

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**

(11) **158564 B**



(21) Patentansøgning nr.: 1442/81

(51) Int.Cl.⁵ **A 61 K 33/24**

(22) Indleveringsdag: 30 mar 1981

(41) Alm. tilgængelig: 01 okt 1981

(44) Fremlagt: 11 jun 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 mar 1980 US 135373

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10022, US

(72) Opfinder: Murray Arthur *Kaplan; US, Alphonse Peter *Granatek; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af en stabil opløsning af cisplatin-(II)-diamindichlorid**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 390/79
Andre publikationer. The Merck Index, 10. ed (1983) 2289

(57) Sammendrag:

1442-81

Stabile, koncentrerede opløsninger af cisplatin i et opløsningsmiddel fremstilles ved opløsning af cisplatin til en koncentration på 2,5 til 25 mg/ml i et opløsningsmiddel, som indeholder polyethylenglycol eller methoxypolyethylenglycol eller en blanding deraf, samt vand og en ikke-toksisk farmaceutisk acceptabel chlorionkilde i en mængde på mindst 1, fortrinsvis 2-10 ækvivalenter chloridion pr. ækvivalent cisplatin.

DK 158564 B

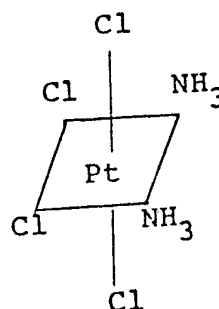
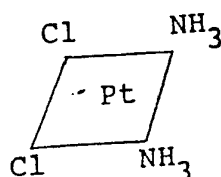
Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af en stabil, koncentreret opløsning af cisplatin-(II)-diammindichlorid kaldet cisplatin i et opløsningsmiddel.

Platinforbindelserne er en særlig gruppe af forbindelser blandt de antineoplastiske midler. De blev først fundet af besidde antibiotisk virkning af Rosenberg og hans kollegaer i 1965 [Rosenberg, B. et al., Nature (London), 205, 698-699 (1965)], og derefter fundet af Rosenberg og hans kollegaer at være kraftige antitumormidler i dyr [Rosenberg, B. et al., Nature (London), 222, 385-386 (1965)].

Strukturelt repræsenterer de et kompleks dannet af et centralt platinatom omgivet af forskellige arrangementer af chloratomer eller ammoniakgrupper i enten cis- eller transplanær relation. To af de mere almindeligt studerede platinforbindelser er vist nedenfor:

15

20

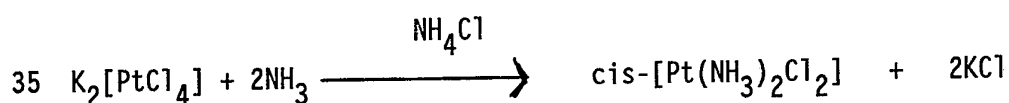


25

Cisplatin (II)
Diammindichlorid

Cisplatin (IV)
Diammintetrachlorid

Som det kan ses, har forbindelsen cisplatin (II) diammindichlorid alle sine chlor- og amino-grupper i et enkelt plan. Denne forbindelse, der nu er kendt under sit i USA officielle navn (USAN) cisplatin, er blevet syntetiseret i henhold til følgende reaktion:



[Jfr. Kauffman, G.B. et al., i Inorganic Synthesis, J. Kleinberg (Ed.), siderne 239-245, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1963].

Breusovia-Baidala, Y.G. et al, diskuterer i Akademia Nauk SSSR, nr.

6. siderne 1239-1242 (juni 1974) den langsomme isomerisering af cisplatin(II)diamindichlorid i vandig opløsning til transformen.

Reishus, J.W. og Martin, D.S., beskriver i Journal of the American Chemical Society, 83, 2457-2462 (1961), den sure hydrolyse af cisplatin ved 25°C og 35°C. Disse studier udførtes i vandige opløsninger ved koncentrationer på $1,5 \times 10^{-3}$ M, $2,5 \times 10^{-3}$ M og $5,0 \times 10^{-3}$ M, hvilket svarer til hhv. 0,45, 0,75 og 1,5 mg/ml. Forfatterne anfører, at der var en vis dobbelttydighed ved lokaliseringen af oprindelsen (dvs. "nulpunktet") for hydrolysekurverne, fordi prøverne kræver fra 10 til 30 minutter til at opløses fuldstændigt, selv ved disse lave koncentrationer.

Rozenzweig, M. et al., gør i Annals of Internal Medicine, 86, 803-812 (1977) rede for resultaterne af de forskellige prækliniske og kliniske undersøgelser af brugen af cisplatin i eksperimentelle tumorer i dyr såvel som i forskellige typer af humane tumorer. De anfører, at det undersøgte lægemiddel, der er tilgængeligt for kvalificerede specialister gennem Investigational Drug Branch of the Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute, leveredes som et hvidt lyophiliseret pulver i hætteglas indeholdende 10 mg cisplatin, 90 mg natriumchlorid, 100 mg mannitol (U.S.P.) og saltsyre til pH-justering. Ved rekonstituering med 10 ml sterilt vand til injektion (U.S.P) vil hver ml af den resulterende opløsning indeholde 1 mg cisplatin, 10 mg mannitol og 9 mg NaCl.

Talley, R. W. et al beskriver i Cancer Chemotherapy Reports, 57, 465-471 (1973), resultaterne af deres kliniske studie, fase I, af brugen af cisplatin i behandlingen af 65 personer med stor variation af neoplasmer. Ligesom i den foregående publikation blev lægemidlet leveret til dem af The National Cancer Institute i hætteglas indeholdende 10 mg cisplatin, 90 mg natriumchlorid og 100 mg mannitol, til rekonstituering med 10 ml sterilt vand.

Rossof, A.H. et al., beskriver i Cancer, 30, 1451-1456 (1972) resultaterne af deres anvendelse af cisplatin i behandlingen af 31 personer med variation af tumortyper. De anfører, at det fra The National Cancer Institute leverede lægemiddel var fremstillet af Ben Venue Laboratories, Inc. og pr. hætteglas indeholdt 10 mg cisplatin, 10 mg (sic) mannitol og 9 mg (sic) NaCl, og at det gulligt-hvide pulver let opløstes i 8-10 ml sterilt vand.

