



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: A 61 K 9/19 A 61 K 31/665 A 61 K 31/675 A 61 K 47/26 A 61 K 47/36
F 26 B 5/06

(21) Patentansøgning nr: PA 1986 06102

(22) Indleveringsdag: 1986-12-17

(24) Løbedag: 1986-12-17

(41) Alm. tilgængelig: 1988-06-18

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-11-08

(73) Patenthaver: ASTA Medica AG, An der pikardie 10, D-01277 Dresden, Tyskland

(72) Opfinder: Daniel Lee Francis, 8967 Cooley Road, Ravenna, Ohio 44266, USA

(74) Fuldmægtig: Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: Fremgangsmåde til frysetørring af cyclophosphamid

(56) Fremdragne publikationer:
US A 4537883

(57) Sammendrag:

Frysetørring af en vandig opløsning af en dosismængde cyclophosphamid under opnåelse af et cyclophosphamid ("CPA")-hydrat omfatter i et første trin, at en opløsning af CPA med et excipients frysetørres, indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede materiale er mindre 2 vægtprocent på basis af det tilstedeværende vandfri CPA, og i et andet trin at det frysetørrede materiale rehydreres under anvendelse af friskdamp med en relativ fugtighed på ca. 80-85%, indtil produktets fugtighedsindhold er på fra ca. 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt. Det foretrukne CPA-produkt tilvejebringer en dosismængde CPA og mindst en ækvi- valent vægtmængde og op til 5 gange så meget mannitol.

Farmaceutiske midler, biologiske prøver og levnedsmidler er blandt de mest almindelige frysetørrede ("lyophiliserede") materialer. Selv om det synes relativt let at opnå ønskede resultater, nemlig tør tilstand, ved at begynde med en vandig opløsning af et farmaceutisk middel, derpå frysetørre opløsningen og sublimere den resulterende is, er dette ikke tilfældet. Formålet med en frysetørring er at minimere ændringerne i stoffets egenskaber, samtidig med at dets stabilitet ved eller nær stuetemperatur forbedres. Der findes mange referencer, som omhandler, hvordan dette gøres virkningsfuldt (se f.eks. Edwards Freeze-Drying Handbook, af Terence W. G. Rowe og John W. Snowman, udgivet af Edwards High Vacuum, Crawley, England (1976)). Problemet er, at i et eller flere af frysetørringstrinnene kan det materiale, som frysetørres, ændres uønsket.

En stor del af de meget omtalte resultater har været rettet mod frysetørring af biologiske materialer, på grund af de kritiske forhold ved de procestrin, som kræves til opnåelse af tilfredsstillende resultater (se Freezing and Drying of Biological Materials, redigeret af O. St. Whitelock, "Annals of the New York Academy and Sciences", bind 85, art. 2, side 501-734, udgivet af The Academy 1960). En lignende mængde af mindre omtalte resultater har været rettet mod frysetørring af forskellige farmaceutiske midler med det dobbelte formål at opretholde deres styrke og stabilitet i længere tidsperioder under omgivelserforhold og at tilvejebringe en passende beskaffenhed for dispensering eller anvendelse af de farmaceutiske midler.

Der har været rettet stor opmærksomhed og stor indsats, som dog ikke findes omtalt i nogen udstrækning, mod vigtigheden af at frembringe en farmaceutisk elegant dosismængde af et farmaceutisk middel, som tillige bevarer sin styrke og stabilitet. I de fleste tilfælde aflejres det frysetørrede farmaceutiske middel som et produkt (eller "kage"), der klæber til siderne af det glas eller anden beholder, hvori forstadieopløsningen frysetørres. Idet de foretrukne emballageformer for frysetørrede farmaceutiske midler er glashætteflasker eller -beholdere, fremgår det umiddelbart, at en kage eller prop, som holdes fast nær bunden af glasbeholderen, har større visuel appel end et løst

pulver, især hvis pulveret har en tilbøjelighed til at støve. Når et farmaceutisk middel modsætter sig vellykket frysetørring, dvs. at blive reduceret til et elegant stabilt farmaceutisk produkt, uden at påvirke det farmaceutiske middels fysiologiske egenskaber uheldigt, emballeres det almindeligvis som et tørt
5 pulver.

Dette er nøjagtigt emballagehistorien for cyclophosphamidmonohydrat og cyclophosphamid (der for kortheds skyld begge omtales som "CPA" i nærværende beskrivelse), som er et syntetisk antineoplastisk medikament og immunosuppressivt middel, som er bredt anvendt til behandling af en lang række maligne og ikke-maligne sygdomme. CPA er mere detaljeret omtalt i beskrivelsen til US patent nr. 3.018.302 og i Merck Index.
10

Midlet emballeres almindeligvis som et "tørt" pulver i hætteflasker, hvori en dosismængde CPA "pulverfyldes" sammen med natriumchlorid. "Pulverfyldes" betyder, at medikamentet afmåles i hætteflasken i forudbestemte mængder som en pulverblanding. Vandindholdet af pulveret i en dosismængde af pulverfyldt CPA er af størrelsesordenen 4,3 til 4,8 vægtprocent på basis af den totale vægt af pulveret i hætteflasken. Lige før anvendelse rekonstitueres pulveret i hætteflaskerne med sterilt injektionsvand, USP eller et andet egnet sterilt opløsningsmiddel eller fortyndingsmiddel, og den rekonstituerede opløsning indgives til en patient.
15
20

Opløsningen i vand opnås imidlertid ikke nødvendigvis let, og tiden for opløsning af en dosismængde på 0,5 g (som indeholder ca. 0,225 g natriumchloridstof) varierer fra ca. 2 min til ca. 2 timer eller mere afhængigt af de særlige fysisk/kemiske egenskaber af CPA og NaCl i en bestemt pulverportion, der er afmålt i en hætteflaske. Det frysetørrede CPA-produkt ifølge opfindelsen rekonstitueres imidlertid næsten øjeblikkeligt ved opløsning i vand, dvs. på mindre end 1 min og almindeligvis på mindre end 30 sek. Hurtig rekonstituering har stor kommerciel betydning på grund af den tid, der spares for dem, der er ansvarlige for indgivelse af medikamentet. Med udtrykket "dosismængde" og "produkt", som det anvendes i nærværende beskrivelse,
25
30

menes det formulerede og "endelige" CPA, som det er, og som er til stede i en dosisenhedsform til salg i en hætteflaske.

