



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **170616**

(13) B

(51) Int Cl<sup>5</sup> A 61 K 31/71, 9/14

### Styret for det industrielle rettsvern

---

|                     |          |                        |                       |
|---------------------|----------|------------------------|-----------------------|
| (21) Søknadsnr      | 854194   | (86) Int. inng. dag og |                       |
| (22) Inng. dag      | 21.10.85 | søknadsnummer          |                       |
| (24) Løpedag        | 21.10.85 | (85) Videreføringsdag  |                       |
| (41) Alm. tilgj.    | 23.04.86 | (30) Prioritet         | 22.10.84, GB, 8426672 |
| (44) Utlegningsdato | 03.08.92 |                        |                       |

|                  |                                                                                                                                                                                              |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (71) Patentsøker | SrL Farmitalia Carlo Erba, Via Carlo Imbonati 24, I-20159 Milano, IT                                                                                                                         |
| (72) Oppfinner   | Gaetano Gatti, Sesto San Giovanni, Milano, IT<br>Diego Oldani, Robecco sul Naviglio, Milano, IT<br>Carlo Confalonieri, Cusano Milanino, Milano, IT<br>Luciano Gambini, Cornaredo, Milano, IT |
| (74) Fullmektig  | Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo                                                                                                                                                    |

---

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av et lyofilisert preparat av et antracyklinglykosid

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Metode for produksjon av en injiserbar oppløsning av et antracyklinglykosid ved rekonstituering av et stabilt, hurtig oppløselig, lyofilisert preparat omfattende antracyklinglykosidet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som aktiv medikamentsubstans.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av et lyofilisert preparat av et antracyklin glucosid med forbedret oppløselighet i en oppløsning egnet for injeksjon.

5

Det ovenfor angitte lyofiliserte preparat karakteriseres ved at det i tillegg til den aktive medikamentsubstans inneholder et medoppløseliggjøringsmiddel som er istand til å forbedre oppløseligheten for den lyofiliserte kake når den rekonstitueres, spesielt når rekonstitueringen skjer med fysiologisk saltoppløsning.

10

Det er generelt kjent at rekonstituering med steril fysiologisk saltoppløsning er foretrukket, heller enn rekonstituering med sterilt vann, for å oppnå isotoniske rekonstituerte injiserbare oppløsninger, det vil si oppløsninger med en tonisitet som er mere kompatibel enn den for blod.

15

Det er også kjent at oppløselighetsproblemene noen ganger opptrer ved rekonstituering, spesielt med fysiologisk saltoppløsning av visse antracyklinglykosidholdige frysetørkede preparater, fordi den lyofiliserte kake oppløses noe langsomt og fullstendig oppløsning kan kreve lang rysting.

20

Problemet har spesiell relevans med henblikk på den erkjente toksisitet for medikamenter av antracyklinglykosidfamilien. Det er nu funnet at nærværet av et egnet medoppløseliggjøringsmiddel i et lyofilisert antracyklinglykosidholdig preparat i stor grad øker oppløseligheten for medikamentet slik at det ved rekonstituering, for eksempel med fysiologisk saltoppløsning, men også med sterilt vann, uten vanskelighet oppnås total oppløsning i løpet av sekunder.

25

30

Den antracyklinglykosidaktive medikamentsubstans i det farmasøytiske preparat som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan være et hvilket som helst antracyklinglykosid, for eksempel et av de som er beskrevet i GB-PS 1 161 278, 1 217

35

133, 1 457 632, 1 467 383, 1 500 421 og 1 511 559. Spesielt er antracyklinglykosidet for eksempel doksorubisin, 4'-epi-doksorubisin (det vil si epirubisin), 4'-desoksy-doksorubisin (det vil si esorubisin), daunorubisin og 4-demetoksy-daunorubisin (det vil si idarubisin).

