

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(21) Gesuchsnummer: 4724/87

(22) Anmeldungsdatum: 03.12.1987

(30) Priorität(en): 05.12.1986 GB 8629193
22.06.1987 US 064653

(24) Patent erteilt: 15.09.1992

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1992(73) Inhaber:
Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Milano (IT)(72) Erfinder:
Gatti, Gaetano, Sesto San Giovanni (Milano) (IT)
Oldani, Diego, Robecco sul Naviglio (Milano) (IT)
Bottoni, Giuseppe, Bergamo (IT)
Gambini, Luciano, Conaredo (Milano) (IT)
Confalonieri, Carlo, Cusano Milanino (Milano) (IT)
De Ponti, Roberto, Milano (IT)(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel(54) **Lagerstabile, sterile, pyrogenfreie, injizierbare Anthracyclinglycosid-Lösung.**

(57) Es wird eine gebrauchsfertige, lagerstabile, sterile, pyrogenfreie, injizierbare Anthracyclinglycosid-Lösung beschrieben, die im wesentlichen aus einem physiologisch annehmbaren Salz eines Anthracyclinglycosids besteht, das in einem physiologisch annehmbaren wässrigen Lösungsmittel für dasselbe bei einer Anthracyclinglycosidkonzentration von 0,1 bis 50 mg/ml gelöst ist. Die Lösung ist nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden. Der pH der Lösung ist lediglich mittels einer physiologisch annehmbaren Säure auf 2,5 bis 3,7 eingestellt. Eine Lösung mit einem pH von 2,62 bis 3,14 enthält ferner ein pharmazeutisch annehmbares Chelatbildungsmittel.



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine lagerstabile, injizierbare, gebrauchsfertige Lösung eines Anti-tumor-Anthracyclinglycosids, wie Doxorubicin, und ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Lösung.

Die Anthracyclinglycosid-Verbindungen stellen eine allgemein bekannte Verbindungsklasse der antineoplastischen Gruppe von Agenzien dar, wovon Doxorubicin ein typischer und am weitesten verbreiteter Vertreter ist: Doxorubicin, Anticancer Antibiotics, Federico Arcamone, 1981, Herausgeber: Academic Press, New York, N.Y.; Adriamycin Review, EROTC International Symposium, Brüssel, Mai 1974, herausgegeben von M. Staquet, Publ. Eur. Press Medikon, Ghent, Belgien; und Results of Adriamycin Therapy, Adriamycin Symposium in Frankfurt/Main, 1974, herausgegeben von M. Ghione, J. Fetzter und H. Maier, erschienen bei Springer, New York, N.Y.

Gegenwärtig sind Anthracyclinglycosid-Tumormittel, wie insbesondere Doxorubicin, lediglich in Form von lyophilisierten Präparaten erhältlich, welche vor deren Anwendung rekonstituiert werden müssen. Sowohl die Herstellung als auch das Rekonstituieren solcher Präparate setzen das betroffene Personal (Arbeiter, Apotheker, medizinisches Personal, Krankenschwestern) den Gefahren einer Kontamination aus, die im Hinblick auf die Toxizität der Antitumorsubstanzen besonders schwerwiegend sind.

In Martindale Extra Pharmacopeia, 28. Ausgabe, Seite 175, linke Spalte, wird von den nachteiligen Wirkungen antineoplastischer Arzneimittel berichtet und empfohlen, dass «diese mit grösster Sorgfalt gehandhabt werden müssen und ein Kontakt mit der Haut und den Augen zu vermeiden ist; sie sollten nicht inhaliert werden. Es muss eine Extravasation vermieden werden, da sich sonst Schmerzen und Gewebeschäden ergeben können». In gleicher Weise wird in Scand. J. Work Environ Health, Bd. 10 (2), Seiten 71-74 (1984), wie auch in Publikationen in Chemistry Industry, Ausgabe 4. Juli 1983, Seite 488, und Drug-Topics-Medical-Economics-Co, Ausgabe 7. Februar 1983, Seite 99, über schwerwiegende nachteilige Wirkungen berichtet, die beim medizinischen Personal festgestellt wurden, das cytostatischen Agenzien, einschliesslich Doxorubicin, ausgesetzt war.

Bei der Verabreichung eines lyophilisierten Präparates ist eine zweimalige Handhabung des Arzneimittels erforderlich.

