(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
204 704 B

(51) Int. Cl.[5]
A 61 K 31/70

(21) A bejelentés száma: 6426/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 12. 05.
(30) Elsőbbségi adatok:
279 627 1988. 12. 05. US

(40) A közzététel napja: 1990. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:
Kaplan, Murray, Syracuse, New York (US)
Perrone, Robert, Liverpool, New York (US)
Bogardus, Joseph, Manlius, New York (US)

(73) Szabadalmas:
Bristol-Myers Squibb Co., New York, New York (US)

(54) Eljárás vizes doxorubicinoldatok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás stabil, steril, felhasználásra kész, parenterális beadásra alkalmas, vizes doxorubicinoldatok előállítására 0,1–10 mg/ml nátrium-aceton biszulfit, 0,1–20 mg/ml fiziológiai szempontból elfogadható doxorubicinsó, 2,5 és 6,0 közötti pH-érték beállítására szükséges mennyiségű sav vagy bázis injekció céljára alkalmas vízben, inert gázatmoszférában történő oldása útján.

HU 204 704 B

A találmány tárgya eljárás stabil, felhasználásra kész, parenterálisan beadható, vizes doxorubicinoldatok előállítására.

A doxorubicin daganatellenes antibiotikum, amelyet Streptomyces peucetius var, caesius fermentlevéből lehet elkülöníteni vagy daunorubicinből lehet kémiai úton szintetizálni.

Az Adria Laboratories által Adriamycin^R néven forgalomba hozott doxorubicin liofilizált kiszerelési formájú. A fiolák hidrokloridsó formájában 10, 20, illetve 50 mg hatóanyagot tartalmaznak, az említés sorrendjében 50, 100, illetve 250 mg laktóz mellett. A fiolák tartalmát az USA gyógyszerkönyvének megfelelő, 0,9 t%-os nátrium-klorid-oldattal vagy ugyancsak gyógyszerkönyvi minőségű steril vízzel feloldva 2 mg doxorubicin HCl/ml koncentrációjú, mintegy 4–6 pH-értékű injekciós oldatokat készítenek, amelyek – a gyártó cég szerint – szobahőmérsékleten csak 24 órán keresztül, hűtve pedig 48 órán keresztül stabilak, vagyis nem vesztenek 10%-nál többet a hatásukból.

Jó lenne, ha oldat formájában lehetne kiszerelni a doxorubicinadagokat; vagyis ha nem kellene az injekciós oldatokat az alkalmazást megelőzően elkészíteni. A liofilizált anyag nem megfelelő módon végzett oldásakor ugyanis egyes esetekben a levegőben lebegő cseppek lesznek jelen („blow-back"), amelyek – ha olyan erős daganatellenes hatóanyagot tartalmaznak mint a doxorubicin – az injekciós oldatot készítő személyek egészségét károsíthatják. Ráadásul, a jelenleg készített liofilizált doxorubicin HCl kiszerelési forma gyártása meglehetősen költséges, az oldat kiszerelési forma előállítása várhatóan kevesebbe kerülne.

A doxorubicin HCl tartósítószermentes vizes oldat formájában csak mostanában lett kapható a kereskedelemben. Bár a felhasználásra kész oldattal dolgozni kényelmes, a jelenlegi vizes oldat még nem olyan stabil, mint amennyire kívánatos lenne. A gyártó cég szerint a felhasználásra kész oldat 4 °C-on 18 hónapon keresztül őrzi meg a stabilitását. Az oldat 18 hónap elteltével már akár 10% mennyiségben is tartalmazhat nemkívánatos és potenciálisan mérgező hatású bomlástermékeket.

Hoffman és munkatársai kimutatták [Am. J. Hosp. Pharm., *36*. 1536–1538 (1979)], hogy az ismét oldatba vitt doxorubicin-hidroklorid 4 °C-on akár hat hónapon keresztül is megőrzi a stabilitását; vagyis nem csökken 10%-ot meghaladó mértékben a hatásossága. Ketcyhum és munkatársai megállapították [Am. J. Intra. Ther. Clin, Nutri., *8*. 15–18 (1981)], hogy a liofilizált doxorubicint HCl-ből 0,9 t%-os nátrium-klorid-oldattal készített oldat szobahőmérsékleten vagy 5 °C-on hét napig stabil marad. A hasonló információk ellenére, miszerint az ismételten feloldott doxorubicin akár hat hónapon keresztül is stabil maradhat, a jelzett stabilitás még nem megfelelő ahhoz, hogy a doxorubicint oldat formájában lehessen forgalomba hozni.

