



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 668 911 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 31/71

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 2534/86

㉔ Anmeldungsdatum: 24.06.1986

㉓ Priorität(en): 02.08.1985 GB 8519452

㉔ Patent erteilt: 15.02.1989

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1989

㉗ Inhaber:
Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Milano (IT)

㉗ Erfinder:
Gatti, Gaetano, Sesto San Giovanni/Milano (IT)
Oldani, Diego, Robecco sul Naviglio/Milano (IT)
Bottoni, Giuseppe, Bergamo (IT)
Confalonieri, Carlo, Cusano Milanino/Milano (IT)
Gambini, Luciano, Cornaredo/Milano (IT)
De Ponti, Roberto, Milano (IT)

㉗ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Injizierbare gebrauchsfertige Lösungen, die ein Anthracyclinglycosid mit Antitumorwirkung enthalten.**

⑤⑦ Beschrieben wird eine sterile, pyrogenfreie, gebrauchsfertige Lösung eines Anthracyclinglycosides, insbesondere Doxorubicin. Diese Lösung besteht im wesentlichen aus einem in einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel dafür gelösten physiologisch unbedenklichen Salz eines Anthracyclinglycosides. Die Lösung ist nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden und hat einen pH-Wert von 2,5 bis 5,0. Die Lösung ist besonders vorteilhaft für die Verabreichung durch Injektion der Anthracyclinglycosidwirkstoffe, z.B. Doxorubicin, bei der Behandlung von sowohl menschlichen als auch tierischen Tumoren.

PATENTANSPRÜCHE

1. Sterile, pyrogenfreie Anthracyclinglycosidlösung, die im wesentlichen aus einem in einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel dafür gelösten physiologisch unbedenklichen Salz eines Anthracyclinglycosides besteht und die nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine physiologisch unbedenkliche Säure oder ein physiologisch unbedenklicher Puffer vorhanden ist, so dass sich eine Lösung mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 ergibt.

2. Lösung nach Anspruch 1 in einem abgedichteten Behälter.

3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Anthracyclinglycosid aus der Gruppe gewählt ist, die aus Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin und 4-Desmethoxy-daunorubicin besteht.

4. Lösung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Anthracyclinglycosid Doxorubicin ist.

5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch unbedenkliche Salz des Anthracyclinglycosides das Salz mit einer physiologisch unbedenklichen Säure ist, die aus der Gruppe gewählt ist, die aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure und Ethansulfonsäure besteht.

6. Lösung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch unbedenkliche Salz des Anthracyclinglycosides das Salz mit Salzsäure ist.

7. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pH-Wert von 2,62 bis 3,14 hat.

8. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pH-Wert von 3 oder einen pH-Wert von 5 hat.

9. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologisch unbedenkliche Säure eine anorganische Mineralsäure ist.

10. Lösung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure ist.

11. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologisch unbedenkliche Säure eine organische Säure ist.

12. Lösung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure ist.

13. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Puffer ein Chloridpuffer, ein Acetatpuffer oder ein Phosphatpuffer ist.

14. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch unbedenkliche Lösungsmittel für das Anthracyclinglycosid aus der Gruppe gewählt ist, die aus Wasser, Ethanol, Polyethylenglycol, Dimethylacetamid und Gemischen davon besteht.

15. Lösung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch unbedenkliche Lösungsmittel Wasser ist.

16. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Anthracyclinglycosides 0,1 mg/ml bis 100 mg/ml beträgt.

17. Lösung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Anthracyclinglycosides 0,1 mg/ml bis 50 mg/ml beträgt.

18. Lösung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Anthracyclinglycosides 1 mg/ml bis 20 mg/ml beträgt.

19. Lösung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Anthracyclinglycosid Doxorubicin bei einer Konzentration von 2 mg/ml bis 20 mg/ml ist.

20. Lösung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Doxorubicins 2 mg/ml oder 5 mg/ml beträgt.

21. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass sie auch eine oder mehrere zusätzliche Komponenten enthält, die aus Cosolubilisierungsmitteln, Tonizitätseinstellungsmitteln und Konservierungsmitteln gewählt ist.

22. Lösung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie Dextrose, Lactose oder Mannit als Tonizitätseinstellungsmittel enthält.

23. Lösung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass sie Polyvinylpyrrolidon als Cosolubilisierungsmittel enthält.