Zunächst muss der lyophilisierte Kuchen rekonstituiert werden, worauf die Verabreichung erfolgt. Darüber hinaus erfordert in manchen Fällen die vollständige Auflösung des Pulvers aufgrund von Schwierigkeiten bei der Solubilisierung ein längeres Schütteln. Die Rekonstituierung eines lyophilisierten Kuchens oder Pulvers kann zur Bildung von Aerosoltröpfchen führen, die möglicherweise eingeatmet werden oder in Kontakt mit der Haut oder mit Schleimhäuten derjenigen kommen, die diese Lösung handhaben.

Da die Risiken bei der Herstellung und Rekonstitutionierung eines lyophilisierten Präparates in starkem Masse verringert würden, sofern eine gebrauchsfertige Lösung des Arzneimittels zur Verfügung stünde, haben wir eine stabile, therapeutisch annehmbare, intravenös injizierbare Lösung eines Anthracyclinglycosid-Arzneimittels, wie Doxorubicin, entwickelt, deren Herstellung und Verabreichung weder einer Lyophilisierung noch einer Rekonstitutionierung bedarf.

GB-A 2 178 311 beschreibt und beansprucht sterile, pyrogenfreie, Anthracyclinglycosid-Lösungen, die im wesentlichen aus einem physiologisch annehmbaren Salz eines Anthracyclinglycosids, wie Doxorubicin, bestehen, welches in einem physiologisch annehmbaren Lösungsmittel für dasselbe aufgelöst ist und welche nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert sind und einen pH von 2,5 bis 6,5 aufweisen. Besonders bevorzugte pH-Werte betragen ca. 3 und ca. 5. Die Beispiele betreffen Lösungen mit pH-Werten von 2,62 bis 3,14, 4,6 und 5,2. Stabilisierungsgagenzien werden nicht erwähnt. Dextrose, Lactose und Mannit sind als Agenzien zur Einstellung der Tonizität aufgeführt, doch ist der Anmeldung nicht zu entnehmen, in welchen Anteilen sie verwendet werden.

Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine gebrauchsfertige, lagerstabile, sterile, pyrogenfreie, injizierbare Anthracyclinglycosid-Lösung zur Verfügung, die im wesentlichen aus einem physiologisch annehmbaren Salz eines Anthracyclinglycosids besteht, das in einem physiologisch annehmbaren wässrigen Lösungsmittel für dasselbe bei einer Anthracyclinglycosid-Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml gelöst ist, und die nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden ist, dadurch gekennzeichnet, dass der pH der Lösung lediglich mittels einer physiologisch annehmbaren Säure auf 2,5 bis 3,7 eingestellt ist, mit der Bedingung, dass eine Lösung mit einem pH von 2,62 bis 3,14 ferner ein pharmazeutisch annehmbares Chelatbildungsmittel enthält.

Es ist somit möglich, Lösungen herzustellen, die lagerstabil sind und die kommerziell erforderliche Lagerbeständigkeit besitzen.

Die erfindungsgemässe Lösung wird bevorzugt in einem versiegelten bzw. hermetisch abgeschlossenen Behälter zur Verfügung gestellt, insbesondere einem Glasbehälter. Die Lösung kann auf diese Weise als Dosisseinheit oder in Form einer Mehrfachdosis zur Verfügung gestellt werden.

Bevorzugt wird das Anthracyclinglycosid ausgewählt aus Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin (d.h. Epirubicin), 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin und 4-Desmethoxydaunorubicin (d.h. Idarubicin). Besonders bevorzugte Anthracyclinglycoside sind Doxorubicin und 4'-epi-Doxorubicin, insbesondere Doxorubicin.

Zur Herstellung der erfindungsgemässen Lösung kann jedes beliebige, physiologisch annehmbare

Salz von Anthracyclinglycosid verwendet werden. Beispiele geeigneter Salze sind z.B. die Salze von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen, sowie die Salze bestimmter organischer Säuren, wie Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und dergleichen. Die Salze der Salzsäure stellen besonders bevorzugte Salze dar, insbesondere dann, wenn das Anthracyclinglycosid Doxorubicin ist.