Visse oplysninger med hensyn til cisplatins kemi og farmaceutiske formulering gives på siderne 1-5 og 31-32 i publikationen "CLINICAL

BROCHURE, CIS-PLATINUM (II) DIAMINEDICHLORIDE (NSC-119875)",
H. Haldelsman et al., Investigational Drug Branch, Cancer Chemotherapy
Evaluation Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer
Institute (revideret august 1974). Siderne 31 og 32 deri angår formu-
5 leringen af cisplatin til gratis levering af National Cancer Institute
til læger for deres kliniske vurdering i kemoterapien af cancer og lyder
i oversættelse som følger:

FARMACEUTISK DATABLAD

10

NSC-119875 Cis-diamindichlorplatin (II)

Dosisformulering

15

10 mg/hætteglas: Indholdet af hvert 20 ml flint-hætteglas fremtræder som
en grålig hvid lyophiliseret kage. Hvert hætteglas
indeholder 10 mg NSC-119875, 90 mg natriumchlorid,
100 mg mannitol og saltsyre til pH-justering.

Fremstilling
af opløsning

20

10 mg/hætteglas: Ved rekonstituering med 10 ml sterilt vand til injek-
tion, USP, vil hver ml af den resulterende opløsning
indeholde 1 mg NSC-119875, 10 mg mannitol, og 9 mg
natriumchlorid med en pH-værdi i intervallet 3,5-4,5.

Opbevaring:

25

De tørre, uåbnede hætteglas skal opbevares ved køle-
skabstemperatur (4-8°C).

Stabilitet:

30

Intakte hætteglas har en foreløbig stabilitet på 1 år,
når de opbevares ved køleskabstemperatur (4-8°C).
Stabilitetsanvisningerne kan justeres efter afslut-
ningen af et toårs lagringsstudium. Rekonstituering
som anbefalet resulterer i en bleg, gul opløsning, som
er stabil i højst én time ved stuetemperatur (22°C)
ved udsættelse for normal stuebelysning og højst
otte timer ved stuetemperatur (22°C) beskyttet mod lys.
Rekonstituerede opløsninger kan danne et bundfald efter
én time ved køleskabstemperatur (4-8°C).

35

Advarsel:

De lyofiliserede dosispræparater indeholder ingen præ-
serveringsmidler, og det anbefales derfor at kassere
opløsninger otte timer efter rekonstituering.

August 1974

Clinical Drug Distribution Section

Drug Development Branch

- Britisk offentliggørelsesskrift nr. 2021946A beskriver stabile
- 5 vandige opløsninger af cisplatin med en koncentration af cisplatin mellem ca. 0,1 og 1,0 mg/ml og en pH-værdi i området 2,0 til 3,0. Opløsningerne kan også indeholde en ikke-toksisk, pharmaceutisk acceptabel uorganisk chloridionkilde, såsom natriumchlorid, og en excipiens såsom mannitol.
- 10 Det har nu vist sig, at en stabil, koncentreret opløsning af cisplatin i et opløsningsmiddel kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man opløser en tilstrækkelig mængde cisplatin i opløsningsmidlet til tilvejebringelse af en cisplatinkoncentration på 2,5 til ca. 25 mg/ml, hvilket
- 15 opløsningsmiddel indeholder fra ca. 30% til ca. 95% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 150 til ca. 9000 eller en methoxypolyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 300 til ca. 6000, eller en blanding deraf, og fra ca. 5% til ca. 70% vand, hvorhos opløsningen også indeholder i det mindste én ikke-toksisk,
- 20 pharmaceutisk acceptabel chloridionkilde i en mængde, som er i det mindste ca. ækvivalent med den mængde cisplatin, som er til stede i opløsningen.

- Stabile vandige opløsninger af cisplatin er blevet beskrevet i britisk offentliggørelsesskrift nr. 2021946A. Skønt stabile opløsninger
- 25 indeholdende cisplatinkoncentrationer på op til ca. 1 mg/ml kan fås i sådanne vandige medier ved stuetemperatur, kan krystalliseringen af cisplatinen forekomme i kulde ved cisplatinkoncentrationer, der er betydeligt over ca. 0,5 mg/ml. Genopløsning af sådant krystalliseret cisplatin er ikke let at udføre ved rystning ved stuetemperatur, skønt en opløs-
- 30 ning atter kan fås ved opvarmning til ca. 37°C. Da forsendelses- og opbevaringstemperaturerne efter salg ikke kan kontrolleres, og krystallisation af cisplatin i hætteglas ville skabe et uønsket problem for den udøvende læge, er den maksimalt praktiske koncentration af cisplatin i sådanne vandige medier ca. 0,5 mg/ml.

- 35 Cisplatinopløsningerne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan indeholde op til ca. 25 mg cisplatin pr. ml, skønt den foretrukne mængde er ca. 15 mg/ml. Opløsninger fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse indeholdende 15 mg cisplatin pr. ml har været holdt på en temperatur på 4°C i 12 måneder

uden krystallisation af cisplatin. Sådanne opløsninger er også blevet frosset ned til ca. -60°C og derpå optøet ved stuetemperatur uden tegn på cisplatinudfældning. Således kan praktiske opløsninger, fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse, have cisplatinkoncentrationer, der er mindst 30 gange højere end praktiske vandige opløsninger, der er fremstillet efter den kendte teknik.

Det vil forstås, at de koncentrerede opløsninger af cisplatin, der tilvejebringes ifølge den foreliggende opfindelse, giver lavere forsendelses-, lagrings- samt andre omkostninger pr. dosisenhed i sammenligning med de kendte vandige opløsninger. Skønt den kendte lyofiliserede faste form også har lavere forsendelses- og lagringsomkostninger, er denne besparelse mere end udlignet af den tid og de omkostninger, der er involveret i lyofiliseringen.