5 Natriumchlorid anvendes for at forbedre flowegenskaberne som en hjælp til pulverpåfyldningen, men det gør også det resulterende rekonstituerede produkt hypertontisk, hvilket ikke nødvendigvis er ønskeligt. Ydermere er det således opnåede pulver relativt vanskeligt at afmåle nøjagtigt i hætteflaskerne (i sammenligning med påfyldning af en vandig opløsning). Pulveret er også meget vanskeligere at fremstille med hensyn til opnåelse af den særligt ønskede farmaceutiske egenskab homogenitet. Det produkt, som kryotørres fra 10 en homogen opløsning, er på grund af sin natur af optimal ensartethed.

Endnu et problem, som er forbundet med "pulverfyldte" hætteflasker med CPA, som indeholder NaCl (der i nærværende beskrivelse omtales som 15 "stabiliseret CPA"), er, at i sammenligning med andre pulvere, er det vanskeligt at udelukke fremmede kontaminanter, især mindre fibre og lignende, som på en eller anden måde også finder deres vej ind i påfyldningsrum, som opfylder standarderne for rene rum. I praksis synes operationen med traditionelle pulverfyldningsmaskiner i påfyldningsrum at udelukke en atmosfære, der 20 er fri for kontaminerende partikler. Ydermere udgør frembringelsen af luftbårne partikler af CPA-pulver en potentiel sundhedsfare for den, der betjener maskinerne, idet CPA-pulver i sig selv er et potentielt carcinogen.

Inden for det farmaceutiske område er det meget ualmindeligt at støde på et 25 medikament, som kan være for tørt. I de fleste tilfælde er produktet mere stabilt jo tørrere det er, men i tilfældet med CPA med eller uden excipients, viser det sig at være væsentligt at have en tilstrækkelig fugtighed i produktet til at kunne vende tilbage til hydratformen, som er væsentlig for stabiliteten. Det menes almindeligvis, at denne stabile hydratform er monohydratet, men 30 uden at have fastslået denne hypotese som et faktum omtales rehydreret CPA i nærværende beskrivelse som "CPA-hydrat". "Hydrat" er en forbindelse, der dannes ved den kemiske kombination af vand (bundet) til CPA i et bestemt molekylært forhold.

Det vil nu fremgå, hvorfor frysetørring af en vandig CPA-opløsning med eller uden excipients og justeret til den ønskede tonicitet vil være en foretrukken måde til markedsføring af dosismængder af stabilt CPA-hydrat. CPA-hydrat er imidlertid, hvad enten det forekommer alene eller med et excipients, kendt for at modsætte sig frysetørring under bevarelse af den hydrat-form, der er kritisk for stabiliteten. CPA-hydratet er ydermere, hvad enten det forekommer alene eller med et excipients, kendt for at modsætte sig frysetørring til opnåelse af et farmaceutisk elegant produkt. Et "farmaceutisk elegant" produkt betyder et produkt, som er visuelt tiltalende, hvilket er et kriterium, som almindeligvis anvendes af fagfolk inden for området til måling af markeds kvaliteten af et farmaceutisk middel. For at være af markeds kvalitet, dvs. salgbar via traditionelle kanaler inden for den farmaceutiske handel, må det frysetørrede CPA-produkt være både stabilt og farmaceutisk elegant.

15

I mere kvantitative udtryk har et sådant farmaceutisk elegant produkt et ensartet udseende og er i det væsentlige fri for bobler eller hulrum, som individuelt ikke overstiger 2 mm i ækvivalent diameter ("equiv. diam."), når produktet undersøges fra ydersiden af den glashætteflaske eller anden beholder, hvori det opbevares. Den store vanskelighed, som er forbundet med frysetørring af en CPA-opløsning, hvad enten den forekommer alene eller sammen med et excipients, er særlig bemærkelsesværdig, idet kombinationer af adskillige excipients og mange flere medikamenter end excipients traditionelt let frysetørres til frembringelse af et elegant produkt.

20

Frysetørrede farmaceutiske midler er særligt foretrukne, idet de i det væsentlige er fri for partikelformige kontaminanter og sandsynligvis besidder den eftertragtede farmaceutiske elegance. De er af bedre kvalitet end tilsvarende pulvere, og de kan lettere opløses i et opløsningsmiddel lige før anvendelse end sammenlignelige pulverfyldte farmaceutiske midler.

25

Frysetørringsfremgangsmåden frembringer et produkt, som er sterilt og ukontamineret, idet det tillader filtrering af en opløsning af det ønskede produkt før

påfyldning. En sådan filtrering udføres traditionelt gennem passende mikrobiologiske filtre. Fremgangsmåden foretrækkes frem for fremgangsmåderne med pulverfyldning. Den filtrerede opløsning kan derpå nøjagtig underopdeles i passende hætteflasker, og hætteflaskerne kan derpå placeres i frysetørningskamre, hvor opløsningen fryses og isen sublimeres under vakuum i et tørretrin, fulgt af et desorptionstrin, hvor fugtighedsindholdet reduceres til mindre end tre vægtprocent på basis af vægten af totalt tørstof og fortrinsvis til mindre end 1,0 vægtprocent.

10 Den hidtil manglende succes med frysetørring af CPA og fremstilling af et acceptabelt produkt er særligt bemærkelsesværdigt, idet adskillige medikamenter rutinemæssigt frysetørres under opnåelse af farmaceutisk elegante produkter. Medikamenter frysetørres ofte sammen med sukker, såsom sucrose og lactose, og polyhydroxyalkoholer (polyoler), såsom sorbitol og
15 mannitol.

Der er gjort talrige forsøg på at fremstille frysetørret CPA, som kun indeholder natriumchlorid, men hidtil har resultaterne været utilfredsstillende. Der er også gjort forsøg på at drage fordel af den fremragende markedsføringsevne
20 af frysetørret CPA, der indeholder et excipients ud over NaCl eller uden dette, hvilke excipients udvælges med henblik på en ønskelig fylde, men hidtil har også disse resultater været utilfredsstillende. Et produkt med excipients er, når det tørres til mindre end 7 vægtprocent fugtighed på basis af produktets totale vægt, grimt. En "grim" kage er én, hvori der er flagedannelse, som viser
25 sig ved pladelignende flager, og granulære agglomerater af forskellig størrelse.