Medoppløsliggjøringsmidlet som benyttes som oppløselighetsforbedrer i preparatet er en forbindelse valgt blant gruppen omfattende hydroksy-, merkapto- eller aminobenzosyre, for eksempel p-hydroksy- eller o-hydroksy- eller p-aminobenzo-syre, et alkalimetallsalt derav, for eksempel et natrium- eller kaliumsalt, en C<sub>1-4</sub> alkylester derav, for eksempel en metyl-, etyl-, propyl- eller butylester, et ringhalogenert metylsubstituert fenol, for eksempel 3-metyl-4-klorfenol eller 3,5-dimetyl-4-klorfenol; en aminosyre, spesielt en nøytral aminosyre og for eksempel en nøytral alifatisk aminosyre som for eksempel glysin, alanin, leucin og lignende, en nøytral tioalifatisk aminosyre som for eksempel cystein eller metioninsyre, en nøytral aromatisk aminosyre som for eksempel fenylalanin eller tyrosin eller en nøytral heterocyklisk aminosyre som for eksempel prolin eller hydroksyprolin; eller en kombinasjon av to eller flere av disse forbindelser.

Noen av de ovenfor angitte medoppløsliggjøringsmidler er kjente for anvendelse som preserveringsmidler/bakteriostater i farmasøytiske formuleringer, men det er intet kjent om deres mulige rolle som oppløselighetsforbedrere ved rekonstituering av lyofiliserte preparater, for eksempel antracyklinglykosidholdige preparater. For eksempel snakker K.P. Flora et al. ("J.Pharm. Pharmacol." 1980, 32:577) om frysetørking av doksorubisin.hydroklorid-formuleringer inneholdende 4 deler p-hydroksy-benzosyremetylester og 1 del p-hydroksy-benzosyrepropylester som preserveringsmiddel, men det er ikke angitt noen indikasjon hva angår den mulige rolle for dette preserveringsmiddel når det gjelder å forbedre oppløseligheten for det frysetørkede preparat. Videre er det ingen

antydning i artikkelen til Flora et al. at oppløsningene som benyttes for frysetørkingsprosessen kan være egnet for injeksjon. Som kjent må oppløsninger for injeksjon være sterile, spesielt oppnås vandige oppløsninger fra et lyofilisert preparat ved oppløsning av dette i sterilt, pyrogentfritt vann for injeksjon, mens dette ikke er resultatet når det gjelder Floras oppløsninger.

I henhold til dette tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av et lyofilisert preparat av et antracyklinglykosid, med forbedret oppløselighet i en oppløsning egnet for injeksjon, der det lyofiliserte preparat omfatter

i) et antracyklinglykosid valgt blant doksorubisin, 4'-epi-doksorubisin, 4'-desoksydoksorubisin, daunorubisin og 4-demetoksydaunorubisin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

ii) et medoppløsningsmiddel som er en o-hydroksy- eller p-hydroksybenzosyre eller en C<sub>1-4</sub>-alkylester derav; 3-metyl-4-klorfenol; 3,5-dimetyl-4-klorfenol; glycin; cystein; fenylalanin; prolin; eller en kombinasjon av 2 eller flere slike forbindelser; og

iii) et inert drøymiddel; idet forholdet mellom komponentene (i) og (ii) er slik at det pr. 10 vekt-deler komponent (i) er tilstede 0,1 til 10 deler komponent (ii),

og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at den omfatter

a) tilsetning konsekutivt under omrøring av antracyklinglucosider, eller et salt derav, og det inerte drøymiddel, til en oppløsning av medoppløsningsmiddelet i vann for injeksjon;

b) eventuelt tilsetning av ytterligere vann for injeksjon for å oppnå det ønskede sluttvolum;

c) klargjøring og filtrering av oppløsningen under sterile betingelser;

d) frysing av oppløsningen; og

e) tørking av oppløsningen.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er medoppløsningsmidlet en o-hydroksy- eller p-hydroksybenzosyre eller en C<sub>1-4</sub>-alkylester derav eller 3-metyl-4-klorfenol eller en kombinasjon av tre eller flere slike forbindelser;

5 og der fremgangsmåten karakteriseres ved at

- frysingen av oppløsningen under c) gjennomføres ved en temperatur mellom -40 og -50°C i 4 til 5 timer; og
- tørkingen av oppløsningen under e) gjennomføres ved en slutt-temperatur av 40 til 50°C i 6 til 7 timer.