I en foretrukket udførelsesform for fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse omfatter opløsningsmediet fra ca. 80% til ca. 95% (og mere foretrukket fra ca. 85% til ca. 90%) polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 250 til ca. 1600 (og mere foretrukket fra ca. 250 til ca. 650) og fra ca. 5% til ca. 20% (og mere foretrukket fra ca. 10% til ca. 15%) vand. I en mest foretrukket udførelsesform omfatter opløsningsmediet ca. 90% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 350 til ca. 450 og ca. 10% vand.

Fortrinsvis indeholder opløsningen fra ca. 5 til ca. 20 mg cisplatin pr. ml og mest foretrukket fra ca. 10 til ca. 15 mg/ml. Den ikke-toksiske, farmaceutisk foretrukne chloridionkilde er fortrinsvis til stede i en koncentration på mindst ca. to ækvivalenter pr. ækvivalent cisplatin i opløsningen. Koncentrationer så høje som 50 ækvivalenter eller mere chloridion pr. ækvivalent cisplatin kan anvendes, afhængig af cisplatinkoncentrationen, procentdel tilstedeværende vand og den særlige chloridionkilde, men så høje chloridionkoncentrationer er sædvanligvis hverken nødvendige eller ønskelige. Det vil forstås af fagfolk, at med en høj cisplatinkoncentration og et lavt vandindhold, ville det ikke være muligt at opløse en tilstrækkelig mængde chloridionkilde, såsom natriumchlorid, til at tilvejebringe 50 ækvivalenter chloridion pr. ækvivalent cisplatin. Desuden ville en mættet, eller næsten mættet opløsning af et uorganisk chloridsalt være uønskeligt på grund af muligheden for krystallisation fra opløsningen i kulde. I den ovennævnte situation kunne 50 ækvivalenter chloridion pr. ækvivalent cisplatin fås ved anvendelse af saltsyre som chloridionkilde, men dette kunne give en opløsning med uønsket høj surhed, dvs. lav pH-værdi. Det

er konstateret, at stærkt sure opløsninger er noget mindre stabile end mere moderat sure opløsninger. pH-området for opløsningerne er fortrinsvis fra ca. 1,5 til ca. 4,5. Det foretrækkes at anvende fra ca. 2 til ca. 10 ækvivalenter chloridion pr. ækvivalent cisplatin, og mest foretrukket fra ca. 3 til ca. 7 ækvivalenter chloridion pr. ækvivalent cisplatin.

Chloridionen kan tilvejebringes ved tilsætning af saltsyre, et ikke-toksisk farmaceutisk metalhalogenid, såsom natriumchlorid, kaliumchlorid, calciumchlorid eller magnesiumchlorid, eller saltsyreadditions-
 10 saltet af en ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabel tertiær amin, såsom triethylamin eller blandinger deraf. Den foretrukne chloridionkilde er saltsyre, natriumchlorid eller en blanding deraf.

Polyethylenglycoler og methoxypolyethylenglycoler har de almene formler, henholdsvis,
 15
$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH} \quad \text{og} \quad \text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$$

 og er kommercielt tilgængelige som CARBOWAX® polyethylenglycoler og CARBOWAX® methoxypolyethylenglycoler. Det foretrækkes at anvende SENTRY kvalitet af CARBOWAX® polyethylenglycoler, som fremstilles til at imødekomme U.S.P.-, N.F.- og F.C.C.-specifikationer for fødevarer- og læge-
 20 middelevendelser. Typiske molekylvægtområder for mange forskellige CARBOWAX® polyethylenglycoler og CARBOWAX® methoxypolyethylenglycoler er anført i tabellerne 1 og 2.

TABEL 1

25

	CARBOWAX® polyethylenglycoler	Typisk molekylvægtområde
	200	190 til 210
30	300	285 til 315
	400	380 til 420
	600	570 til 630
	1000	950 til 1050
	1540	1300 til 1600
35	4000	3000 til 3700
	6000	7000 til 9000

TABEL 2

	CARBOWAX® methoxypolyethylen- glycoler	Typisk molekylvægtområde
5		
	350	335 til 365
	550	525 til 575
	750	715 til 785
10	2000	1850 til 2150

Polyethylenglycoler er kendt for at danne komplekser med visse uorganiske salte. Således er polyethylenglycolers reaktion med ammoniumkoboltthiocyanat til dannelse af et blåt kompleks basis for den ene colorimetrisk metode til bestemmelse af koncentrationen af polyethylenglycoler i forskellige blandinger. Det antages, at cisplatins enestående stabilitet i opløsningerne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan skyldes et kompleks dannet mellem cisplatinen og polyethylenglycolen, men dette er kun teori og udgør ingen del af opfindelsen. Bevis for kompleksdannelsen er blevet fundet ved tyndtlagskromatografi. Ved anvendelse af de nedenfor beskrevne teknikker frembringer vandig cisplatin en plet på ca. R_f 0,65. Imidlertid giver en opløsning af cisplatin i 90% polyethylenglycol 400 - 10% H_2O (eller 10% 0,5 N HCl) en plet på ca. R_f 0,3, som danner striber til ca. R_f 0,65. Fortynding med betydelige mængder vand bryder tilsyneladende øjeblikkeligt komplekset, da fortynding af ovennævnte PEG- H_2O - (eller HCl-) opløsning med fem volumener vand så kun viser en cisplatinplet på ca. R_f 0,65.

Tyndtlagskromatografi

Apparat og reagensmidler

- (a) TLC plader - EM Laboratories silicagel 60 plader, katalog nr. 5763 eller tilsvarende.
- (b) Elueringsmiddel - acetone:1 N HNO_3 (9:1). Fremstilles frisk dagligt.
- (c) Fremkaldermiddel - 5,6 g stannochlorid opløses i 10 ml koncentreret HCl. Der tilsættes 90 ml destilleret vand og 0,2 g KI. Der blandes godt. Fremstilles frisk dagligt.