Når produktet tørres i et enkelt trin, under forsøg på at opnå et fugtighedsindhold i det rette omfang til opnåelse af stabilitet af CPA-produktet ved at
30 stoppe tørringen af produktet i hætteflaskerne, som er placeret i kammeret, mislykkes tilvejebringelse af et i det væsentlige ensartet fugtighedsindhold i alle hætteflasker. Selv om nogle hætteflasker kan indeholde den rette fugtigheds mængde, er fugtighedsindholdet i hætteflaskerne i kammeret uensartet

og vanskelig at styre under anvendelse af traditionel tørringsteknik. F.eks. frembringer frysetørring af en portion på 300 hætteflasker, som hver indeholder en 100 mg dosismængde CPA og ca. 75 mg mannitol som excipiens, til opnåelse af det ønskede fugtighedsindhold (2 til 7 vægtprocent på basis af indholdet i hætteflasken) mindre end 100 hætteflasker, som ligger i det ønskede fugtighedsområde. Ydermere varierer det aktuelle fugtighedsindhold af individuel acceptable hætteflasker meget inden for området. Som anført ovenfor er fugtighedsindholdet af CPA-produktet kritisk, idet produktet uden for det kritiske område mangler den stabilitet, som kræves af et salgbart CPA-produkt.

Når det er for tørt, dvs. når den fugtighed, som er bundet til CPA som hydreringsvand, reduceres væsentligt, dvs. til mindre end 5,5 vægtprocent på en excipiensfri basis, og særlig når der er mindre end 3%, vil produktet uden excipiens smelte ved stuetemperatur. En sådan smeltning forekommer også, når der er et excipiens til stede og CPA-produktet har mindre end 2 vægtprocent fugtighed baseret på produktets vægt.

Når produktet er for vådt, dvs. når den fugtighed, som er bundet til CPA som hydreringsvand, er på mere end 7 vægtprocent, er produktet både farmaceutisk uelegant og ustabil. Et sådant højt fugtighedsindhold er til stede, når fugtighedsindholdet i produktet indbefattende excipiens er på mere end 7 vægtprocent på basis af produktets totale vægt.

Hvad enten det er for tørt eller for vådt, omfatter CPA-produktet let synlige revner, som er bredere end 2 mm, og/eller større hulrum i kagen, som er større end 2 mm og almindeligvis endog større end 3 mm i ækvivalent diameter. Der dannes også bobler, som åbenbart forårsages af puffing under frysetørringen, på overfladen, hvoraf mindst nogle er større end 2 mm i ækvivalent diameter. Hvad enten der er hulrum eller bobler eller begge dele til stede, anses en dosismængde af CPA, som indeholder et hvilket som helst af disse, for uegnet til markedsføring. Det er klart, at en sådan egnethed kan

variere i forhold til anvendelsen i forskellige lande i verden, men udtrykket anvendes i relation til de højeste krav.

Selv om det er almindeligt anerkendt, at det visuelle udseende af et tilstrækkeligt tørt CPA-produkt ikke påvirker dets farmaceutiske virkning, forventer købere og brugere af farmaceutiske midler, at frysetørrede produkter har en farmaceutisk elegance, som det på anden måde tørrede pulverfyldte CPA tydeligvis mangler, og de forventer at få en sådan elegance. Frem for alt forventer de at få det uden at slække på medikamentets stabilitet.

10

Ansøger har tidligere ladet udføre talrige forsøg, som ikke var vellykkede, på direkte at frysetørre (dvs. uden rehydreringstrin) en vandig opløsning af CPA indeholdende mindst en ækvivalent vægtmængde ("equiv. wt.") af et excipiens, og forsøg på at gøre dette med en opløsning, som indeholdt mindre mængder, med eller uden NaCl, fik isen til at sublimere så uregelmæssigt, at det resulterede i et frysetørret CPA-produkt, som var karakteriseret af flagedannelse, granulering, revner, blærer eller større bobler, som omtalt ovenfor, samt både store og små tilfældige hulrum i kagen. Produktet havde et meget uensartet, mudret, visuelt ikke-æstetisk udseende.

20

Såvidt vides er den eneste reference, som beskriver formulering af CPA med mannitol, beskrivelsen til US patent nr. 4.537.883. I denne beskrivelse omtales ikke anvendelse af friskdamp til opnåelse af det ønskede fugtighedsindhold, men snarere en strøm af vand eller vanddamp.

25

Med undtagelse af de excipienser, som er beskrevet i nærværende beskrivelse, er der ikke fundet andre excipienser, som i sig selv frembringer et frysetørret CPA-produkt af markedskvalitet. I forbindelse med nærværende beskrivelse er NaCl ikke et excipiens. Dets tilstedeværelse i det frysetørrede CPA-produkt er unødvendig. NaCl kan tilsættes i mindre vægtmængder i forhold til CPA (anhyd.) til justering af toniciteten af den rekonstituerede CPA-opløsning. Tilstedeværelsen af et puffersalt er også almindeligvis unødvendigt, men en mindre vægtmængde i forhold til CPA (anhyd.) kan tilsættes til

30

sikring af, at pH af den rekonstituerede opløsning ligger inden for det ønskede område på fra ca. 3,5 til 5,5.

5 Det har ikke været muligt at frysetørre et CPA-monohydratprodukt uden et excipients med eller uden NaCl. Selv disaccharider i sig selv er ikke særlig
ønskelige ud fra det synspunkt at fremstille et farmaceutisk elegant produkt, idet de kan udvise uregelmæssige lyophiliseringssegenskaber og vanskeligt
kan rekonstitueres til anvendelse som vandige opløsninger. Polyoler, såsom
10 mannitol og sorbitol, inkorporeres vanskeligt i et acceptabelt frysetørret CPA-
produkt, med mindre mannitolen er til stede i en ækvivalent vægt, eller der
anvendes en større vægtmængde sukker, herunder polyoler, som excipients,
hvor den ækvivalente eller mindre mængde er vandfri CPA. I nærværende
beskrivelse omtales de aldoser, ketoser og polyoler, der anvendes som
excipients, som sukker.