Es kann jedes beliebige Lösungsmittel, das physiologisch annehmbar ist und in welchem sich das Anthracyclinglycosid löst, verwendet werden. Die erfindungsgemässe Lösung kann auch ein oder mehrere Formulierungshilfsmittel enthalten, wie ein Co-Solubilisierungsmittel (welches dasselbe sein kann, wie das Lösungsmittel), ein Stabilisierungsmittel, ein Mittel zur Einstellung der Tonizität, ein Konservierungsmittel und ein pharmazeutisch annehmbarer Chelatbildner.

Geeignete Lösungsmittel und Co-Solubilisierungsmittel sind z.B. Wasser, z.B. Wasser für Injektionen; eine 0,9%ige Natriumchloridlösung, d.h. physiologische Kochsalzlösung; eine wässrige 5%ige Dextroselösung; und Mischungen von Wasser und einem oder mehreren aus aliphatischen Amiden, z.B. N,N-Dimethylacetamid, N-Hydroxy-2-ethyl-lactamid und dergleichen; Alkoholen, z.B. Ethanol, Benzylalkohol und dergleichen; Glykole oder Polyalkohole, z.B. Propylenglykol, Glycerin und dergleichen; Ester von Polyalkoholen, z.B. Diacetin, Triacetin und dergleichen; Polyglykole oder Polyether, z.B. Polyethylenglykol 400, Propylenglykoldimethylether und dergleichen; Dioxolane, z.B. Isopropylidenglycerin und dergleichen; Dimethylisobutylid; und Pyrrolidinderivate, z.B. 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-pyrrolidon, Polylvinylpyrrolidon (nur Co-Solubilisierungsmittel) und dergleichen.

Beispiele bevorzugter Lösungsmittel sind Wasser, physiologische Kochsalzlösung, eine wässrige 5%ige Dextroselösung und Mischungen von Wasser und einem oder mehreren aus Ethanol, Polyethylenglykol und Dimethylacetamid. Wasser, physiologische Kochsalzlösung und 5%ige Dextroselösung sind am meisten bevorzugt.

Ein Zucker oder Zuckeralkohol kann als Stabilisierungsmittel vorliegen. Geeignete Stabilisierungsmittel umfassen Saccharide, wie Monosaccharide (z.B. Dextrose, Galactose, Fructose und Fucose), Disaccharide (z.B. Lactose), Polysaccharide (z.B. Dextran) und cyclische Oligosaccharide (z.B. α -, β - oder γ -Cyclodextrin); und mono- oder polyhydriche aliphatische Alkohole, einschliesslich cyclische Polyole (z.B. Mannit, Sorbit, Glycerin, Thioglycerin, Ethanol und Inosit). Die Stabilisierungsmittel können in Konzentrationen von ca. 0,25 bis 10% G/V, vorzugsweise von 0,5 bis 5% G/V, in der Lösung vorliegen.

Zucker und Zuckeralkohole können auch als Agenzien zur Einstellung der Tonizität dienen. Geeignete Agenzien zur Einstellung der Tonizität sind z.B. physiologisch annehmbare anorganische Chloride, z.B. Natriumchlorid (vorzugsweise 0,9 Gew.-% Natriumchlorid), Dextrose, Lactose, Mannit, Sorbit und dergleichen. Wenn ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Dextrose, Lactose, Mannit oder Sorbit vorliegt, so wird dieser vorzugsweise in einem Anteil von 2,5 bis 7,5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 4 bis 6 Gew.-%, und am meisten bevorzugt von ca. 5 Gew.-%, eingesetzt.

Geeignete Konservierungsmittel für die physiologische Verabreichung sind z.B.: Ester von para-Hydroxybenzoesäure (z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylester oder Gemische derselben), Chlorkresol und dergleichen.

Einen geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Chelatbildner stellt z.B. Ethylendiaminetetraessigsäure (EDTA) dar. Der Chelatbildner ist in einer kleineren Menge, typischerweise von 0,001 bis 0,05 Gew.-%, enthalten.

Die vorstehend genannten Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Mittel zur Einstellung der Tonizität, Konservierungsmittel und Chelierungsmittel können allein oder als ein Gemisch von 2 oder mehreren derselben verwendet werden.

Um den pH im Bereich von 2,5 bis 3,7 einzustellen, wird eine physiologisch annehmbare Säure nach Wunsch zugegeben. Die Säure kann jede beliebige physiologisch annehmbare Säure darstellen, z.B. eine anorganische Mineralsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und dergleichen.