10 Et spesielt foretrukket middel er p-hydroksybenzosyremetyl-ester.

15 I preparatene kan det farmasøytiske akseptable salt av antracyklinglykosidet være enten et salt med en uorganisk syre slik som for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller et salt med en organisk syre som for eksempel eddiksyre, benzosyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oksalsyre, glyoksylsyre, 20 glyoksylsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre eller benzensulfonsyre. Et spesielt foretrukket salt er saltet med saltsyre. Oppløsningen egnet for injeksjon kan spesielt være en fysiologisk saltoppløsning.

25 Ifølge oppfinnelsen er uttrykkene "farmasøytisk" og lignende ment å henvise til anvendelser både på human- og veterinærområdet. Uttrykkene "lyofilisert" og "frysetørket" angir det samme.

30 Mens hovedkomponentene av de lyofiliserte formuleringer er det antracyklinglykosidaktive medikament og det ovenfor angitte medoppløsliggjøringsmiddel, er et inert drøymiddel vanligvis tilstede som ytterligere komponent og er for eksempel laktose, mannitol, sorbitol eller maltose og 35 fortrinnsvis laktose i egnet mengde.

De relative andeler av det aktive medikament og med-oppløseliggjøringsmiddel i preparatet er slik at for 10 vekt-deler aktivt medikament er det tilstede ca. 0,1-10 og fortrinnsvis 0,5-2 vekt-deler medoppløseliggjøringsmiddel; et  
5 spesielt foretrukket vektforhold mellom medoppløseliggjøringsmiddel og medikament er 1:10. De lyofiliserte formuleringer som benyttes i oppfinnelsens fremgangsmåte kan inneholde den aktive substans i forskjellige mengder og karakteristiske formuleringer inneholder for eksempel 5, 10,  
10 20, 25 eller 50 mg antracyklinglykosid.

Som allerede sagt øker nærværet av medoppløseliggjøringsmiddel i de lyofiliserte preparater i vesentlig grad oppløseligheten for medikamentet slik at oppløsningstider ved  
15 rekonstituering, for eksempel med fysiologisk saltoppløsning, sterkt reduseres, sogar fra ca. 2 minutter (for rekonstituering av lyofiliserte formuleringer som ikke inneholder oppløselighetsforbedrere) til 10-30 sekunder eller mindre.

20 De lyofiliserte formuleringer som fremstilles ved oppfinnelsens fremgangsmåte kan fremstilles ved på konvensjonell måte å følge vanlige frysetørkingsteknikker mens man imidlertid tar alle de forholdregler som er nødvendige ved manipulering av toksiske substanser slik som antracyklinglykosider. For eksempel blir medoppløseliggjøringsmidlet,  
25 antracyklinglykosidet og det inerte drøymiddel suksessivt bragt til oppløsning under omrøring i en egnet mengde av luftet vann for injeksjon og så blir ytterligere vann tilsatt for å nå det ønskede sluttvolum. Den resulterende oppløsning  
30 klares og filtreres under sterile betingelser og fordeles i sterile beholdere, for eksempel ampuller med ønsket kapasitet. Frysing av oppløsningen, for eksempel ved  $-40^{\circ}\text{C}$  til  $50^{\circ}\text{C}$  i ca. 4 til 5 timer og tørking, for eksempel ved en slutttemperatur på  $40^{\circ}$ - $50^{\circ}\text{C}$  i ca. 6 til 7 timer, gjennomføres  
35 derefter og ampullene forsegles under sterile betingelser ifølge vanlige prosedyrer.

De tørre, uåpnede ampuller er totalt stabile i minst 3 måneder ved 40°C. Også rekonstitueringen gjennomføres av de frysetørkede preparater, for eksempel med steril fysiologisk saltoppløsning, på konvensjonell måte. Således benyttes for eksempel fysiologisk saltoppløsning, for eksempel 0,9% vandig natriumkloridoppløsning, i et volum som kan variere avhengig av type og mengde av aktiv forbindelse i den lyofiliserte kake, volumer fra 5-25 ml oppløsning kan benyttes for eksempel for rekonstituering av 5-50 mg antracyklinglykosid.

De rekonstituerte oppløsninger har en pH-verdi som kan variere mellom ca. 3 og ca. 6,5, spesielt avhengig av arten med oppløsningsgjøringsmiddel.