15

Opfindelsen er rettet på en to-trinsfremgangsmåde til frysetørring af cyclophosphamid ("CPA")-hydrat, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved:

20 a) at en vandig opløsning af en dosismængde CPA og et excipients, som
vælges blandt en polyhydroxyalkohol med fra 5 til ca. 9 carbonatomer, et
monosaccharid med fra 5 til ca. 10 carbonatomer, et disaccharid og et poly-
saccharid, under den forudsætning, at excipientset er til stede i en mængde
på mindst 0,5 gange ækvivalentvægten ("equiv. wt.") af vandfri CPA, fryses
25 ved at afkøle og fryse opløsningen til en temperatur i området på fra -20°C
til -50°C ,

b) at der opretholdes vakuumkontrol, efter at produktets temperatur befinder
sig i området fra -50°C til 25°C indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede
30 materiale er mindre end 2% på basis af den totale nettovægt af CPA-
produktet, og at i et andet trin

c) det frysetørrede materiale rehydreres ved (i) at bringe det frysetørrede materiale i kontakt med friskdamp indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for, er 80-85%, og (ii) den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at materialet opnår et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt, således at CPA-hydratets integritet bevares, hvorved der frembringes en kage af CPA-hydrat og excipients med ensartet udseende og konsistens.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til frysetørring af en dosismængde af CPA-hydrat fra en vandig opløsning, hvilken fremgangsmåde omfatter, at der udføres en proces i to trin, hvor det første trin omfatter frysetørring af en opløsning af CPA-hydrat sammen med fra 0,5 til 5 gange dets vægt ("wt.") af et excipients, hvori mannitol er til stede som hovedexcipienten på basis af vægten, indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede materiale er mindre end 2 vægtprocent baseret på vægten af CPA-hydratet i det frysetørrede materiale, og det andet trin omfatter rehydrering af det frysetørrede materiale ved at bringe det i forbindelse med friskdamp indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for er 80-85%, og at den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at produktets fugtighedsindhold er af størrelsesordenen fra 2 til 7% på basis af CPA-produktets totale nettovægt, og at CPA-hydratets integritet bevares.

Endelig angår opfindelsen en hydreret lyophiliseret sammensætning med forbedret stabilitet, fremragende opløselighedsegenskaber og forbedret udseende omfattende cyclophosphamid, 0,5 til 5 gange så meget mannitol på basis af cyclophosphamid ("CPA") taget som anhydrid, og et fugtighedsindhold på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af sammensætningens nettoindhold, hvor sammensætningen fremstilles ved en to-trinsfremgangsmåde, som i et første trin omfatter

30

a) at en vandig opløsning af en dosismængde CPA og mannitol, under den forudsætning, at mannitol er til stede i en mængde på mindst 0,5 gange

ækvivalentvægten af vandfri CPA, fryses ved at afkøle opløsningen til en temperatur i området på fra -20°C til -50°C ,

5 b) at der opretholdes vakuumkontrol, efter at produktets temperatur befinder sig i området på fra over -50°C til 25°C , indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede materiale er mindre end ca. 2% på basis af den totale nettovægt af CPA-produktet, og at i et andet trin

10 c) det frysetørrede materiale rehydreres ved (i) at bringe det frysetørrede materiale i kontakt med friskdamp indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for, er 80-85%, og (ii) den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at materialet opnår et fugtighedsindhold af størrelsesordenen fra 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt, således at CPA-hydratets integritet bevares.

15

Opfindelsen angår således frysetørring af en CPA-opløsning, som indeholder et excipiens, der er omhyggeligt blandet, til frembringelse af et stabilt, frysetørret, farmaceutisk elegant CPA-produkt af markedskvalitet. Med udtrykket "stabil" menes CPA-produktets evne til, inden for specificerede grænser (USP), at bevare fra 90-110% af den mærkede styrke af det frysetørrede produkt efter seks måneders lagring indtil den dato, som er angivet for dets anvendelse, almindeligvis mindre end to år fra fremstillingsdatoen, ved den anbefalede lagringstemperatur (omgivelsestemperatur $20-25^{\circ}\text{C}$), når det udsættes for forhold, som er angivet i USP-proceduren for højtrykssvæskromatografi-afprøvning (engelsk: high pressure liquid chromatographic, "HPLC"). Medikamentets virkning er baseret på dets renhed som aktiv medikamentstof, dvs. frihed for uacceptabel nedbrydning.

20

25

30 Traditionel frysetørring af en vandig opløsning af cyclophosphamid med et excipiens, der vælges blandt monosaccharider og disaccharider, resulterer i et CPA-produkt med uacceptabel markedskvalitet, idet det har en ikke-ensartet CPA-hydrat-integritet og dårlig lagerstabilitet. Udtrykket "hydrat-integritet" betegner det bundne fugtighedsindhold af CPA-hydratet, som er

tilstrækkeligt til at tilvejebringe stabilitet af produktet, hvilket indhold antages at være af størrelsesordenen fra 5 til 7 vægtprocent af CPA-hydratet. Med udtrykket "ensartet" menes, at i det væsentlige alle hætteflasker i en portion på mindst adskillige hundrede hætteflasker frysetørres til et fugtighedsindhold på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af nettovægten af produktet i hætteflasken. Det kritiske ved at opretholde CPA-hydrat-integriteten anføres på den viden, at fugtighedsindholdet af CPA-produktet ikke kan overstige 7 vægtprocent, og den særlige afpasning af dette fugtighedsindhold i forhold til hver bestanddel af produktet er ikke snæver kritisk.

10

En sådan traditionel frysetørring indbefatter almindeligvis følgende trin: (a) at opløsningen fryses til en temperatur i området fra ca. -10°C til ca. -45°C i en hætteflaske, (b) at frysetørringskammeret evakueres til et tryk, som er lavere end ca. 1000 mikrobar (10^{-8}Pa), og at den frosne opløsning opretholdes ved det reducerede tryk i en periode på ca. seks timer, og (c) at opbevaringstemperaturen gradvist øges til ca. 25°C i løbet af ca. 60 timer indtil kagens fugtighedsindhold i hætteflasken er af størrelsesordenen på fra 5 til 7 vægtprocent på basis af CPA-hydratindholdet i produktet. På grund af det kritiske ved opretholdelse af integriteten af CPA-hydratet, udføres trin (c) indtil fugtighedsindholdet i hætteflaskerne er 2 vægtprocent eller lavere på basis af produktets totale vægt. Kammeret udluftes derpå til et forudbestemt tryk, og flaskerne forsynes med hætte.

15

20

I praksis ordnes et stort antal flasker med opløsningen, hvor hver flaske indeholder en CPA-dosismængde, opret- og hinanden nærtstående i en bakke for på den måde at danne en samling, som kan forsynes med hætter, når frysetørringscyklussen er tilendebragt. Dette bevirkes passende med tilgængeligt apparatur, f.eks. det, der er omtalt i beskrivelsen til US patent nr. 3.286.366.