Der pH-Bereich der gebrauchsfertigen Lösung gemäss der Erfindung beträgt von 2,5, z.B. von ca. 2,6, bis ca. 3,7, z.B. bis 3,5. Ein noch bevorzugterer pH-Bereich liegt zwischen ca. 3 und ca. 3,5. Andere bevorzugte pH-Bereiche gehen von oberhalb 3,14, z.B. von ca. 3,2 bis ca. 3,7, besonders bevorzugt bis ca. 3,5.

In den erfindungsgemässen Lösungen kann die Konzentration des Anthracyclinglycosids variieren von 0,1 mg/ml bis 50 mg/ml, vorzugsweise von 1 mg/ml bis 20 mg/ml.

Die bevorzugten Konzentrationsbereiche können für verschiedene Anthracyclinglycoside etwas voneinander abweichen. So beträgt z.B. die bevorzugte Konzentration für Doxorubicin von ca. 2 mg/ml bis ca. 50 mg/ml, vorzugsweise von 2 mg/ml bis 20 mg/ml, wobei besonders bevorzugte Werte zwischen 2 mg/ml und 5 mg/ml liegen. Ähnliche Konzentrationen sind auch für 4'-epi-Doxorubicin und 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin bevorzugt. Bevorzugte Konzentrationsbereiche für Daunorubicin und 4-Desmethoxydaunorubicin reichen von 1 mg/ml bis 20 mg/ml, wobei Konzentrationen von 1 mg/ml bis 5 mg/ml besonders geeignet sind.

Als geeignete Verpackung für die Anthracyclin-Lösungen werden allgemein bewährte Behälter für die

parenterale Verwendung eingesetzt, wie Plastik- und Glasbehälter, gebrauchsfertige Spritzen und dergleichen. Vorzugsweise stellt der Behälter einen versiegelten bzw. hermetisch abgeschlossenen Glasbehälter dar, wie z.B. eine Phiole oder eine Ampulle. Eine hermetisch versiegelte Glasphiole ist am meisten bevorzugt.

Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer gebrauchsfertigen, lagerstabilen, sterilen, pyrogenfreien, injizierbaren Anthracyclinglycosid-Lösung gemäss der Erfindung zur Verfügung, bei welchem man ein physiologisch annehmbares Salz eines Anthracyclinglycosids, wobei dieses Salz nicht in Form eines Lyophilisates vorliegt, in einem physiologisch annehmbaren Lösungsmittel für dasselbe bei einer Anthracyclinglycosid-Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml löst und das Verfahren in der Weise durchführt, dass die erhaltene Lösung steril und pyrogenfrei ist, dadurch gekennzeichnet, dass man den pH-Wert der Lösung lediglich mittels einer physiologisch annehmbaren Säure wie gewünscht auf 2,5 bis 3,7 einstellt, mit der Bedingung, dass für eine Lösung mit einem pH von 2,62 bis 3,14 ein pharmazeutisch annehmbares Chelatbildungsmittel zugesetzt wird.

Ein geeignetes Verfahren umfasst

- (i) Auflösen des physiologisch annehmbaren Salzes von Anthracyclinglycosid, wobei dieses Salz nicht in Form eines Lyophilisates vorliegt, in einem physiologisch annehmbaren Lösungsmittel für dasselbe;
- (ii) Zugabe von einem oder mehreren Formulierungshilfsmitteln, ausgewählt aus Co-Solubilisierungsmitteln, Stabilisierungsmitteln, Mitteln zur Einstellung der Tonizität, Konservierungsmitteln und pharmazeutisch annehmbaren Chelatbildungsmitteln; und
- (iii) Zugabe der physiologisch annehmbaren Säure.

Es kann jedes beliebige Verfahren auf eine Weise adaptiert werden, dass die erhaltene Lösung steril und pyrogenfrei ist. Vorzugsweise wird die Lösung nach Zusatz der Säure durch ein Sterilisationsfilter gegeben, obwohl natürlich eines oder mehrere der verwendeten Materialien ohnehin steril und pyrogenfrei sein kann bzw. können. Wenn sämtliche der verwendeten Materialien steril und pyrogenfrei sind, so besteht nicht die Notwendigkeit, die erhaltene Lösung durch ein Sterilisationsfilter zu geben.