(d) Laboratorieovnen sættes på 100°C.

Fremgangsmåde

- (a) Prøven fortyndes med 5 volumener dimethylformamid (DMF) [Burdick and Jackson, destilleret i glas].
- 5 (b) En TLC plade plettes med 5 µl af prøven og 5 µl af en standardopløsning indeholdende cisplatin (og transplatin og platin B, om hensigtsmæssigt) ved en koncentration, der omtrent er den samme som forventet i den prøve, der skal analyseres. En højde på 10 cm i en
- 10 TLC tank, der i forvejen er ækvilibreret med elueringsmidlet, fremkalder opløsning og anbringes i en 100°C varm ovn i ti minutter. De gule/purpurfarvede zoner iagttages.
- (c) Omtrentlige Rf-værdier:.
- 0,65 - cisplatin
- 15 0,76 - transplatin
- 0,9 - platin B.

HPLC analyser af opløsningerne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse for cisplatinindhold kan udføres i

20 henhold til den fremgangsmåde, der er beskrevet i britisk offentliggørelsesskrift nr. 2021946A. Den foretrukne mobile fase er ethylacetat/methanol/dimethylformamid/destilleret vand (25/16/5/5). Standarden er fortrinsvis cisplatin opløst i dimethylformamid ved en koncentration på 1 mg/ml. Prøver til analyse opløses med dimethylformamid i en passende cisplatinkoncentration på 1 mg/ml.

25

Skønt der ikke opnås nogen særlig fordel ved deres nærværelse, kan opløsningerne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse om ønsket indeholde et sædvanligt, fysiologisk accepterbart tilsætningsmiddel, såsom mannitol.

30 Baseret på hidtidige stabilitetsstudier er den beregnede stabilitet for opløsningerne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen (defineret som et 10%'s tab af styrke) over to år ved stuetemperatur.

I en foretrukket udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen gøres opløsningerne sterile og pyrogenfrie og pakkes i sterile

35 pyrogenfrie beholdere. Sådanne opløsninger kan så fortyndes med fx sterilt vand til injektion, U.S.P., eller steril normal saltopløsning, U.S.P. og administreres ad intramuskulær eller intravenøs vej. Midler til sterilisering af disse opløsninger er velkendte inden for teknikken. Det foretrækkes at lade opløsningerne passere gennem et sterilt,

pyrogenfrit 0,22 μ Millipore filter, ved anvendelse af aseptiske teknikker, under sterilt nitrogentryk. Millipore er et af Millipore Corporation registreret varemærke for membranfiltre. Det sterile filtrat samles i sterile, pyrogenfrie beholdere og fyldes derefter på passende
 5 sterile, pyrogenfrie hætteglas i den ønskede mængde, tilproppes med sterile, pyrogenfrie propper (fortrinsvis teflonbelagte) og forsegles med sterile aluminiumforseglinger.

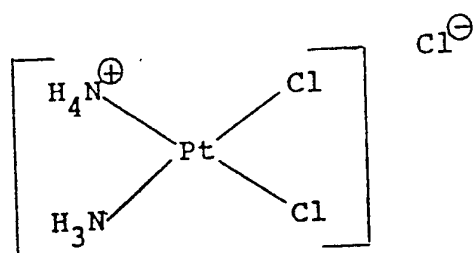
Til anvendelse ved behandlingen af cancer fortyndes de koncentrede opløsninger til den ønskede koncentration (typisk 1 mg cisplatin
 10 pr. ml) med sterilt vand til injektion, U.S.P., eller steril normal saltopløsning, U.S.P. eller sterile glucoseopløsning og anvendes til intramuskulær eller intravenøs injektion, eller intravenøs infusion som ved kendte cisplatinpræparater. For tiden anvendte doseringer med mild til moderat accepterbar giftighed ligger i området 60-100 mg/m^2 intrave-
 15 nøst som en enkeldosis eller delt over 3-5 dage, der skal gentages med fire ugers mellemrum. En dosering på 60 mg/m^2 er stort set lig med 1,5 mg/kg , som igen stort set svarer til 105 $\text{mg}/\text{patient}$, der vejer 70 kg. Ofte gøres der brug af en samtidig terapi med andre kemoterapeutiske midler for opnåelse af de bedste resultater.

Som anvendt ovenfor og i kravene betyder henvisningerne til
 20 "ækvivalenter" chloridion pr. "ækvivalent" cisplatin molære ækvivalenter. Når der således fx benyttes det foretrukne interval fra ca. 3 til ca. 7 ækvivalenter chloridion pr. ækvivalent cisplatin, vil man bruge fra ca. 3 til ca. 7 mol NaCl pr. mol cisplatin, men fra 1,5 til ca. 3,5
 25 mol CaCl_2 pr. mol cisplatin.

Platin B er et arbitrært navn, der her anvendes for et surt reaktionsprodukt af cisplatin, som er den ene halvdel af det kendte Magnus røde kompleks, og som forsøgsvis er blevet tildelt følgende struktur:

30

35



Opfindelsen illustreres af de følgende eksempler.

Eksempel 1

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (10 mg/ml) i 90% poly-
5 ethylenglycol 400 - 10% 1N HCl

Cisplatin (500 mg) opslæmmedes i en opløsning af 5 ml 1 N HCl og 45 ml polyethylenglycol 400. Efter 2,5 dages omrøring ved stuetemperatur (med beholderen beskyttet mod lys med aluminiumsfolie) opnåedes en klar gul opløsning. Portioner af opløsningen anbragtes i 17 ml ravgule hætte-
10 glas, tilstoppet med teflonbelagte propper, forseget med aluminiums- kapsler og anbragtes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Efter to ugers lagring ved 45°C, viste tyndtlagskromatografi (TLC) nærværelsen af et spor af transplatin og ca. 1% platin B. Efter to ugers lagring ved 56°C viste TLC nærværelsen af <1% transplatin og ca.
15 3% platin B. Prøver opbevaret i to uger ved 56°C fortyndedes med 4, 9 og 19 volumener vand til opnåelse af klare opløsninger indeholdende henholdsvis 2, 1 og 0,5 mg/ml cisplatin. En let uklarhed udvikledes i hver af de fortyndede prøver efter henstand ca. 18 timer ved stuetemperatur.