Janssen és munkatársai beszámoltak arról, hogy a jelek szerint a doxorubicin HCl stabilitása pH = 4 értéknél éri el a maximumot. (A pH-érték beállítására Tris vagy foszfát puffereket, valamint sósavat használnak.)

Poochikian és munkatársai megjegyzik [Am. J. Hosp. Pharm., 38. 483–486 (1981)], hogy a doxorubicin HCl stabilitása pH-függő, és hogy az optimális stabilitást úgy lehet elérni, hogy az ismételt feloldáshoz 5 t%-os dextróz injekciós oldatot használnak (a pH-ja mintegy 4,5), amely megfelel az USA gyógyszerkönyvi előírásainak.

A 2 178 311. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásból vizes és nemvizes oldószerrendszerekkel készített doxorubicin HCl oldatok ismerhetők meg. Nem szerepel azonban ebben a bejelentésben a nátrium-acetonbiszulfit antioxidáns alkalmazása az oldatok stabilizálása érdekében.

A 273 603 A2. sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés is vizes és nemvizes oldószerrendszerekkel készített doxorubicin HCl oldatokat ismertet, amelyek lényegében megegyeznek a 2 178 311. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban szereplő oldatokkal; azzal a kivétellel, hogy a pH-tartomány korlátozva van a 2,5–4,0-es tartományra, szemben az EK-beli bejelentésben megadott 2,5–6,5 tartománnyal.

A 4 675 311. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban meghatározott doxorubicin HCl oldatok valamilyen koszolubilizáló szert tartalmaznak a következők közül: hidroxi-csoporttal, merkaptocsoporttal vagy aminocsoporttal helyettesített benzoesav, ezeknek a benzoesavszármazékoknak az alkálifémsói és 1–4 szénatomos alkoholokkal képzett észterei, magban halogénezett metil-fenolok, aminosavak, valamint a felsorolt vegyületeknek az elegyei.

A találmány kidolgozásakor az volt a célunk, hogy olyan, felhasználásra kész oldatokat állítsunk elő a doxorubicin fiziológiai szempontból elfogadható sóiból, amely oldatok több mint három éven keresztül megőrzik a stabilitásukat 4 °C-on; vagyis a hatóképességüknek a megadott időtartam alatt csak legfeljebb a 10%-át vesztik el.

A vizes doxorubicinoldatok stabilitásának növelésére végzett kísérleteink során elsősorban az oxidáció által okozott károsodásokat igyekeztünk kiküszöbölni és számos ismert és különféle szerves vegyületek oxidáció elleni védelmére javasolt antioxidáns anyagot vizsgáltunk meg, többek között az α-tokoferolt, a terc-butil-hidrokinont (TBHQ), a nátrium-formaldehid-biszulfitot, a butilezett hidroxi-anizolt (BHA), a butilezett hidroxi-toluolt (BHT), a nátrium-biszulfitot és a propil-gallátot. A vizsgált antioxidánsok legtöbbje azonban hatástalannak mutatkozott a vizes oldatban lévő doxorubicin stabilizálására, csupán három vizsgált anyag, az α-tokoferol a terc-butil-hidrokinon és a nátrium-formaldehid-biszulfit mutatott stabilizáló hatást 4 °C-on és magasabb hőmérsékleten, de csak alacsonyabb, 3 és 4 közötti pH értékeknél. Ezek a kísérleti eredmények mutatták, hogy a vizes oldatban lévő doxorubicint stabilizáló hatás egyáltalán nem általános tulajdonsága a más szerves hatóanyagok vizes oldatainak stabilizálására alkalmasnak mutatkozó vegyületeknek, hanem csak specifikus tulajdonsága lehet bizonyos antioxidánsoknak.

A minden igényt kielégítő, alacsony és magasabb

hőmérsékleten, továbbá a gyakorlatilag szóba jövő teljes pH-tartományban, tehát kevésbé savas vizes oldatokban is jó stabilizáló hatású antioxidánsokra irányuló későbbi kísérleteink során találtunk váratlanul egy olyan antioxidánst, a nátrium-aceton-biszulfitot, amely a fentebb említetteknél számottevően nagyobb mértékben stabilizálja a doxorubicin vizes oldatait, 4 °C-on és magasabb, 40 °C körüli hőmérsékleten egyaránt, és ezt a hatást nemcsak alacsony, 2,5 és 4 közötti, hanem a terápiás szempontból ugyancsak fontos, 4 és 6 közötti pH-tartományban is. Ezen a megállapításunkon alapul jelen találmányunk, amelynek értelmében a doxorubicin valamely fiziológiai szempontból elfogadható sója 0,1–20 mg/ml koncentrációjú vizes oldatainak stabilizálására 0,1–10 mg/ml koncentrációjú nátrium-aceton-biszulfit antioxidánst alkalmazunk.