Mit den erfindungsgemässen Lösungen ist es möglich, Zubereitungen zu erhalten, die eine sehr hohe Konzentration des Wirkstoffes Anthracyclinglycosid, nämlich bis 50 mg/ml, aufweisen. Dies stellt einen grossen Vorteil gegenüber den gegenwärtig zur Verfügung stehenden lyophilisierten Präparaten dar, bei welchen hohe Anthracyclinglycosid-Konzentrationen aufgrund von Solubilisierungsproblemen, wie sie bei der Rekonstituierung auftreten, in der Hauptsache mit Kochsalzlösung, Schwierigkeiten bereiten. Die Gegenwart des Exzipienten, z.B. Lactose, in dem lyophilisierten Kuchen, und dessen im allgemeinen hoher Anteil im Hinblick auf die Wirksubstanz, nämlich bis zu 5 Teilen Exzipient pro Teil Wirksubstanz, hat auf die Solubilisierung eine negative Wirkung, so dass sich Schwierigkeiten beim Auflösen des lyophilisierten Kuchens ergeben können, insbesondere für Anthracyclinglycosid-Konzentrationen oberhalb 2 mg/ml.

Die erfindungsgemässen Lösungen zeichnen sich durch eine gute Stabilität aus. Lösungen in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen pH-Werten und Konzentrationen haben sich über lange Zeitabstände und bei Temperaturen, wie sie für die Lagerung pharmazeutischer Präparationen üblich sind, als stabil erwiesen. Dies wird in dem nachfolgenden Beispiel näher erläutert.

Aufgrund der allgemein bekannten Antitumoraktivität des Wirkstoffes Anthracyclinglycosid, eignen sich die pharmazeutischen Zubereitungen gemäss der Erfindung für Tumorbehandlung sowohl am Menschen als auch beim Tier. Beispiele von Tumoren, die behandelt werden können, sind z.B. Sarkomata, einschliesslich Osteogen- und Weichgewebe-Sarkomata, Karzinome, z.B. Brust-, Lungen-, Blasen-, Schilddrüsen-, Prostata- und Eierstockkarzinom, Lymphome, einschliesslich Hodgkin- und Nicht-Hodgkin-Lymphome, Neuroblastome, Melanome, Myelome, Wilms-Tumor und Leukämien, einschliesslich akute lymphoblastische Leukämie und akute myeloblastische Leukämie.

Beispiele spezifischer, zu behandelnder Tumoren sind Moloney-Sarkom-Virus, Sarcom-180-Ascites, festes Sarkom 180, makroskopische (gross) transplattierbare Leukämie, L-1210-Leukämie und lymphocytische-P-388-Leukämie.

Die Hemmung des Tumorwachstums, insbesondere im Falle einer der vorstehend aufgeführten Tumoren, wird erreicht durch Verabreichung einer Injektionslösung gemäss der Erfindung an einen Patienten, der unter diesem Tumor leidet, wobei die Injektionslösung die Wirksubstanz in ausreichender Menge enthält, um das Wachstum des genannten Tumors zu inhibieren.

Die injizierbaren Lösungen gemäss der Erfindung werden verabreicht durch schnelle, z.B. intravenöse Injektion oder durch Infusion nach einer Reihe möglicher Dosierungspläne.

Ein geeigneter Dosierungsplan für Doxorubicin sieht z.B. 60 bis 75 mg Wirksubstanz pro m² Körperoberfläche vor, welche als einzelne schnelle Infusion gegeben wird, die nach 21 Tagen wiederholt wird. Nach einem Alternativplan können 30 mg/m² pro Tag intravenös 3 Tage lang alle 28 Tage gegeben werden. Geeignete Dosen für 4'-epi-Doxorubicin betragen z.B. 75 bis 90 mg/m², die als Einzelinfusion gegeben und nach 21 Tagen wiederholt wird; ähnliche Dosen eignen sich für 4'-Desoxy-4'-jodo-doxorubicin.

Idarubicin, d.h. 4-Desmethoxy-daunorubicin, kann z.B. intravenös als Einzeldosis von 13 bis 15 mg/m²

alle 21 Tage bei der Behandlung von festen Tumoren gegeben werden, während es bei der Behandlung von Leukämien ein bevorzugtes Dosierschema darstellt, z.B. 10 bis 12 mg/m² pro Tag intravenös 3 Tage lang, mit Wiederholungen nach jeweils 15 bis 21 Tagen, zu verabreichen. Ähnliche Dosierungen eignen sich z.B. für Daunorubicin.