24. Verfahren zur Herstellung einer sterilen, pyrogenfreien Anthracyclinglycosidlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, das im wesentlichen daraus besteht, dass man ein physiologisch unbedenkliches Salz des Anthracyclinglycosides, welches Salz nicht in Form eines Lyophilisates vorliegt, in einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel dafür auflöst und die resultierende Lösung durch ein sterilisierendes Filter leitet, dadurch gekennzeichnet, dass man, bevor man die Lösung durch das Filter leitet, eine physiologisch unbedenkliche Säure oder einen physiologisch unbedenklichen Puffer zusetzt, um den pH-Wert innerhalb des Bereiches von 2,5 bis 5,0 einzustellen.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass man der Lösung eine zusätzliche Komponente, die aus Cosolubilisierungsmitteln, Tonizitätseinstellungsmitteln und Konservierungsmitteln gewählt ist, zusetzt, ehe man die Lösung durch ein sterilisierendes Filter leitet.

26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Tonizitätseinstellungsmittel Dextrose, Lactose oder Mannit ist.

27. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Cosolubilisierungsmittel Polyvinylpyrrolidon ist.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine stabile, intravenös injizierbare gebrauchsfertige Lösung eines Anthracyclinglycosides mit Antitumorwirkung, z.B. Doxorubicin, und auf ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Lösung.

Die Anthracyclinglycosidverbindungen sind eine wohlbekannte Verbindungsklasse in der Gruppe von antineoplastischen Mitteln, von der Doxorubicin ein typischer und der im größten Umfang verwendeter Vertreter ist: Doxorubicin.

Anticancer Antibiotics, Federico Arcamone, 1981, Verlag: Academic Press, New York, N.Y.; Adriamycin Review, EROTC International Symposium, Brüssel, Mai 1974, herausgegeben von M. Staquet, Verlag Eur. Press Medikon, Ghent, Belgien; Results of Adriamycin Therapy, Adriamycin Symposium in Frankfurt/Main 1974, herausgegeben von M. Ghione, J. Fetzner und H. Maier, Verlag: Springer, New York, N.Y. Zur Zeit sind die Anthracyclinglycosidwirkstoffe mit Antitumorwirkung, insbesondere z.B. Doxorubicin, nur in Form von lyophilisierten Präparaten zugänglich, die vor der Verabreichung rekonstituiert werden müssen.

Sowohl die Herstellung als auch die Rekonstituierung derartiger Präparate setzen das damit befasste Personal (Arbeiter, Pharmazeuten, medizinisches Personal, Kranken-

schwern) Verunreinigungsrisiken aus, die infolge der Toxizität der Substanzen mit Antitumorwirkung besonders schwerwiegend sind.

Die Martindale Extra Pharmacopoeia, 28. Auflage, Seite 175, linke Spalte, berichtet in der Tat über die nachteiligen Wirkungen von antineoplastischen Wirkstoffen und empfiehlt: «They must be handled with great care and contact with skin and eyes avoided; they should not be inhaled. Care must be taken to avoid extravasation since pain and tissue damage may ensue.»

In ähnlicher Weise berichten Scand. J. Work Environ Health, Band 10 (2), Seiten 71 bis 74 (1984) sowie Artikel in Chemistry Industry, Issue 4. Juli 1983, Seite 488, und Drug-Totics-Medical-Economics-Co, Issue 7. Februar 1983, Seite 99 über ernste nachteilige Wirkungen, die bei medizinischem Personal beobachtet wurden, das der Verwendung von zytostatischen Mitteln, einschliesslich Doxorubicin, ausgesetzt war.

Um ein lyophilisiertes Präparat zu verabreichen, ist eine doppelte Handhabung des Wirkstoffes erforderlich, wobei der lyophilisierte Kuchen zuerst rekonstituiert und dann verabreicht werden muss, und überdies kann in manchen Fällen für die vollständige Auflösung des Pulvers wegen Solubilisierungsproblemen ein längeres Schütteln erforderlich sein.

Da die mit der Herstellung und der Rekonstituierung eines lyophilisierten Präparates verbundenen Risiken stark verringert werden könnten, wenn eine gebrauchsfertige Lösung des Wirkstoffes zur Verfügung stünde, wurde eine beständige, therapeutisch unbedenkliche, intravenös injizierbare Lösung eines Anthracyclinglycosidwirkstoffes, z. B. Doxorubicin, entwickelt, deren Herstellung und Verabreichung weder Lyophilisierung noch Rekonstituierung erfordern.