A találmány szerint antioxidánsként alkalmazott nátrium-aceton-biszulfitot más gyógyszerkészítményekben már korábban használták stabilizálószerként. A 981 182. sz. kanadai szabadalmi leírásból például kitűnik, hogy a nátrium-aceton-biszulfitot tioglicerinnel és aszkorbinsavval együtt vizes γ-epinefrin-oldatok stabilizálására lehet használni. Más, gyógyszer-hatóanyagot tartalmazó oldatok tartósítására is alkalmaznak nátrium-aceton-biszulfitot, például pentazocin-laktátot vagy procain-hidrokloridot tartalmazó oldatokhoz. Ezekből az adatokból azonban semmiképpen nem lehetett arra következtetni, hogy a nátrium-aceton-biszulfit – mégpedig az eddig kipróbált számos antioxidáns közül egyedül ez a vegyület – kiválóan alkalmasnak bizonyul a más antioxidánsokkal nem vagy esetleg elégtelenül stabilizálható vizes doxorubicinoldatok széles hőmérséklethatárok között és gyakorlatilag tekintetbe jövő teljes pH-tartományban történő eredményes stabilizálására.

A fentiek értelmében tehát a találmány szerinti módon elkészített, levegő kizárásával lezárt edényben elhelyezett, stabil, steril, felhasználásra kész, parenterális adagolásra alkalmas, vizes oldatok a doxorubicin valamilyen – fiziológiai szempontból elfogadható – sója mellett a stabilizáláshoz elegendő mennyiségű – mintegy 0,1–10 mg/ml – nátrium-aceton-biszulfitot, valamint az oldat pH-jának a mintegy 2,5–6,0 tartományba való beállításához szükséges mennyiségű, fiziológiai szempontból elfogadható savat vagy bázist tartalmaznak. Noha az oldatokban a doxorubicinsókat kb. 0,1–20 mg/ml mennyiségben lehet alkalmazni, célszerű a hatóanyag koncentrációját a 0,2–20 mg/ml-es, még célszerűbb a 2–5 mg/ml-es tartományban, legcélszerűbb 2 mg/ml körül tartani.

Annak ellenére, hogy a találmányt a következőkben általában a doxorubicin-hidrokloridra vonatkozóan ismertetjük, a találmány szerinti eljárással előállítható a doxorubicin bármely, fiziológiailag elfogadható sójának vizes oldata.

Megfelelő sók lehetnek például szervetlen savakkal – így sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, salétromsavval – vagy szerves savakkal –, így ecetsavval, borostyánkősavval, borkősavval, aszkorbinsavval, citromsavval, glutaminsavval, benzoesavval, metánszulfonsavval vagy 2-hidroxi-etánszulfonsavval – alkotott sók. A célszerűen alkalmazott, fiziológiai szempontból elfogadható só a doxorubicin-hidroklorid.

Az oldatok pH-jának célszerűen benne kell lennie a 2,5–6,0 tartományban. Abban az esetben, ha pH-változtatásra van szükség ahhoz, hogy ezt a tartományt elérjük, az oldathoz szokásosan alkalmazott, fiziológiai szempontból elfogadható savat vagy bázist lehet adni. Az oldat pH-értékét lehet csökkenteni például megfelelő szerves vagy szervetlen sav – így sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, salétromsav, esetsav, borostyánkősav, borkősav, aszkorbinsav, citromsav, glutaminsav, benzoesav, metánszulfonsav, illetve 2-hidroxi-etánszulfonsav – adagolásával. Az oldat pH-értékét lehet növelni például a fiziológiai szempontból elfogadható bázisok közül nátrium-karbonáttal, nátrium-hidrogén-karbonáttal, nátrium-hidroxiddal. Különösen előnyös a savak közül citromsavat használni, minthogy ez a vegyület nemcsak a pH-szabályozó szerepét tölti be, hanem kelátképző is egyúttal.