Eksempler på tumorer som kan behandles er for eksempel sarkomer, inkludert osteogene og mykvevssarkomer, karsinomer, for eksempel bryst-, lunge-, blære-, tyroid, prostata- og ovariekarsinomer, lymfomer, inkludert Hodgkin og ikke-Hodgkinlymfomer, neuroblastomer, Wilms tumor og leukemi inkludert akutt lymfoblastisk leukemi og akutt myeloblastisk leukemi.

Eksempler på spesifikke tumorer som kan behandles er Moloney Sarcoma virus, Sarcoma 180 Ascit, fast Sarkom 180, mas-setransplanterbar leukemi, L 1210 leukemi og lymfosyttisk P 388 leukemi.

De injiserbare rekonstituerte oppløsninger administreres ved hurtig intravenøs injeksjon eller infusjon i henhold til et antall mulige doseplaner. Egnede doseplaner for doksorubisin kan for eksempel være 60 til 75 mg aktivt medikament pr. m<sup>2</sup> kroppsoverflate gitt i en enkel hurtig infusjon og gjentatt etter 21 dager; en alternativ plan kan være 30 mg/m<sup>2</sup> dag ved intravenøs injeksjon i 3 dager hver 28. dag.

Egnede doser for 4'-epi-doksorubisin og 4'-desoksy-doksorubisin kan for eksempel være 75 til 90 mg/m<sup>2</sup> henholdsvis

25-35 mg/m<sup>2</sup>, gitt i en enkel infusjon som gjentas etter 21 dager.

Idarubisin, det vil si 4-demetoksy-daunorubisin, kan for eksempel administreres intravenøst ved enkeltdoser på 13-15 mg/m<sup>2</sup> hver 21. dag ved behandling av faste tumorer, mens en foretrukket doseplan ved behandling av leukemi for eksempel er 10-12 mg/m<sup>2</sup> dag ved intravenøse administrering i 3 dager som blir gjentatt hver 15-21 dag; tilsvarende doser kan for eksempel følges også for daunorubisin.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

#### EKSEMPEL 1

Lyofiliserte doksorubisin-formuleringer ble fremstilt ved den nedenfor angitte prosedyre. De relative andeler av de forskjellige komponenter benyttet ved fremstillingen er som angitt nedenfor der mengdene er pr. ampulle:

|                             |                                             |
|-----------------------------|---------------------------------------------|
| doksorubisin, HCl           | 10.00 mg                                    |
| laktose. H <sub>2</sub> O   | 52,63 mg (ekvivalent 50 mg vannfri laktose) |
| p-hydroksybenzo-syremetyler | 0,50 mg                                     |
| vann                        |                                             |
| for injeksjoner             | q.s. til 2,50 ml                            |

p-hydroksy-benzosyremetyleren, doksorubisin.HCl og laktosen ble etterhverandre oppløst under omrøring i vann for injeksjon, avluftet ved nitrogengjenombobling (ca. 90% av det tilslutt nødvendige vannvolum). Avluftet vann for injeksjon ble så tilsatt for å oppnå sluttvolumet. Oppløsningen ble klaret gjennom et fiberglassforfilter og et 0,45 µm mikroporøst membran, og så filtrert under sterile betingelser gjennom en 0,22 µm mikroporøs membran; filtratet ble direkte samlet i sterilt område. Volumer på 2,5 ml oppløsning ble automatisk fordelt under sterile betingelser i sterile type III-farveløse glassampuller med 8/10 ml kapasitet.

Oppløsningene ble frosset i ampullene ved en temperatur ved-  
40°C til -45°C i 4-5 timer. Lyofiliseringen ble gjennomført  
ved tørking av produktet i sluttrinnet ved 43°-45°C i 6-7  
5 timer. Ampullene ble lukket med sterile klorbutylgummi-  
stoppere og tett med sterile aluminiumhetter.