20

Eksempel 2

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (10 mg/ml) i 90% poly-
ethylenglycol 400 - 10% 0,5N HCl

5 ml rensat vand U.S.P. og 5,0 ml 1 N HCl blandedes, og 90,0 ml
25 polyethylenglycol 400 tilsattes. Til 50 ml af ovennævnte opløsning sattes 500 mg cisplatin og blandingen beskyttedes mod lys med aluminiumsfolie og omrørtes ved stuetemperatur i 24 timer, til der tilvejebragtes en klar opløsning. TLC af den frisk fremstillede opløsning viste kun en cisplatinzone med et muligt spor af transplatin. 2 ml portioner
30 af opløsningen anbragtes i 17 ml ravgule hætteglas, tilstoppet med teflonbelagte propper, forseget med aluminiumskapsler og anbragtes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Et prøvehætteglas blev frosset i et tøris-acetonebad i en time og henstod til stuetemperatur. En klar opløsning opnåedes uden tegn på udfældning. Efter
35 tre måneders lagring ved både 37°C og 45°C viste TLC nærværelsen af 1-2% platin B og et muligt spor af transplatin. Efter en måneds lagring ved 56°C viste TLC nærværelsen af mere end 5%, men mindre en 10% platin B og et spor af transplatin. Prøver opbevaret ved 37°C og 45°C i tre måneder og ved 56°C i en måned fortyndedes med fire volumener rensat vand U.S.P.

til opnåelse af klare opløsninger indeholdende 2 mg/ml cisplatin. De fortyndede opløsninger forblev klare efter 24 timers henstand ved stuetemperatur.

5 Eksempel 3

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (10 mg/ml) plus CaCl_2 (20 mg/ml) i 90% polyethylenglycol 400 - 10% 0,5N HCl

- 2 g reagensklassificeret vandfrit CaCl_2 opløstes i en blanding af 5 ml rensat vand U.S.P. og 5 ml 1 N HCl. Polyethylenglycol 400 (89 ml)
- 10 tilsattes for at bringe volumenet på 100 ml. Til 50 ml af denne opløsning sattes 550 mg cisplatin, og blandingen beskyttedes mod lys med aluminiumsfolie og omrørtes ved stuetemperatur i 24 timer, til der tilvejebragtes en klar opløsning. TLC af den frisk fremstillede opløsning viste kun en cisplatinzone med et muligt spor af transplatin. 2 ml por-
- 15 tioner af opløsningen anbragtes i 17 ml ravgule hætteglas, tilstoppet med teflonbelagte propper, forseglet med aluminiumskapsler og anbragtes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Et prøvehætteglas anbragtes i et tøris-acetonebad i 0,5 time og blev frosset til en klar gel. Det henstod derefter til stuetemperatur, og en klar opløs-
- 20 ning opnåedes. Efter tre måneders lagring ved 37°C viste TLC nærværelsen af ca. 1-2% platin B og et muligt spor af transplatin. Efter tre måneders lagring ved 45°C viste TLC nærværelsen af ca. 5% platin B og et muligt spor af transplatin. Efter en måneds lagring ved 56°C viste TLC nærværelsen af 8-10% platin B og et spor af transplatin. Prøver opbe-
- 25 varet ved 37°C og 45°C i tre måneder og ved 56°C i en måned fortyndedes med fire volumener rensat vand U.S.P. til opnåelse af klare opløsninger indeholdende 2 mg/ml cisplatin. De fortyndede opløsninger forblev klare efter 24 timers henstand ved stuetemperatur.

30 Eksempel 4

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (Ca. 22 mg/ml) plus CaCl_2 (25 mg/ml) i 90% polyethylenglycol - 10% 0,5N HCl

- Til 3 ml af en opløsning af 90% polyethylenglycol 400 og 10% 0,5N HCl sattes 45 mg cisplatin, og blandingen omrørtes ca. 1 time ved stue-
- 35 temperatur, til der tilvejebragtes en klar opløsning. Yderligere 30 mg cisplatin tilsattes (totalt 25 mg/ml), og blandingen omrørtes ved ca. 45°C i en time og derefter ved stuetemperatur i 18 timer til frembringelse af en næsten fuldstændig opløsning. Den lille mængde uopløseligt materiale fjernedes ved filtrering. TLC af filtratet viste kun en

materiale fjernedes ved filtrering. TLC af filtratet viste kun en cisplatinzone med et muligt spor af transplatin. Resten af opløsningen anbragtes i et 17 ml ravgule hætteglas, tilstoppet med en teflonbelagt prop, forseglet med en aluminiumskapsel og holdtes ved 45°C i tre måneder. Efter tre måneders lagring ved 45°C viste TLC nærværelsen af ca. 1-2% platin B og intet transplatin. Fortynding af den lagrede opløsning med rensset vand U.S.P. til en koncentration på 2 mg/ml cisplatin gav klare opløsninger efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

10

Eksempel 5

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (Ca. 12 mg/ml) plus NaCl (10 mg/ml) i 90% polyethylenglycol 400 - 10% 0,5N HCl

Natriumchlorid (100 mg) opløstes i en opløsning af 5 ml rensset vand U.S.P. og 5 ml 1N HCl. Til denne opløsning sattes 90 ml polyethylenglycol 400, og blandingen omrørtes i 15 minutter. Til 50 ml af sidstnævnte opløsning sattes 500 mg cisplatin, og blandingen omrørtes i mørke ved stuetemperatur i tre dage til frembringelse af en klar opløsning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinplet. Høj-effektiv væsekromatografisk analyse (HPLC) af den friskfremstillede opløsning viste, at den indeholdt 12 mg cisplatin pr. ml. Portioner forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sattes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Efter tre måneders lagring ved 37°C viste TLC nærværelse af mindre end 1% platin B og intet transplatin. Efter lagring ved 56°C i en måned viste TLC nærværelse af 1-2% platin B og intet transplatin. Fortynding af de lagrede prøver med rensset vand U.S.P. til en koncentration på 2 mg/ml cisplatin gav klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

HPLC analyser af prøver, der var lagret i 3 måneder ved 45°C, i 6 måneder ved 37°C og i 8 måneder ved stuetemperatur, viste styrketab på hhv. 6,6%, 6,1% og 2,3%.