A pH-szabályozás általában csak abban az esetben marad el, ha az oldat pH-ja gyakorlatilag benne van a 4,5–6,0 tartományban. A találmány egyik előnyös megvalósítási módja szerint olyan oldatokat állítunk elő, amelyeknek a pH-ja 3,0 és 3,5 között van. A találmány egyik-másik megvalósítási módja szerint olyan oldatokat állítunk elő, amelyeknek a pH-ja 4,5 és 6,0 között van. A 6,0-os pH-jú oldatok alkalmazásának megvan az az előnye, hogy kevésbé irritáló a hatásuk, mint a kereskedelemben kapható, savasabb, felhasználásra kész doxorubicin HCl oldatoké.

A vizes doxorubicinoldatok optimális stabilitásának az eléréséhez az is szükséges – különösen a 4–6 pH-tartományban és magasabb hőmérsékleteken, amelyek előfordulhatnak a termék élettartalma során, például szállítás alatt –, hogy alkalmazzunk valamilyen antioxidánst.

A nátrium-aceton-biszulfitot általában 0,1–10 mg/ml mennyiségben alkalmazzuk. Olyan oldatok esetében, amelyek a doxorubicinsót 2 mg/ml koncentrációban tartalmazzák, célszerű az antioxidánst 0,1–2 mg/ml koncentrációban, legelőnyösebben körülbelül 1 mg/ml koncentrációban használni.

Amint már említettük, az antioxidánsok közül egyedül a nátrium-aceton-biszulfitot lehet alkalmazni széles pH-tartományban – például 2,5 és 6,0 között – doxorubicinoldatok stabilizálására.

A találmány szerinti eljárással előállított, 5,1-es pH-jú oldatok esetében még magasabb hőmérsékleten – 40 °C-on – sem mutattunk ki gyakorlatilag hatáscsökkenést négy hét elteltével. (A kereskedelemben kapható liofilizált doxorubicin HCl feloldásakor keletkező oldat pH-ja hozzávetőlegesen 5,1.)

A vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy pH = 4,0 értéknél alkalmazott pufferekkel – például acetát- és citrátpufferekkel – káros a hatásuk az oldatok stbilitására, és felületaktív anyagoknak – például Tween-60-nak – a jelenléte nem javítja a stabilitást.

A 273 603. sz. európai szabadalmi leírásban cukrok-

nak és cukoralkoholoknak – mint tonizálószereknek – az alkalmazását ismertetik. Bár a tapasztalatok szerint ezek a szerek nem növelik meg a doxorubicinoldatok stabilitását, lehet őket használni, amennyiben szükségesek a találmány szerinti eljárással előállított oldatokban. Megfelelő tonizálószerek lehetnek például a fiziológiai szempontból elfogadható szervetlen kloridok, például a nátrium-klorid, amelyből 0,9 t%-ot célszerű alkalmazni; a dextróz, a laktóz, a mannit, a szorbit. Ha cukrot vagy cukoralkoholt alkalmazunk – például dextrózt, laktózt, mannitot vagy szorbitot – tonizálószerként, célszerű az említett anyagokat 2,5–7,5 t%-ban, még célszerűbb 4–6 t%-ban, legcélszerűbb mintegy 5 t%-ban adagolni. A tonizálószert célszerű olyan mennyiségben alkalmazni, hogy az oldat ozmolaritása mintegy 200–400 mozm/l legyen.

Annak ellenére, hogy a kutatók eddig arról számoltak be, hogy a doxorubicin HCl oldatok a fotolitikus lebomlás és az edény falán végbemenő abszorpció miatt veszítenek a hatékonyságukból, mi nem észleltünk semmilyen jelentősebb hatáscsökkenést a találmány szerinti eljárással előállított oldatok esetében, sem a tartóedény abszorpciója, sem a terem megvilágítása miatt. Konténerként üvegfiolákat lehet alkalmazni, illetve – alternatív megoldásként – az oldatot bele lehet tölteni előre meghatározott térfogatú, bőr alá injektálásra alkalmas fecskendőkbe, hogy olyan felhasználásra kész oldatokat állítsunk elő, amelyek már a befecskendezésre is elő vannak készítve, illetve amelyeket azonnal össze lehet keverni intravénás folyadékokkal.