5 Das folgende Beispiel soll die Erfindung näher erläutern.

BEISPIEL

Langzeit-Stabilitätsdaten für Doxorubicin.HCl-Lösungen von pH 3,7:

10 Es wurde eine Lösung von Doxorubicin.HCl (2 mg/ml) in sterilem Wasser, welches in Lösung 0,9 Gew.-% Natriumchlorid enthielt (Charge TF/23256, 10 mg) hergestellt. Die Lösung wurde mit 0,1 N Salzsäure auf pH 3,7 eingestellt. Die Stabilitätsdaten für die Lösung sind für verschiedene Lagertemperaturen in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

15

Tabelle		Zeit in Monaten		
Lager- temperatur	Tests	0	1	3
20 8°C	Doxorubicin.HCl-Bestimmung (mg/ml)	2,064	2,054	2,063
	% Stabilität	100,0	99,3	100,0
	pH	3,7	3,7	3,6
25 15°C	Doxorubicin.HCl-Bestimmung (mg/ml)	2,064	2,073	2,029
	% Stabilität	100,0	100,5	98,4
	pH	3,7	3,7	3,6
30 27°C	Doxorubicin.HCl-Bestimmung (mg/ml)	2,064	1,888	1,545
	% Stabilität	100,0	91,5	74,9
	pH	3,7	3,6	3,3

35 Patentansprüche

1. Gebrauchsfertige, lagerstabile, sterile, pyrogenfreie, injizierbare Anthracyclinglycosid-Lösung, die im wesentlichen aus einem physiologisch annehmbaren Salz eines Anthracyclinglycosids besteht, das in einem physiologisch annehmbaren wässrigen Lösungsmittel für dasselbe bei einer Anthracyclinglycosidkonzentration von 0,1 bis 50 mg/ml gelöst ist, und die nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden ist, dadurch gekennzeichnet, dass der pH der Lösung lediglich mittels einer physiologisch annehmbaren Säure auf 2,5 bis 3,7 eingestellt ist, mit der Bedingung, dass eine Lösung mit einem pH von 2,62 bis 3,14 ferner ein pharmazeutisch annehmbares Chelatbildungsmittel enthält.

2. Lösung nach Anspruch 1 in einem versiegelten Behälter.

45 3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Anthracyclinglycosid Doxorubicin oder 4'-epi-Doxorubicin ist.

4. Lösung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Anthracyclinglycosides 1 mg/ml bis 20 mg/ml beträgt.

50 5. Lösung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologisch annehmbare Säure eine anorganische Mineralsäure ist.

6. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologisch annehmbare Säure eine organische Säure ist.

7. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure aus Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure gewählt ist.

8. Lösung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Salzsäure ist.

9. Lösung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch annehmbare Salz das Salz mit Salzsäure ist.

10. Lösung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie Dextrose, Lactose, Sorbit oder Mannit als Mittel zur Einstellung der Tonizität enthält.

60 11. Lösung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch annehmbare Lösungsmittel Wasser oder physiologische Kochsalzlösung oder eine wässrige 5%ige Dextrose-Lösung ist.

65 12. Verfahren zur Herstellung einer gebrauchsfertigen, lagerstabilen, sterilen, pyrogenfreien, injizierbaren Lösung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei man ein physiologisch annehmba-

res Salz eines Anthracyclinglycosides, wobei dieses Salz nicht in Form eines Lyophilisates vorliegt, in einem physiologisch annehmbaren wässrigen Lösungsmittel für dasselbe bei einer Anthracyclinglycosid-Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml auflöst, wobei das Verfahren in der Weise durchgeführt wird, dass die dabei erhaltene Lösung steril und pyrogenfrei ist, dadurch gekennzeichnet, dass man den pH-Wert der Lösung lediglich mittels einer physiologisch annehmbaren Säure wie gewünscht auf 2,5 bis 3,7 einstellt, mit der Bedingung, dass für eine Lösung mit einem pH von 2,62 bis 3,14 ein pharmazeutisch annehmbares Chelatbildungsmittel zugesetzt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65