25

30

Det CPA-produkt, som fremstilles ifølge hidtil kendte frysetørringsfremgangsmåder, er ikke pænt, og således visuelt uacceptabelt med hensyn til markedsføring, selvom det ikke behøver være mindre farmaceutisk

virksomt end CPA-produktet ifølge nærværende opfindelse. Den dårlige visuelle kvalitet af hidtil kendte produkter skyldes dels en sej hinde, som tilskrives et upassende valg af excipients og utilstrækkelig styring af frysetørningscyklen. Den på produktet dannede hinde påvirker afkølingen, som skyldes

5 fordampning, og temperaturen i det indre af produktet stiger, og produktet danner flager, granulerer, "blærer op" og revner. Temperaturstigningen kan være tilstrækkelig til at smelte produktet, hvilket danner en visuel adskilt fase, og ved afkøling falder produktet sammen, krymper væk fra flaskens vægge og tillader, at der dannes revner, hulrum og bobler i og oven på produktet.

10 Disse mangler ses let gennem glashætteflaskens vægge, således at de produkter, som fremstilles ved traditionelle frysetørningsprocesser, ikke anses for at være farmaceutisk elegante.

En "dosismængde" CPA refererer til en specificeret mængde ren CPA (vandfrit), som, hvis det ønskes, kan indbefatte et 5% overskud, og et eller flere excipients eventuelt med NaCl. Typiske dosismængder i den foreliggende

15 beskrivelse er 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1 g og 2 g vandfrit CPA, som ikke indbefatter et overskud, og som et excipients indeholder mannitol i mindst en ækvivalent mængde og op til 5 gange af vægten. Når der anvendes mere

20 end en sukker, er mindst en ækvivalentvægt CPA (vandfri) mannitol, og hele eller en del af den resterende vægtmængde excipients kan være en anden sukker, f.eks. lactose. En typisk pulverfyldt basisdosis("B.D.")-mængde er 500 mg vandfrit CPA, (dvs. ca. 535 mg CPA-monohydrat) med 225 mg NaCl

25 i en 30 ml hætteflaske, som ved rekonstituering danner en CPA-opløsning med en pH i området på fra ca. 3,5 til ca. 7, og som er hypertonisk. En anden dosismængde er det dobbelte af "B.D."-mængden, og da den er dobbelt så stor emballeres den i en 60 ml hætteflaske. Der kan også fremstilles andre dosismængder, indbefattende fraktioner, som er flerdobbelte B.D.-mængder med eller uden NaCl.

30

I en foretrukken udførselsform er produktet ifølge opfindelsen et frysetørret CPA-produkt, der indeholder et sukker, såsom en polyol med fra 5 til ca. 9 carbonatomer, og især mannitol og sorbitol, eller et monosaccharid, såsom

en aldose med fra 5 til ca. 10 carbonatomer, fortrinsvis de naturligt forekomne aldohexoser, såsom glucose (dextrose), mannose og galactose, eller et disaccharid med 12 carbonatomer, især det naturligt forekomne sucrose og lactose, eller et polysaccharid såsom stivelse. Kombinationen af excipienser kan indbefatte en hver af ovennævnte og en carboxylsyre, såsom ravsyre, citronsyre og maleinsyre, samt et puffersalt, såsom et acetat, citrat, bicarbonat eller fosfat af natrium eller kalium. I en hver kombination af excipienser må vægten af sukker, som er til stede, være større end vægten af de resterende excipienser, hvis disse er til stede. Når der især ønskes en isotonisk rekonstitueret opløsning, er den tilstedeværende sukkermængde nødvendigvis mindst ækvivalent i vægt med mængden af CPA i opløsningen.

I den mest foretrukne udførselsform og fremgangsmåde er det eneste excipiens mannitol, som er tilstede i en mængde på fra ca. 1,25 gange til ca. 5 gange vægten af CPA i produktet. Der kan anvendes selv større mængder mannitol uden negativt at påvirke markedskvaliteten eller styrken af CPA-produktet, men "overfyldning" af produktet med mannitol tjener intet særligt anvendelsesformål i dette tilfælde.

CPA-produktet dannes inden for et bredt tykkelsesområde på fra 0,1 mm til ca. 5 cm, men fortrinsvis er størrelsesordenen på fra ca. 5 mm til ca. 3 cm. B.D.-mængden dannes mest fortrinsvis i en tykkelse af størrelsesordenen på fra ca. 1 cm til ca. 1,5 cm. Produktet har en ensartet næsten hvid farve og er i det væsentlige fri for flagedannelse eller granulære agglomerater.

Uanset produktets tykkelse er massefylden af det frysetørrede produkt af størrelsesordenen på fra $0,05 \text{ g/cm}^3$ til ca. $0,2 \text{ g/cm}^3$. Massefylden af det tørrede CPA-produkt afhænger af koncentrationen af excipiens (excipienser) i den opløsning, hvorfra produktet hidrører, hvorvidt produktet indeholder NaCl, og særlige forhold ved frysetørringen.

Produktet er fri for grimme flager, granula eller bobler på dets overflade eller hulrum, som er større end ca. 2 mm i ækvivalent diameter, eller revner (fry-