Ved en analog prosedyre ble lyofiliserte doksorubisin-  
formuleringer inneholdende 20 mg aktivt medikament fremstilt  
10 fra:

|                                    |                             |
|------------------------------------|-----------------------------|
| doksorubisin, HCl                  | 20.00 mg                    |
| laktose. H <sub>2</sub> O          | 105.26 mg (ekvivalent 50 mg |
| vannfri                            | laktose)                    |
| 15 p-hydroksybenzo-<br>syremetyler | 2.00 mg                     |
| vann                               |                             |
| for injeksjoner                    | q.s. til 3.00 ml            |

Frysetørkingen ble gjennomført i type III-glassampuller med  
20 kapasitet 20/26 ml.

Ved en analog metode ble frysetørkede doksorubisin-formu-  
leringer inneholdende 50 mg aktivt medikament fremstilt fra:

|                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 25 doksorubisin, HCl             | 50.00 mg                    |
| laktose. H <sub>2</sub> O        | 263.15 mg (ekvivalent 50 mg |
|                                  | vannfri laktose)            |
| p-hydroksy-benzo-<br>syremetyler | 5.00 mg                     |
| vann                             |                             |
| 30 for injeksjoner               | q.s. til 5.00 ml            |

Frysetørkingen ble gjennomført i type III-glassampuller med  
kapasitet 50/57 ml.

35 Lyofiliserte doksorubisin-formuleringer analoge med de som er  
beskrevet ovenfor men inneholdende p-hydroksy-benzosyre eller  
henholdsvis p-aminobenzosyre, eller salisylsyre, eller 3-

metyl-4-klorfenol eller 3,5-dimetyl-4-klorfenol eller  
glysin, eller cystein eller fenylalanin eller prolin, istedet  
for p-hydroksybenzosyremetylester, ble også fremstilt ved  
analoge prosedyrer. For eksempel ble formuleringer som  
følger, frysetørket:

10 mg formulering

|                           |          |
|---------------------------|----------|
| doksorubisin, HCl         | 10.00 mg |
| laktose. H <sub>2</sub> O | 52.63 mg |

|                         |                  |
|-------------------------|------------------|
| 3-metyl-4-klorfenol     | 1.00 mg          |
| vann for<br>injeksjoner | q.s. til 2.50 ml |

20 mg formulering

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| doksorubisin, HCl         | 20.00 mg  |
| laktose. H <sub>2</sub> O | 105.26 mg |

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| p-hydroksy-benzo-<br>syremetylester | 2.00 mg |
|-------------------------------------|---------|

|                         |                  |
|-------------------------|------------------|
| vann<br>for injeksjoner | q.s. til 3.00 ml |
|-------------------------|------------------|

Frysetørking av disse formuleringer ble gjennomført som  
angitt tidligere i dette eksempel for formuleringer av samme  
doksorubisindosering.

De mengder som er angitt ovenfor og nedenfor er mengder pr.  
ampulle.

EKSEMPEL 2

Ved å arbeide analogt eksempel 1 ble lyofiliserte 4'-epi-  
doksorubisin-formuleringer fremstilt inneholdende 10, 20 og  
50 mg aktivt medikament. De relative andeler for de for-  
skjellige komponenter som ble benyttet i preparatene var som  
angitt nedenfor.

|                                                                           | <u>10 mg for-</u><br><u>formulering</u> | <u>20 mg for-</u><br><u>formulering</u> | <u>50 mg for-</u><br><u>formulering</u> |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4'-epi-dokso-<br>rubisin.HCl                                              | 10.00 mg                                | 20.00 mg                                | 50.00 mg                                |
| laktose.H <sub>2</sub> O                                                  | 52.63 mg                                | 105.26 mg                               | 263.15 mg                               |
| 5 p-hydroksy-<br>benzoesyre-<br>metylester                                | 1.00 mg                                 | 2.00 mg                                 | 5.00 mg                                 |
| vann for<br>injeksjoner q.s.til 2.50 ml q.s. til 3.00 ml q.s. til 5.00 ml |                                         |                                         |                                         |

10 De tre ovenfor angitte formuleringer ble frysetørket som beskrevet i eksempel 1 i type III- glassampuller med en kapasitet på henholdsvis 8/10 ml, 20/26 ml og 50/57 ml.

15 Tilsvarende frysetørkede 4' -epi-doksorubisin-formuleringer ble også fremstilt på analog måte men inneholdende et medoppløseliggjøringsmiddel valgt blant p-hydroksybenzoesyre, p-aminobenzoesyre, salisylsyre, 3-metyl-4-klorfenol, 3,5-dimetyl-4-klorfenol, glysin, cystein, fenylalanin og prolin i stedet for p-hydroksy-  
20 benzoesyremetylester.

