ja aglykonia) kuin tunnetun tekniikan mukaisilla tuotteilla, kun ne vanhenevat eri huoneenlämpötiloissa.

Tämän keksinnön mukaisia käyttövalmiita liuoksia käytetään syövän hoitoon samaan tapaan kuin kaupallisesti saatavaa doksorubisiini-HCl:n vesiliuosta tai koostumukseltaan muutettuja lyofiilisoituja tuotteita.

Seuraava esimerkki valaisee tätä keksintöä, mutta ei rajoita sitä millään tavalla.

Esimerkki 1

Aineosa	mg/ml
Doksorubisiini-HCl	2,0
Vedetön sitruunahappo	0,2
Asetoninatriumbisulfiitti	1,0
Ilmapoistettu vesi ruiskutukseen USP (tai vastaava) qs	1 ml
Typpi (vesi ja sen yläpuolinen tila kyllästettyjä typellä)	

Menettely:

1. Käyttäen sopivaa lasisäiliötä poistetaan ilma USP ruiskutusvedestä tai vastaavasta keittämällä tai äänikäsittelyllä tyhjössä.
2. Kyllästetään jäähdytetty vesi (20-25°C) ja säiliön vapaa tila typellä. Säilytetään ilmalta suojattuna.
3. Asetetaan noin 70-80 % typellä kyllästetyn veden edellyttämän tilavuudesta sopivaan tilavuudeltaan taarattuun

lasisäiliöön. Tämän aikana ja jälkeen ylläpidetään voimakasta typpikaasutusta syvällä nesteessä ja hitaasti pyörteittä sekoittaen.

4. Lisätään hitaasti ja liuotetaan tarvittava määrä asetoninatriumbisulfiittia.

5. Varovasti ja hitaasti lisätään ja liuotetaan tarvittava määrä doksorubisiini-HCl.

6. Valmistetaan 10 mg/ml vedettömän sitruunahapon liuos vedessä, josta on poistettu ilma ja joka on kyllästetty typellä.

Lisätään hitaasti sitruunahappoliuosta, kunnes pH on 3-3,5. Merkitään ylös käytetyn liuoksen määrä. Varmistetaan, että pH on stabiloitunut arvoon 3-3,5.

7. Pysäytetään ja poistetaan sekoitus. Pysäytetään typpivirta.

8. Lisätään vettä, josta on poistettu ilma, ja joka on kyllästetty typellä qs. lopulliseen tarvittavaan tilavuuteen.

9. Aloitetaan uudelleen typen lisäys hitaasti pyörteittä sekoittaen. Sekoitetaan 20 minuuttia. Varmistetaan, että pH on 3-3,5.

10. Pysäytetään ja poistetaan sekoitus. Pysäytetään typpivirta. Varastoidaan liuosta pimeässä, typpipaineessa, ilmalta suojattuna.

11. Seuraavissa vaiheissa käytetään aseptisia hiukkasvapaita olosuhteita ja typpipaineen avulla viedään liuos 0,2 mikronin HT-Tuffryn polysulfonimembraanisuodattimen läpi (Gelman Sciences). Otetaan suodos talteen sopivaan lasisäiliöön ja säilytetään pimeässä typpipaineessa.

12. Typpikaasutuksessa lisätään tarvittava määrä liuosta sopiviin pieniin lääkepulloihin. Korkitetaan lääkepullot teflonilla päällystetyillä korkeilla ja sinetöidään alumiinisineteillä.

Yllä mainitun menetelmän mukaisesti valmistetut liuokset ylläpitävät tehokkuutensa ilman vaikuttavaa dok-

sorubisiinin hajoamistuotteiden (aglykoni) lisääntymistä, kun niitä säilytetään 40°C:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistettiin liuokset, joissa oli 0,5 mg/ml ja 2 mg/ml natriumasetonibisulfiittia. Myös näiden liuosten ennustettu elinikä oli 3 vuotta 4°C:ssa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä fysiologisesti hyväksyttävän doksorubisiinin suolan stabiilin, steriilin, käyttövalmiin farmaseuttisen muodostelman valmistamiseksi, joka sopii parenteraalisesti annettavaksi, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä sisältää seuraavat vaiheet:

1) 0,1-20 mg/ml määrän doksorubisiinin fysifologisesti hyväksyttävän suolan sekoittamisen noin 0,1-10 mg/ml stabiloivan määrän natriumasetonibisulfiittia kanssa ja veden kanssa, jolloin muodostuu liuos;

2) silloin kun on tarpeen mainitun liuoksen pH:n säätämisen alueelle noin 2,5-6,0 lisäämällä fysiologisesti hyväksyttävää happoa tai emästä;

3) tällaisen liuoksen lisäämisen säiliöön, joka sopii parenteraaliseen antoon; ja

4) mainitun säiliön sulkemisen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuoksen pH säädetään alueelle noin 3,0-3,5.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuoksen pH säädetään alueelle noin 4,5-6,0.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheeseen (1) on lisätty myös väriä säätävä aine.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että täten valmistettu liuos sisältää liuoksen millilitraa kohti 2 mg täten valmistettu liuos sisältää liuoksen millilitraa kohti 2 mg doksorubisiinihydrokloridia, 1 mg natriumasetonibisulfiittia ja vettä qs.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että täten valmistettu liuos si-

sältää liuoksen millilitraa kohti 2 mg doksorubisiinihydrokloridia, 1 mg natriumasetonibisulfiittia, noin 0,2 mg sitruunahappoa, jolloin saatiin aikaan noin 3,0-3,5 pH ja vettä qs.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että täten valmistettu liuos sisältää liuoksen millilitraa kohti 2 mg doksorubisiinihydrokloridia, 1 mg natriumasetonibisulfaattia, sellaisen määrän hydrokloridihappoa, joka on riittävä säätämään pH:n välille 3,0-3,5 ja vettä qs.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että juuri ennen vaihetta (4) säiliön vapaassa tilassa oleva ilma korvataan olennaisesti inertillä kaasulla.



Missing

part

Hak.n:o 895733

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI ~~862629 (A61K 31/71)~~, 883338 ~~(A61K 31/71)~~

CH

DE

DK

FR

GB 2178311 (A61K 31/71)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

4.3.94

Allekirjoitus