30

Eksempel 6

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (11,4 mg/ml) plus NaCl (10 mg/ml) i 90% polyethylenglycol 400 - 10% vand

Til en opløsning af 50 mg NaCl i 5 ml rensset vand U.S.P. og 45 ml polyethylenglycol 400 sattes 500 mg cisplatin, og blandingen omrørtes i mørke ved stuetemperatur i 6 timer til frembringelse af en klar opløs-

ning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinplet; HPLC-analyse viste, at den indeholdt 11,4 mg cisplatin pr. ml. Portioner forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sattes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Efter tre måneders lagring ved 37°C og 45°C viste TLC nærværelse af 1% platin B og intet transplatin. Efter lagring ved 56°C i en måned viste TLC nærværelse af 2-3% platin B og intet transplatin. Fortynding af de lagrede prøver med rensat vand U.S.P. til en koncentration på 2 mg/ml cisplatin gav klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

HPLC analyser af prøver, der var lagret i 3 måneder ved 45°C, i 6 måneder ved 37°C og i 7 måneder ved stuetemperatur, viste styrketab på hhv. 6,1%, 7,0% og 0,9%.

15 Eksempel 7

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (10 mg/ml) i 90% polyethylenglycol 600 - 10% 0,5N HCl

Til en opløsning af 2,5 ml rensat vand U.S.P., 2,5 ml 1N HCl og 45 ml polyethylenglycol 600 sattes 500 mg cisplatin, og blandingen omrørtes i mørke ved stuetemperatur i 5 timer til frembringelse af en klar opløsning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinplet. Prøver af den friskfremstillede opløsning fortyndedes med 1, 2, 3, 4, 5 og 9 volumener rensat vand U.S.P.; disse fortyndede opløsninger viste ingen krystallisation efter 16 timers henstand ved stuetemperatur eller 4°C. Portioner af den friskfremstillede opløsning forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sattes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Efter tre måneders lagring ved 37°C og 45°C i 3 måneder viste TLC nærværelse af 1% platin B og intet transplatin. Efter lagring ved 56°C i en måned viste TLC nærværelse af 3,4% platin B og intet transplatin. Fortynding af de lagrede prøver med rensat vand U.S.P. til en koncentration på 2 mg/ml cisplatin gav klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

35 Eksempel 8

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (10 mg/ml) plus NaCl (10 mg/ml) i 90% polyethylenglycol 400 - 10% 0,2N HCl

Til en opløsning af 0,5 mg NaCl i 4 ml rensat vand U.S.P., 1 ml 1N HCl og 45 ml polyethylenglycol 400 sattes 250 mg cisplatin, og blandin-

gen omrørtes i mørke ved stuetemperatur i 4 timer til frembringelse af en klar gul opløsning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinplet. Fortyndinger af den friskfremstillede opløsning med 1, 2, 3, 4, 5 og 9 volumener rensat vand U.S.P. gav klare opløsninger, som
5 forblev klare efter 24 timers henstand ved stuetemperatur. 1-, 2-, 3-, 4- og 5-volumens-fortyndingerne viste ingen krystallisation, når de opbevaredes ved 4°C i 24 timer. Portioner af den friskfremstillede opløsning forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sættes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer.
10 Efter lagring ved 37°C i 3 måneder viste TLC nærværelse af 1% platin B med et muligt spor af transplatin. Efter lagring ved 45°C i 3 måneder viste TLC nærværelse af 5% platin B med et muligt spor af transplatin. Efter lagring ved 56°C i en måned viste TLC nærværelse af 2-3% platin B og intet transplatin. Fortynding af de lagrede prøver med rensat vand
15 U.S.P. til en koncentration på 2 mg/ml cisplatin gav klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

Eksempel 9

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (2,5 mg/ml), NaCl (9 mg/ml)
20 og mannitol (12,5 mg/ml) i surt 31% (vægt/volumen) vandigt polyethylen-
glycol 6000

Natriumchlorid (0,9 g), mannitol (1,25 g) og polyethylenglycol 6000 31,3 g) opløstes i tilstrækkeligt rensat vand U.S.P. til frembringelse af 100 ml opløsning, og opløsningen gjordes sur til en pH-værdi på
25 2,2 med 1N HCl (0,7 ml). Cisplatin (255 mg) tilsættes, og blandingen omrørtes i mørke ved stuetemperatur i 3 dage til frembringelse af en klar opløsning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinzone. Portioner af den friskfremstillede opløsning forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sættes til lagringsstabilitetsforsøg ved 45°C og 56°C. Efter lagring i to måneder ved
30 45°C og 56°C viste TLC mindre end 1% platin B og intet transplatin. Fortynding af de lagrede prøver med en tilsvarende volumen rensat vand U.S.P. gav klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

Eksempel 10

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (15,8 mg/ml) plus NaCl (10 mg/ml) i 90% vandigt polyethylenglycol 400

- Polyethylenglycol 400 (90 ml) opløstes i en opløsning af 1,0 g NaCl i 10 ml rensat vand U.S.P. Til 60 ml af den resulterende opløsning sættes 900 mg cisplatin, og blandingen omrørtes i mørke ved stuetemperatur i fem timer til frembringelse af en klar opløsning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinzone; HPLC analyse viste, at den indeholdt 15,8 mg cisplatin pr. ml. Fortynding af den friskfremstillede opløsning med fire volumener rensat vand U.S.P. gav en klar opløsning, som forblev klar efter 24 timers henstand ved stuetemperatur. Portioner af den friskfremstillede opløsning forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sættes til lagringsstabilitetsforsøg ved forskellige temperaturer. Efter to måneders lagring ved 45°C viste TLC 1,5% platin B og intet transplatin. Efter en måneds lagring ved 56°C viste TLC 2% platin B og intet transplatin. Den ved 56°C lagrede prøve fortyndedes til en koncentration på 2 mg/ml med sterilt vand til injektion, og den ved 45°C lagrede prøve fortyndedes til koncentrationer på 2,5 og 5,0 mg/ml cisplatin med sterilt vand til injektion. De gav alle klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

HPLC analyse af prøver, der var lagret i 3 måneder ved 45°C, i 6 måneder ved 37°C og i 8 måneder ved stuetemperatur, viste styrketab på hhv. 7,6%, 7,6% og 0%.