### EKSEMPEL 3

Ved å følge en prosedyre analog den som er beskrevet i eksempel 1 ble lyofiliserte 4'-desoksy-doksorubisin-formu-  
25 leringer fremstilt inneholdende 5 og 25 mg aktivt medikament. De reaktive andeler for de forskjellige komponenter som ble benyttet ved fremstillingen var som angitt nedenfor:

|                                          | <u>5 mg formulering</u> | <u>25 mg formulering</u> |
|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 30 4'-epi-dokso-<br>rubisin.HCl          | 5.00 mg                 | 25.00 mg                 |
| laktose.H <sub>2</sub> O                 | 52.63 mg                | 263.15 mg                |
| p-hydroksy-<br>benzoesyre-<br>metylester | 0.50 mg                 | 2.50 mg                  |
| 35 vann for<br>injeksjoner               | q.s. til 2.00 ml        | q.s. til 5.00 ml.        |

De to formuleringer ble frysetørket i henhold til eksempel 1 i type III glassampuller med 8/10 ml henholdsvis 50/57 ml kapasitet.

5 Analoge lyofiliserte formuleringer ble også fremstilt inneholdende p-hydroksy-benzosyre eller p-amino-benzosyre eller salisylsyre eller 3-metyl-4-klorfenol eller 3,5-dimetyl-4-klorfenol eller glysin eller cystein eller fenylalanin eller prolin, istedet  
10 for p-hydroksy-benzosyremetyler.

#### EKSEMPEL 4

Ved å gå frem som i eksempel 1 ble lyofiliserte formuleringer inneholdende daunorubisin med 20 henholdsvis 50 mg aktivt  
15 medikament eller 4-demetoksy-daunorubisin med 5 henholdsvis 10 mg aktivt medikament, fremstilt. De relative andeler for komponentene i de forskjellige formuleringer var som angitt nedenfor:

|                              | <u>20 mg formulering</u> | <u>50 mg formulering</u> |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| daunorubizin.HCl             | 20.00 mg                 | 50.00 mg                 |
| mannitol                     | 100.00 mg                | 250.00 mg                |
| p-hydroksy-benzo-syremetyler | 2.00 mg                  | 5.00 mg                  |
| vann                         |                          |                          |
| 25 for injeksjoner           | q.s. til 3.00 ml         | q.s. til 7.5 ml          |
|                              | <u>5 mg formulering</u>  | <u>10 mg formulering</u> |
| 4-demetoksy-daun rubisin.HCl | 5.00 mg                  | 10.00 mg                 |
| 30 laktose.H <sub>2</sub> O  | 52.63 mg                 | 105.26 mg                |
| p-hydroksy-benzo-syremetyler | 0.50 mg                  | 1.00 mg                  |
| vann                         |                          |                          |
| for injeksjoner              | q.s. til 2.00 ml         | q.s. til 3.00 ml         |

35 Frysetrøkingen ble gjennomført i type I-glassampuller for daunorubisinholdige formuleringer: ampuller på 10/14 ml for 20 mg formuleringer henholdsvis ampuller med 50/57 ml

kapasitet for 50 mg formuleringer. Type III-glassampuller ble benyttet for frysetørking av 4-demetoksydaunorubisin-formuleringer: ampullenes kapasitet var 8/10 ml for 5 mg formuleringer og 20/26 ml for 10 mg formuleringer.

5 Analoge lyofiliserte preparater men inneholdende p-hydroksy-benzosyre eller p-amino-benzosyre eller salisylsyre eller 3-metyl-4-klorfenol eller 3,5-dimetyl-4-klorfenol, eller glysin eller cystein eller fenylalanin eller prolin i stedet for p-  
10 hydroksy-benzosyremetylester ble også fremstilt.