Azt is megállapítottuk, hogy amennyiben levegőmentesítjük az oldószerként alkalmazott vizet és a megtöltött ampullákat a leforrasztás előtt inert gázzal – például nitrogénnel, argonnal vagy héliummal – öblítjük át, mint legelőnyösebb megoldással, optimális stabilitást biztosíthatunk. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell említenünk, hogy a korábban vizsgált antioxidánsokkal ellentétben – beleértve az α-tokoferolt, a tercier-butil-hidrokinont és a nátrium-formaldehid-biszulfitot – a nátrium-aceton-biszulfit esetében az inert gázzal végzett átöblítés kevésbé kritikus tényező. Ez a másik bizonyíték arra, hogy a nátrium-aceton-biszulfit szokatlanul hatásosan stabilizálja a doxorubicin-oldatokat. Ennél a tulajdonságánál fogva egyszerűsíteni lehet a gyártásközi ellenőrzést, minthogy a levegőt nem kell teljes mértékben eltávolítani.

Doxorubicin HCl-ből például a következőképpen lehet stabil, felhasználásra kész vizes oldatot készíteni: 2,0 mg/ml doxorubicin HCl-t, 0,2 mg/ml vízmentes citromsavat, 1,0 mg/ml nátrium-aceton-biszulfitot és steril vizet teszünk I. típusú, flintüvegből készült fiolába, a fiolát nitrogénnel átöblítjük, majd lezárjuk megfelelő, teflonbevonattal ellátott dugóval. A doxorubicin HCl-t nagyobb mennyiségben (koncentrációban) tartalmazó, fiolás kiszerelésű oldatokat is hasonló módon készítjük.

A magasabb hőmérsékleteken, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás analízissel (HPLC) végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a találmány szerinti eljárással előállított, felhasználásra kész, vizes oldatoknak a raktározhatósági élettartama, vagyis az az időtartam, amely alatt a raktározott oldat a hatásosságából legfeljebb 10%-ot veszít, 4 °C-on meghaladja a három évet. A magasabb hőmérsékleteken végzett vizsgálatainkkal azt is kimutattuk, hogy a kereskedelmi forgalomban levő, tartósítószerektől mentes, vizes doxorubicinoldatoknak a maximális raktározhatósági élettartama 4 °C-on legfeljebb mintegy 1,5–2,5 év lenne. Mindezek alapján megállapítható, hogy a találmány szerinti eljárással készült oldatoknak nagyobb a raktározhatósági élettartamuk, mint az eddig beszerezhető, felhasználásra kész doxorubicin-oldatoké.

A találmány szerint készült oldatokban emellett sokkal kisebb koncentrációban fordulnak elő a doxorubicin bomlástermékei – a glikon és az aglikon – mint az eddig ismert doxorubicin-oldatokban, amint ezt a tág hőmérséklet-tartományban végzett öregítési kísérletek eredményei igazolják.

A találmány szerinti eljárással készíthető, felhasználásra kész doxorubicin-oldatokat ugyanolyan módon alkalmazzák rák kezelésére, mint a kereskedelemben már beszerezhető, vizes oldatokat vagy a liofilizált készítmények feloldásával előállított oldatokat.

A következő példával részletesebben ismertetjük a találmányt, annak korlátozási szándéka nélkül.

Példa

Az előállított oldat összetétele:

Komponensek:	*mg/ml*
Doxorubicin HCl	2,0
Vízmentes citromsav	0,2
Nátrium-aceton-biszulfit	1,0
Az USA gyógyszerkönyvi előírásainak megfelelő, injekciós oldatok készítéséhez alkalmazható, levegőmentesített víz*	az 1 ml-hez szükséges mennyiségben
Nitrogén	a víz és az oldat feletti tér telítéséhez szükséges mennyiségben

*más, hasonló szabványok előírásai is alkalmasak

Az eljárás a következő műveletekből áll:

1. Megfelelő üvegedényt és az USA gyógyszerkönyvi előírásainak megfelelő vagy azzal ekvivalens minőségű, levegőmentesített, injekciós oldatok készítéséhez megfelelő, forralással vagy vákuum alatti ultrahangos kezeléssel előállított vizet alkalmazunk.
2. A 20–25 °C-ra lehűtött vizet, valamint az edény tetején levő üres teret telítjük nitrogénnel és a vizet levegőtől mentesen tároljuk.
3. A nitrogénnel telített vízből a szükséges térfogatnak 70–80%-át kitevő mennyiséget egy megfelelő, kimért térfogatú üvegedénybe helyezzük. Ezalatt és ezt követően intenzív nitrogénöblítést végzünk olyan módon, hogy a nitrogént mélyen a víz szintje alá vezetjük be, miközben lassú, örvényeket elő nem idéző keverést alkalmazunk.
4. Lassan beadagoljuk és feloldjuk a szükséges mennyiségű nátrium-aceton-biszulfitot.