- serevner), som er bredere end 2 mm. Idet hulrum i produktet typisk er af en uforudsigelig størrelse og form, er deres dimensioner anført i ækvivalentdiameter. Det skal bemærkes, at et produkt med en tykkelse på 1 mm kan have et skiveformet hulrum, som har en ækvivalentdiameter på 2 mm eller mere.
- 5 Ligeledes kan et produkt med en tykkelse på ca. 1 mm have en eller flere bobler på eller nær dens overflade, hvor formen af boblerne er i længderetningen med en længde, som er større den 2 mm, men med et tværsnit, som varierer meget i området under 2 mm, og størrelsen af boblen vil være over 2 mm ækvivalentdiameter.
- 10
- Det frysetørrede CPA-produkt ifølge opfindelsen har fortrinsvis mindre bobler, hulrum og revner, som kun lige kan skelnes med øjet, om overhovedet. Med udtrykket "frysetørret CPA-produkt" menes et produkt, hvori integriteten af CPA-hydratet bevares, dvs. der er bundet et fugtighedsindhold på fra ca. 5
- 15 til ca. 7 vægtprocent på basis af CPA-hydratindholdet og mest fortrinsvis fra ca. 5,8 til ca. 6,7%. Idet fugtighedsindholdet af CPA-hydratet, foruden fugtighedsindholdet af excipienserne (excipienserne), er vanskeligt at måle, er det passende at angive, at dette krav opnås, når produktet har et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af den totale
- 20 vægt af det formulerede produkt. Et sådan produkt tilvejebringer den fornødne lagerstabilitet, hvilket er tegn på, at integriteten af CPA-hydratet bibeholdes. Fastlæggelse af fugtigheden udføres ved hjælp af en hver standardfremgangsmåde, som f.eks. beskrevet i Edwards, supra, hvor Karl Fischerfremgangsmåden foretrækkes.
- 25
- Størrelsen af den valgte hætteflaske bestemmes af dosismængden, B.D.-mængden (500 mg CPA), som tilvejebringes i B.D.-hætteflasker varierende fra 20 ml til 50 ml og mest fortrinsvis 25 eller 30 ml. Særligt foretrækkes til en B.D.-mængde en 30 ml hætteflaske, hvori 15 ml opløsning indeholder 500
- 30 mg CPA (vandfrit), ca. 1 g mannitol og en vandmængde, som er tilstrækkelig til at bringe voluminet op til 15 ml. Idet voluminet af det frysetørrede og rehydrerede CPA-produkt ikke ændres væsentligt fra det initiale volumen af opløsningen i hætteflasken, er massefylden ca. $0,1 \text{ g/cm}^3$. Massefylden sti-

ger for samme dosismængde, men stiger med stigende mængder excipients, hvis opløsningens volumen ikke ændres.

5 Nøjagtigt hvordan frysetørningscyklen måles, er ikke kritisk, og den kan udføres på forskellige måder, f.eks. som foreslået i "Freeze-Drying Processes for the Food Industry" af Gutcho, M.H., udgivet af Noyes Data Corporation, New Jersey (1977). De væsentlige bestanddele af cyklen er måling af hydernes temperatur, temperaturen af materialet i hætteflaskerne og de tidsperioder, hvorunder temperatur- og trykforhold kontrolleres.

10

Kammeret evakueres efter at hætteflaskerne er frosne, og en temperatur på fra ca. -20°C til ca. -50°C opretholdes i en tid, som er lang nok til at sikre, at alle hætteflaskerne har i det væsentlige samme temperatur. Der kan anvendes en højere temperatur, hvis tiden ikke er en faktor, men temperaturer meget varmere end -20°C er ikke økonomiske. Der bør benyttes et tryk på ikke mere end 1000 mikrobar (10^{-8} Pa), og det foretrækkes, at der anvendes et tryk af størrelsesordenen på fra ca. 10 til 500 mikrobar (10^{-8} Pa), hvilket tryk kan bevirkes med enhver konventionel vakuumpumpe af høj kvalitet. Den tid, hvorunder kammeret evakueres, er ikke kritisk så længe materialet i hætteflaskerne er frossent, og en typisk evakueringsperiode varierer fra ca. 10 min til ca. 1 time.

15

20

Hyldetemperaturen øges gradvis, og hastigheden styres af et styremiddel, såsom en kurveskriver eller mikroprocessor eller ved hjælp af manuel kontrol, således at hydtemperaturen når en endelig tørretemperatur, som ikke er højere end den, som påvirker CPA-materialet i uheldig retning. En for høj temperatur får materialet til at smelte eller på anden måde nedbrydes, hvilket påvirker både dets farmaceutiske virkning og elegance i uheldig retning.

25

30 Vakuummet opretholdes under tørrecyklen og bør i alle tilfælde være tilstrækkeligt til at frembringe et tørt materiale med et fugtighedsindhold på mindre end 2 vægtprocent på basis af det totale nettovægtindhold af tørret materiale. Tidsperioden vil afhænge af dosismængderne i hætteflaskerne,

størrelsen og udformningen af hætteflaskerne, samt antallet af hætteflasker i en samling i et særligt anvendt kammer.

5 Efter at hætteflaskerne er tørret til ovennævnte grad i første trin af processen, rehydreres det frysetørrede materiale ved at indføre vanddamp i kammeret. En fin spray af vand kan nedskyldes med afbrydelser i kammeret i en mængde, som er tilstrækkelig til at øge fugtighedsindholdet i kammeret til over 75% relativ fugtighed. Der kan anvendes enhver kilde rent vand, men der foretrækkes ren damp, idet det er passende og i sig selv fører til nøjagtig kontrol. Tilstrækkelig ren damp indføres i løbet af en tidsperiode af størrelsesordenen på fra ca. 5 min til ca. 2 timer til opnåelse af en relativ fugtighed på ca. 85% i kammeret, og fugtighed opretholdes på dette niveau, indtil det fastlægges, at materialet i hætteflaskerne har absorberet nok fugtighed til at opnå det foretrukne indhold på fra ca. 5,8 til ca. 6,7 vægtprocent på basis af CPA-monohydratindholdet i produktet eller fra 2 til 7 vægtprocent på basis af det totale nettovægtindhold af produktet.

20 På analog måde kan fremgangsmåden udføres i hætteflasker, hvori dosismængden indbefatter mindre end en ækvivalentvægt af excipiensen. For farmaceutisk elegance og stabilitet foretrækkes det, at vægten af excipiensen er mindst halvdelen af det virksomme medikamentstofs vægt. Dosismængder med mindre end en ækvivalentvægt mannitol er hypotoniske.

25 Den bedste fremgangsmåde til udøvelse af opfindelsen til fremstilling af en 500 mg dosismængde CPA som hydrat med en excipiens er som følger:

30 En CPA-masse, som er anført til at være et hvidt, krystallinsk pulver på leverandørens analysebevis (100% CPA), af CPA-monohydrat analyseres for fugtighed. Analysen angiver et fugtighedsindhold på ca. 7%. Der fremstilles en masseopløsning af CPA i vand til injektion, USP, og den indeholder ca. 2 gange så meget mannitol som CPA (vandfrit) på basis af vægten, hvor mannitol fortrinsvis tilsættes efter at CPA er opløst i ca. 85% QS-vandvolumen, hvor QS-volumen betegner det krævede vandvolumen (eng.: Quantity Suffi-

cient) til at frembringe det ønskede opløsningsvolumen i hætteflaskerne. Opløsning af mannitolen opnås ved omhyggelig blanding. Denne opløsning bringes op til QS-voluminet, klares gennem et 10 µm filter og steriliseres ved strømning gennem et 0,2 µm sterilfilter.