#### EKSEMPEL 5

Hver lyofiliserte formulering oppnådd ovenfor ble rekonstituert ved oppløsning i fysiologisk saltoppløsning på vanlig  
15 måte. Det benyttede volum saltoppløsning var avhengig av type og mengde aktivt medikament i preparatet. For preparater inneholdende 10 mg doksorubisin.HCl eller 10 mg 4'-epi-doksorubisin.HCl så vel som de som inneholdt 5 mg 4'-desoksy-doksorubisin.HCl eller 5 4-demetoksy-daunorubisin.HCl ble  
20 konstituert med 5 ml fysiologisk saltoppløsning.

Frysetørkede preparater inneholdende 20 mg doksorubisin.HCl, 20 mg 4'-epi-doksorubisin.HCl, 10 mg 4-demetoksy-daunorubisin.HCl eller 20 mg daunorubisin.HCl ble rekonstituert med 10 ml fysiologisk saltoppløsning, mens et volum på 25  
25 ml saltoppløsning ble benyttet for å rekonstituere lyofiliserte formuleringer inneholdende 50 mg doksorubisin.HCl, 50 mg 4'-epi-doksorubisin.HCl, 50 mg daunorubisin.HCl eller 25 mg 4'-desoksy-doksorubisin.HCl.

30 I alle tilfeller var rekonstitueringstiden meget kort idet totaloppløsning ble observert i løpet av 5-20 sekunder, og aldri lenger enn 30 sekunder.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av et lyofilisert preparat av et antracyklinglykosid, med forbedret oppløselighet i en oppløsning egnet for injeksjon, der det lyofiliserte preparat omfatter

i) et antracyklinglykosid valgt blant doksorubisin, 4'-epi-doksorubisin, 4'-desoksydoksorubisin, daunorubisin og 4-demetoksydaunorubisin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

ii) et medoppløsningsmiddel som er en o-hydroksy- eller p-hydroksybenzosyre eller en C<sub>1-4</sub>-alkylester derav; 3-metyl-4-klorfenol; 3,5-dimetyl-4-klorfenol; glycin; cystein; fenylalanin; prolin; eller en kombinasjon av 2 eller flere slike forbindelser; og

iii) et inert drøyemiddel; idet forholdet mellom komponentene (i) og (ii) er slik at det pr. 10 vekt-deler komponent (i) er tilstede 0,1 til 10 deler komponent (ii),

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n o m f a t t e r :

a) tilsetning konsekutivt under omrøring av antracyklinglucosider, eller et salt derav, og det inerte drøyemiddel, til en oppløsning av medoppløsningsmiddelet i vann for injeksjon;

b) eventuelt tilsetning av ytterligere vann for injeksjon for å oppnå det ønskede sluttvolum;

c) klargjøring og filtrering av oppløsningen under sterile betingelser;

d) frysing av oppløsningen; og

e) tørking av oppløsningen.

2.

Fremgangsmåte i henhold til krav 1 for fremstilling av et lyofilisert preparat av et antracyklinglucosid, med forbedret oppløselighet i en oppløsning egnet for injeksjon, der det lyofiliserte preparat omfatter

i) et antracyklinglukosid valgt blant doksorubisin, 4'-epi-doksorubisin, 4'-desoksydoksorubisin, daunorubisin og 4-demetoksydaunorubisin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5 ii) et medoppløsningsmiddel som er en o-hydroksy- eller p-hydroksybenzoesyre eller en C<sub>1-4</sub>-alkylester derav eller 3-metyl-4-klorfenol eller en kombinasjon av 2 eller flere slike forbindelser; og

10 iii) et inert drøymiddel, idet forholdet mellom komponentene (i) og (ii) er slik at det pr. 10 vekt-deler komponent (i) er tilstede 0,1 til 10 deler komponent (ii),

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

15 a) tilsetning konsekutivt under omrøring av antracyklinglucosider, eller et salt derav, og det inerte drøymiddel, til en oppløsning av medoppløsningsmiddelet i vann for injeksjon;

b) eventuelt tilsetning av ytterligere vann for injeksjon for å oppnå det ønskede sluttvolum;

20 c) klargjøring og filtrering av oppløsningen under sterile betingelser;

d) frysing av oppløsningen ved en temperatur mellom -40 og -50°C i 4 til 5 timer;

25 e) tørking av oppløsningen ved en sluttemperatur av 40 til 50°C i 6 til 7 timer.

25

30

35