25

Eksempel 11

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (15 mg/ml) plus CaCl₂ (25 mg/ml) i 90% vandigt polyethylenglycol 400

- Til en opløsning af 2,5 g CaCl₂ i 10 ml rensat vand U.S.P. sættes 90 ml polyethylenglycol 400, og den resulterende opløsning omrørtes i ti minutter. Til 50 ml af ovennævnte opløsning sættes 750 ml cisplatin, og blandingen omrørtes i fem timer i mørke ved stuetemperatur i 6 timer til frembringelse af en klar opløsning. TLC af den friskfremstillede opløsning viste kun en cisplatinzone. Fortyndinger af den friskfremstillede opløsning med hhv. 1, 2, 5 og 10 volumener rensat vand U.S.P. gav klare opløsninger. Portioner af den friskfremstillede opløsning forsegledes i 17 ml ravgule hætteglas som beskrevet i eksempel 3 og sættes til lagringsstabilitetsforsøg ved 45°C og 56°C. Efter lagring i to måneder ved 45°C og 56°C viste TLC nærværelse af 1,5% platin B og intet transplatin.

Efter en måneds lagring ved 56°C viste TLC 2,5-5% platin B og intet transplatin. Den ved 56°C lagrede prøve fortyndedes til en koncentration på 2 mg/ml og den ved 45°C lagrede prøve fortyndedes til koncentrationer på 2,5 og 5,0 mg/ml cisplatin med sterilt vand til injektion. De dannede
 5 alle klare opløsninger, som forblev klare efter henstand ved stuetemperatur i 24 timer.

Eksempel 12

Steril, stabil, koncentreret opløsning af cisplatin i 90% vandigt poly-
 10 ethylenglycol 400 - 10% 0,5N HCl (Etikettekrav er 15 mg/ml cisplatin-
aktivitet)

BEMÆRK: Cisplatin er en mulig carcinogen. Beskyttelsesklæder,
 -handsker, -masker, -briller og -hovedbeklædning skal bæres under hele
 proceduren. Alle arbejdsområder og udstyr skal renses fuldstændigt for
 15 at undgå fremtidig inficering.

FORSKRIFT

	<u>pr. ml</u>	<u>pr. 10,0 ml</u>
20 Cisplatin	0,015 g (1)	0,150 g
Natriumchlorid	0,015 g	0,150 g
0,5N saltsyre (2)	0,10 ml	1,0 ml
Polyethylenglycol 400		
(SENTRY kvalitet)	q.s. til 1,0 ml.	q.s. til 10,0 ml

25 (1) Denne cisplatinvægt forudsætter en styrke på 1000
 µg/mg. For at bestemme den nødvendige cisplatinmængde anvendes følgende
 formel:

$$\frac{1000 \times 0,015 \text{ g}}{\text{cisplatinstyrke i } \mu\text{g/mg}} = \text{gram nødvendig cisplatin}$$

30

(2) 1 liter 0,5N saltsyre fremstilles som følger:

1. 957,25 ml sterilt vand til injektion, U.S.P. anbringes i en ren
 1-liter Erlenmeyer-kolbe.

2. Under hurtig omrøring tilsættes 42,75 ml koncentreret saltsyre
 35 langsomt og omhyggeligt. Omrør i ti minutter. Luk med en ren butylgummi-
 prop.

FREMSTILLINGSINSTRUKTIONER TIL 1 LITER STERIL OPLØSNING

1. Anbring 100 ml 0,5 N saltsyre i en ren kalibreret 1-liter Erlenmeyer-kolbe indeholdende en passende omrører, såsom en 6 cm magnetisk teflonbeklædt omrørerstav.
5
2. Tilsæt, under moderat omrøring, 15,0 g natriumchlorid. Rør indtil saltet er fuldstændig opløst.
- 10 3. Tilsæt under hurtig omrøring 750 ml polyethylenglycol 400 (SENTRY kvalitet) og omrør i 5 minutter.
4. Fjern den magnetiske omrørerstav og led medfølgende væske tilbage til kolben.
- 15 5. Tilsæt forsigtigt 15,0 g cisplatinaktivitet.
6. Tilsæt polyethylenglycol 400 (SENTRY kvalitet) til 1-litermærket (der kræves ialt 880 ml polyethylenglycol 400).
- 20 7. Anbring atter teflonomrørerstaven i blandingen og luk med en ren butylgummiprop.
8. Pak kolben ind i aluminiumsfolie for at udelukke alt lys.
- 25 9. Omrør hurtigt i 24-48 timer ved omgivelsestemperatur. Der skal opnås en klar opløsning. Hvis der ikke fås en klar opløsning inden for 48 timer, kan blandingen opvarmes til 37-40°C i 2-6 timer under fravær af luft og lys for at fremskynde hurtig opløsning af den tilbageværende cisplatin. Køl til 23-27°C.
- 30 10. Under anvendelse af aseptisk teknik passeres den mørkegule opløsning under et passende sterilt nitrogentryk gennem et passende sterilt pyrogenfrit 0,22 µ Millipore filter. Saml det sterile filtrat i en steril, pyrogenfri Erlenmeyer-kolbe. Luk med en steril butylgummiprop.
- 35 Opløsningen kan opbevares i mørke.
11. Fyld den nødvendige mængde steril opløsning på sterile pyrogenfrie ravgule hætteglas. Luk med steril pyrogenfri teflonprop. Forsegel med sterile aluminiumforseglinger.