5

Denne filtrerede "QS-opløsning" afmåles i et stort antal 30 ml glashætteflasker, således at hver af adskillige tusinde hætteflasker indeholder 535 mg CPA-monohydrat (uden overskud) og 950 mg mannitol, og voluminet af opløsningen i hver hætteflaske er ca. 15 ml. Hvis det ønskes, kan der tilsættes et overskud til opnåelse af en specificeret opbevaringstid og bevarelse i hætteflaskenålesprøjte (eng.: Vial-Needle-Syringe, VNS). Der tilsættes et puffersalt for at opretholde det ønskede pH i området på fra 3 til 6 og mere fortrinsvis fra ca. 3,9 til 4,5.

15 Hætteflaskerne, hvori der i nogle er termoelementsønder, ordnes i bakker og placeres på hylder i et passende frysetørningskammer.

I det første trin af frysetørringen fryses produktopløsningen i hætteflaskerne til en temperatur på -20°C eller lavere, og efter at alle sønderne giver den ønskede temperatur, opretholdes denne temperatur i ca. 2 timer. Kondensatoren afkøles til -50°C eller lavere, og kammeret evakueres, hvor vakuummet justeres med en N₂-viser til aflæsning i området på fra ca. 10 til 1000 mikrobær (10⁻⁸ Pa). Hylderne opvarmes derpå til ca. +22°C, og når sønderne i hætteflaskerne måler ca. +20°C, opretholdes vakuummet i fra ca. 4 til 24 timer uden at overstige ca. 25°C i nogen væsentlig tidsperiode.

I det andet trin udføres rehydreringen af det frysetørrede materiale ved at indføre vanddamp direkte i kammeret, indtil det når ca. 85% relativ fugtighed, hvor vandet fortrinsvis er i form af ren damp, som passerer gennem et mikrobiologisk sterilfilter. Når kammeret har nået en ligevægtsværdi på fra ca. 80 til ca. 85% relativ fugtighed, opretholdes denne fugtighed, indtil produktet har erhvervet et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af den totale vægt af det formulerede produkt. Fugtighedsindholdet

30

- måles periodevis ved at fjerne repræsentative prøver (hætteflasker) i et parti og udføre en Karl Fischer-analyse. Den relative fugtighed i kammeret til rehydrering er ikke kritisk, idet det er indlysende, at rehydreringen vil foregå, når damptrykket i kammeret er større end det af det frysetørrede materiale.
- 5 Det frysetørrede materiale rehydreres således ved (i) at udsætte materialet for en fugtig atmosfære med en relativ fugtighed på mindst 75%, og (ii) at opretholde den relative fugtighed i dette niveau i en tidsperiode, som er tilstrækkelig til at tillade, at materialet erhverver et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt.
- 10 Det foretrækkes, at fugtigheden i kammeret er fra 80 til 85%, idet rehydreringen er uigennemførlig ved lavere fugtighed.

Rehydrering af det frysetørrede materiale, som er opnået efter det første trin, kan også bevirkes som følger:

- 15
- A. Hætteflaskerne med det frysetørrede materiale fjernes fra frysetørningskammeret og placeres i et skab med konstant fugtighed til rehydrering af materialet. Materialet opbevares i skabet med konstant fugtighed, indtil det er fastlagt, at materialet i flaskerne har absorberet nok fugtighed til at opfylde
- 20 det kritiske fugtighedsindhold af CPA-produktet. Hætteflaskerne med det rehydrerede CPA-produkt fjernes dernæst fra kammeret med konstant fugtighed og forsynes med hætter.
- B. Hætteflaskerne med det frysetørrede materiale placeres i et kammer over
- 25 en opløsning med en konstant fugtighed med en fugtighedsværdi på 80-90%. Materialet opbevares i kammeret over opløsningen, indtil det er fastlagt, at materialet har absorberet nok fugtighed til at opfylde angivelsen af det kritiske fugtighedsindhold af CPA-produktet. Ved slutningen af rehydreringstrinnet tilbageføres kammeret til et forudbestemt tryk, og hætteflaskerne forsynes
- 30 nes med hætter.

Den dannede frysetørrede kage har farmaceutisk elegance og fremragende stabilitet, som det kræves for de standarder, der er angivet for dosismængder af CPA.

- 5 På en måde, som er analog med den, der er beskrevet i ovennævnte eksempel, frysetørres adskillige portioner af CPA-produkt i forskellige dosismængder med mannitol som det eneste excipients, og mere end 100 hætteflasker fra hver portion placeret ved en stabilitetsafprøvning i et rum med kontrolleret atmosfære ved en omgivelsestemperatur på 20-25°C. Prøver af
- 10 hætteflaskerne (3 for hver prøveinterval) blev udtaget tilfældigt fra hver portion og analyseret ved de anførte intervaller, og resultaterne er anført i nedenstående tabel. Analyserne blev udført i overensstemmelse med den procedure, som er beskrevet i USP-monografi HPLC fremgangsmåden. Variationen i styrkebestemmelsen ligger inden for det specifikke område på 90-110%
- 15 CPA, som er angivet i USP monografien. Nedbrydning, som indikerer en mangel på tilstrækkelig stabilitet, vil fremgå af en væsentligt lavere styrkebestemmelse (under hensyn til eksperimentelle fejl) i slutningen af forsøgsperioden, end den initiale styrkebestemmelse. Som det fremgår af de repræsentative forsøg, der er anført nedenfor, er der intet bevis for nedbrydning ved
- 20 slutningen af 6. måned. De analyser, som er udført ved slutningen af 1. måned og slutningen af 3. måned, er ikke anført.