5. Óvatosan és lassan beadagoljuk és feloldjuk a szükséges mennyiségű doxorubicin HCl-ot.
6. Vízmentes citromsavból és levegőtől mentesített, nitrogénnel telített vízből 10 mg/ml koncentrációjú citromsavoldatot készítünk.

A citromsavoldatot lassan adagoljuk be, amíg el nem érjük a 3–3,5-es pH-értéket. Feljegyezzük a felhasznált oldat mennyiségét és biztosítjuk, hogy a pH-érték stabilizálódjék a 3 és 3,5 közötti pH-tartományban.

7. Megállítjuk és kivesszük a keverőt, valamint megszüntetjük a nitrogén áramoltatását.
8. Az edénybe annyi nitrogénnel telített vizet teszünk, amennyi a végtérfogathoz szükséges.
9. Újra megindítjuk a nitrogén áramoltatását és a lassú, örvényeket nem keltő keverést. A keverést 20 percen keresztül folytatjuk és gondoskodunk róla, hogy a pH-érték a 3 és 3,5 közötti tartományban maradjon.
10. Megállítjuk és kivesszük a keverőt, megszüntetjük a nitrogén áramoltatását. Az oldatot sötétben, nitrogénatmoszférában, levegőtől mentesen tároljuk.
11. A következőkben mindvégig aszeptikus és pihementes körülményeket biztosítva, nitrogénatmoszférában átvezetjük az oldatot egy 0,2 mikronos, HT-Tuffryn poliszulfon membránszűrőn (Gelman Sciences). Megfelelő üvegedényben összegyűjtjük a szűrletet és sötétben, nitrogénnyomás alatt tároljuk.
12. Nitrogénnel végzett öblítés mellett a szükséges mennyiségű oldatot megfelelő üvegfiolákba tesszük. A fiolákat bedugaszoljuk teflonnal bevont dugókkal, majd alumíniumzáras tömítést alkalmazunk.

A leírt módon elkészített oldatok teljes mértékben megőrizték hatóképességüket és gyakorlatilag nem növekedett bennük a doxorubicin degradációs termékének, az aglikonnak a mennyisége, miközben 40 °C-on tároltuk őket legalább 1 hónapon keresztül.

A leírtakhoz hasonló módon készítettünk olyan oldatokat, amelyekben a nátrium-aceton-biszulfit koncentrációja 0,5 mg/ml, illetve 2 mg/ml volt. A magasabb hőmérsékleten végzett, gyorsított vizsgálattal megállapítottuk, hogy ezeknek az oldatoknak a várható raktározási élettartama 4 °C-on ugyancsak meghaladja a 3 évet.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás stabil, steril, felhasználásra kész, parenterális beadásra alkalmas, vizes doxorubicin-oldatok előállítására, *azzal jellemezve,* hogy
   - injekció céljaira alkalmas, steril, légtelenített, előnyösen inertgázzal telített vízben
   - 0,1–10 mg/ml nátrium-aceton-biszulfitot,
   - 0,1–20 mg/ml fiziológiai szempontból elfogadható doxorubicinsót,
   - az oldat pH-értékének a 2,5–6,0 tartományba való beállításához szükséges mennyiségű, fiziológiailag elfogadható savat vagy bázist,
   - továbbá kívánt esetben valamely ismert tonizálószert oldunk aszeptikus körülmények között, az edényben az oldat feletti légteret inertgázzal átöblítjük és az edényt lezárjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a doxorubicin fiziológiailag elfogadható sójaként sósavas vagy citromsavas sót alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy 3,0–3,5 pH-értékű oldatot készítünk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy 4,5–6,0 pH-értékű oldatot készítünk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy tonizálószerként nátrium-kloridot vagy valamely fiziológiai szempontból elfogadható cukrot vagy cukoralkoholt alkalmazunk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az injekció céljaira alkalmas vízben 1,5–2,5 mg/ml, előnyösen 2 mg/ml doxorubicin-hidrokloridot és 0,8–1,2 mg/ml, előnyösen 1 mg/ml nátrium-aceton-biszulfitot oldunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldat pH-értékének 3 és 3,5 közé történő beállításához szükséges mennyiségű citromsavat adunk az oldathoz.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az oldat pH-értékének 3 és 3,5 közé történő beállításához szükséges mennyiségű sósavat adunk az oldathoz.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy inertgázként nitrogént alkalmazunk.