12. Hætteglassene skal indeholde følgende advarselsetikette:

IKKE TIL DIREKTE INTRAMUSCULÆR ELLER INTRAVENØS BRUG*

- 5 * PEG-400 opløsningen kan fortyndes med 14 dele sterilt
 vand til injektion, U.S.P., eller steril normal saltopløs-
 ning, U.S.P., til dannelse af 1 mg/ml cisplatinopløsning.
 Hvis højere koncentrationer er nødvendige, kan der anvendes
 forholdsvis mindre sterilt vand eller saltopløsning.
10 De fortyndede opløsninger kan anvendes intravenøst eller
 er stabile ved stuetemperatur (22-26°C) i mindst 48 timer.
 Frys ikke fortyndede opløsninger, da krystaller kan dan-
 nes.

13. Opbevar hætteglassene i mørke.

15

Eksempel 13

Stabil, koncentreret opløsning af cisplatin (2,5 mg/ml), NaCl (9 mg/ml),
CaCl₂ (15 mg/ml) og mannitol (10 mg/ml) i surt 31% vandigt poly-
ethylenglycol 400

- 20 Natriumchlorid (0,9 g), CaCl₂ (1,5 g) og mannitol (1,0 g) opløstes
 i en blanding af 31,25 g polyethylenglycol 400 og 40 ml rensat vand
 U.S.P. Opløsningen gjordes sur til en pH-værdi på 2,2 med 1N HCl (0,4
 ml), 255 mg cisplatin tilsattes, og volumenet bragtes til 100 ml med
 rensat vand U.S.P., og blandingen omrørtes i fem timer i mørke ved stue-
25 temperatur til frembringelse af en klar opløsning. TLC af den friskfrem-
 stillede opløsning viste kun en cisplatinzone.

Eksempel 14

- 30 Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 5 gentages med undtagelse
 af, at det anvendte natriumchlorid deri erstattes af en tilsvarende
 mængde magnesiumchlorid, og en stabil koncentreret opløsning af cis-
 platin fremstilles derved.

Eksempel 15

- 35 Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 5 gentages med undtagelse
 af, at det anvendte natriumchlorid deri erstattes af en tilsvarende
 mængde triethylaminhydrochlorid, og en stabil koncentreret opløsning af
 cisplatin fremstilles.

Eksempel 16

- Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 5 gentages med undtagelse af, at det anvendte polyethylenglycol 400 deri erstattes af en tilsvarende mængde polyethylenglycol 200 og 300, henholdsvis, og stabile
- 5 koncentrerede opløsninger af cisplatin fremstilles.

Eksempel 17

- Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 9 gentages med undtagelse af, at det anvendte polyethylenglycol 6000 deri erstattes af en tilsvarende mængde polyethylenglycol 1000 og 4000, henholdsvis, og stabile
- 10 koncentrerede opløsninger af cisplatin fremstilles.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en stabil, koncentreret opløsning af cisplatin-(II)-diamindichlorid kaldet cisplatin i et opløsningsmiddel, KENDETEGNET ved, AT man opløser en tilstrækkelig mængde
5 cisplatin i opløsningsmidlet til tilvejebringelse af en cisplatinkoncentration på 2,5 til ca. 25 mg/ml, hvilket opløsningsmiddel indeholder fra ca. 30% til ca. 95% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 150 til ca. 9000 eller en methoxypolyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 300 til ca. 6000, eller en blanding
10 deraf, og fra ca. 5% til ca. 70% vand, hvorhos opløsningen også indeholder i det mindste én ikke-toksisk, pharmaceutisk acceptabel chloridionkilde i en mængde, som er i det mindste ca. ækvivalent med den mængde cisplatin, som er til stede i opløsningen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT opløsningsmidlet omfatter fra ca. 80% til ca. 95% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 250 til ca. 1600 eller en methoxypolyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 300 til 800 eller en blanding deraf, og fra ca. 5% til ca. 20% vand, idet opløsningen også
15 indeholder i det mindste én ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabel chloridionkilde i en mængde, som ligger i området fra ca. to til ca. ti ækvivalenter pr. ækvivalent cisplatin i opløsningen, og idet opløsningen indeholder fra ca. 5 til ca. 20 mg cisplatin pr. ml.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT den ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable chloridionkilde er saltsyre, natriumchlorid, calciumchlorid, magnesiumchlorid eller triethylaminhydrochlorid
25 eller en blanding deraf.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT opløsningsmidlet omfatter fra ca. 85% til ca. 90% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 250 til ca. 650 og fra ca. 10% til ca. 15%
30 vand, hvilken opløsning også indeholder en chloridionkilde udvalgt fra saltsyre, natriumchlorid og blandinger deraf, i en mængde, som ligger i området fra ca. tre til ca. syv ækvivalenter pr. ækvivalent cisplatin i opløsningen, og idet opløsningen har en cisplatinkoncentration på fra ca. 10 til ca. 15 mg/ml.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, KENDETEGNET ved, AT opløsningen
35 gøres steril og forsegles i en beholder, såsom et hætteglas.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, KENDETEGNET ved, AT opløsningen indeholder fra 10-15 mg cisplatin pr. ml og fra ca. 10 til ca. 15 mg NaCl pr. ml i et opløsningsmiddel, der består af ca. 90% polyethylen-

glycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra 350 til ca. 450 og ca. 10% vand.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 5, KENDETEGNET ved, AT opløsningen indeholder fra 10-15 mg cisplatin pr. ml og fra ca. 10 til ca. 15 mg NaCl pr. ml i et opløsningsmiddel, der består af ca. 90% polyethylen-glycol med en gennemsnitsmolekylvægt på fra 350 til ca. 450 og ca. 10% fortyndet saltsyre med en koncentration på op til ca. 0,5 N.

10

15

20