TABEL

Dosis- mængde (g)	Initial				Efter 6 måneder			
	Styrke- best. (HPLC) %	pH	K. Fischer %	Fuglighed Rekonstituerings- tid minutter	Styrke- best. (HPLC) %	pH	K. Fischer %	Fuglighed Rekonstituerings- tid minutter
BV-CI (0,1)-1A	101,0	4,27	4,16	0,5	101,7	4,22	2,55	0,5
BV-CI (0,2)-1A	97,6	4,31	3,69	0,5	103,7	4,32	2,75	0,5
BV-CI (0,5)-1A	99,9	4,11	3,67	1,0	100,4	4,03	2,90	1,0
BV-CI (1,0)-1A	100,2	4,08	3,61	1,0	102,0	4,27	3,19	1,5
BV-CI (2,0)-1A	101,2	4,00	2,87	1,0	102,4	4,30	3,17	2,0

Patentkrav

1. Fremgangsmåde i to trin til frysetørring af cyclophosphamid ("CPA") - hydrat, k e n d e t e g n e t ved, at den i et første trin omfatter,

5

a) at en vandig opløsning af en dosismængde af CPA og et excipients, der er valgt blandt en polyhydroxyalkohol med fra 5 til 9 carbonatomer, et monosaccharid med fra 5 til 10 carbonatomer, et disaccharid og et polysaccharid, under den forudsætning, at excipientet er til stede i en mængde på mindst
10 0,5 gange ækvivalentvægten af det vandfri CPA, fryses ved afkøling og frysning af opløsningen til en temperatur i området på fra -20°C til -50°C ,

b) at der opretholdes vakuumkontrol, efter at produktets temperatur befinder sig i området fra -50°C til 25°C , indtil fugtighedsindholdet i det frysetørrede materiale er mindre end 2% på basis af CPA-produktets totale nettovægt, og
15 i et andet trin omfatter,

c) at det frysetørrede materiale rehydreres ved (i) at det frysetørrede materiale bringes i kontakt med en friskdamp, indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for, er 80-85%, og (ii) at den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at materialet opnår et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt, således at CPA-hydratets integritet opretholdes, hvorved der frembringes en kage af CPA-hydrat og excipients med ensartet udseende og konsistens.
25

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at i trin c) (ii) er det bundne fugtighedsindhold i CPA-hydratet af størrelsesordenen på fra 5 til 7 vægtprocent af CPA-hydratet.

30 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at excipientet er til stede i en mængde af størrelsesordenen på fra 1,25 til 5 gange vægten af CPA (vandfri).

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at polyhydroxyalkoholen udvælges blandt mannitol og sorbitol, at monosaccharidet er en aldohexose, at polysaccharidet er stivelse og at carboxylsyren udvælges blandt maleinsyre, citronsyre og ravsyre.
- 5
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at mannitol er den eneste polyhydroxyalkohol, som er til stede i en mængde af størrelsesordenen på 1,25 til 5 gange vægten af CPA (vandfri).
- 10
6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at carboxylsyren eller puffersaltet også er til stede i den vandige opløsning.
- 15
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at polyhydroxyalkoholen udvælges blandt mannitol og sorbitol, at monosaccharidet er en aldohexose, at polysaccharidet er stivelse, at carboxylsyren udvælges blandt maleinsyre, citronsyre og ravsyre.
- 20
8. Fremgangsmåde til frysetørring af en dosismængde af cyclophosphamid ("CPA") -hydrat fra en vandig opløsning, k e n d e t e g n e t ved, at den udføres i to trin ifølge krav 1, hvor det første trin omfatter frysetørring af en CPA-hydratopløsning sammen med fra 0,5 til 5 gange dens vægt af et excipients, hvori mannitol er til stede som hovedexcipientet på basis af vægten, indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede materiale er mindre end 2 vægtprocent på basis af vægten af CPA-hydrat i det frysetørrede materiale, og det andet trin omfatter rehydrering af det frysetørrede materiale ved at bringe det i kontakt med friskdamp, indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for, er 80-85%, og at den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at fugtighedsindholdet af produktet er af størrelsesordenen fra 2 til 7% på basis af CPA-produktets totale nettovægt, og integriteten af CPA-hydratet opretholdes.
- 25
- 30

9. Hydreret, frysetørret sammensætning med forbedret stabilitet, bedre opløselighedsegenskaber og forbedret udseende, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter cyclophosphamid, 0,5 til 5 gange så meget mannitol på basis af cyclophosphamid ("CPA") taget som anhydridet, og et fugtighedsindhold på
5 fra 2 til 7 vægtprocent på basis af nettoindholdet af sammensætningen, hvor sammensætningen er fremstillet ved en tottrinsfremgangsmåde ifølge krav 1, som i et første trin omfatter

a) at en vandig opløsning af en dosismængde af CPA og mannitol, under
10 forudsætning af at mannitolen er til stede i en mængde på mindst 0,5 gange ækvivalentvægten af vandfrit CPA, fryses ved afkøling og frysning af opløsningen til en temperatur i området på fra -20°C til -50°C ,

b) at vakuumkontrollen opretholdes efter at temperaturen af produktet befin-
15 der sig i området fra over -50°C til 25°C , indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede materiale er mindre end ca. 2% på basis af CPA-produktets totale nettovægt, og i et andet trin omfatter,

c) at det frysetørrede materiale rehydreres ved (i) at bringe det frysetørrede
20 materiale i kontakt med friskdamp, indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for, er ca. 80-85%, og (ii) at den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at materialet opnår et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt til bevarelse af integriteten af CPA-hydratet.

25

10. En frysetørringsfremgangsmåde til fremstilling af en sammensætning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter cyclophosphamid, 0,5 til 5 gange så meget mannitol på basis af cyclophosphamid ("CPA") taget som anhydridet, og et fugtighedsindhold på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af
30 nettoindholdet af sammensætningen, som i et første trin omfatter

a) at en vandig opløsning af en dosismængde af CPA og mannitol, under forudsætning af at mannitolen er til stede i en mængde på mindst 0,5 gange

- ækvivalentvægten af vandfrit CPA, fryses ved afkøling og frysning af opløsningen til en temperatur i området på fra -20°C til -50°C ,
- 5 b) at vakuumkontrollen opretholdes efter at temperaturen af produktet befinder sig i området fra over -50°C til 25°C , indtil fugtighedsindholdet af det frysetørrede materiale er mindre end ca. 2% på basis af CPA-produktets totale nettovægt, og i et andet trin omfatter,
- 10 c) at det frysetørrede materiale rehydreres ved (i) at bringe det frysetørrede materiale i kontakt med friskdamp, indtil den relative fugtighed, som materialet udsættes for, er 80-85%, og (ii) at den relative fugtighed opretholdes på dette niveau, således at materialet opnår et fugtighedsindhold af størrelsesordenen på fra 2 til 7 vægtprocent på basis af CPA-produktets nettovægt til bevarelse af integriteten af CPA-hydratet.