Erfindungsgemäss wird eine sterile, pyrogenfreie Anthracyclinglycosidlösung zur Verfügung gestellt, die im wesentlichen aus einem in einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel dafür gelösten physiologisch unbedenklichen Salz eines Anthracyclinglycosides besteht, die nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden ist und die eine physiologisch unbedenkliche Säure oder einen physiologisch unbedenklichen Puffer enthält, um eine Lösung mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 zu liefern.

Vorzugsweise wird die erfindungsgemässe Lösung in einem abgedichteten Behälter zur Verfügung gestellt.

Vorzugsweise ist das Anthracyclinglycosid aus der Gruppe gewählt, die aus Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin (d. h. Epirubicin), 4'-Desoxy-doxorubicin (d. h. Esorubicin), 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin und 4-Desmethoxydaunorubicin (d. h. Idarubicin) besteht.

Ein besonders bevorzugtes Anthracyclinglycosid ist Doxorubicin.

Jedes beliebige physiologisch unbedenkliche Salz des Anthracyclinglycosides kann für die Herstellung der erfindungsgemässen Lösung verwendet werden. Beispiele von geeigneten Salzen sind z. B. die Salze mit Mineralsäuren (anorganischen Säuren), wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und dergleichen, und die Salze mit bestimmten organischen Säuren, wie Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und dergleichen. Das Salz mit Salzsäure ist ein besonders bevorzugtes Salz, insbesondere dann, wenn das Anthracyclinglycosid Doxorubicin ist.

Jedes beliebige Lösungsmittel, das physiologisch unbedenklich ist und das das Anthracyclinglycosidsalz aufzulösen vermag, kann verwendet werden. Die erfindungsgemässe Lösung kann auch eine oder mehrere zusätzliche Komponenten, wie ein Cosolubilisierungsmittel (das das gleiche wie ein Lösungsmittel sein kann), ein Tonizitätseinstellungsmittel

und ein Konservierungsmittel, enthalten. Beispiele von Lösungsmitteln, Cosolubilisierungsmitteln, Tonizitätseinstellungsmitteln und Konservierungsmitteln, die für die Herstellung der erfindungsgemässen Anthracyclinglycosidlösungen verwendet werden können, sind weiter unten angegeben.

Geeignete Lösungsmittel und Cosolubilisierungsmittel sind z. B. Wasser; physiologische Kochsalzlösung; aliphatische Amide, z. B. N,N-Dimethylacetamid, N-Hydroxy-2-ethyl-lactamid und dergleichen; Alkohole, z. B. Ethanol, Benzylalkohol und dergleichen; Glycole und Polyalkohole, z. B. Propylenglycol, Glycerin und dergleichen; Ester von Polyalkoholen, z. B. Diacetin, Triacetin und dergleichen; Polyglycole und Polyether, z. B. Polyethylenglycol 400, Propylenglycolmethylether und dergleichen; Dioxolane, z. B. Isopropylidenglycerin und dergleichen; Dimethylisobutylpyrrolidinderivate, z. B. 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-pyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon (nur Cosolubilisierungsmittel) und dergleichen; polyoxyethylenierte Fettalkohole, z. B. Brij® und dergleichen; Ester von polyoxyethylenierten Fettsäuren, z. B. Cremophor®, Myrj® und dergleichen; Polysorbate, z. B. Tweens®, Polyoxyethylenderivate von Polypropylenglycolen, z. B. Pluronic®.

Ein besonders bevorzugtes Cosolubilisierungsmittel ist Polyvinylpyrrolidon.

Geeignete Tonizitätseinstellungsmittel sind z. B. physiologisch unbedenkliche anorganische Chloride, z. B. Natriumchlorid, Dextrose, Lactose, Mannit und dergleichen.

Konservierungsmittel, die sich für die physiologische Verabreichung eignen, sind z. B. Ester der p-Hydroxybenzoesäure (z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylester oder Gemische davon), Chlorkresol und dergleichen.

Die oben erwähnten Lösungsmittel und Cosolubilisierungsmittel, Tonizitätseinstellungsmittel und Konservierungsmittel können allein oder als Gemisch aus zwei oder mehreren derselben verwendet werden.

Beispiele von bevorzugten Lösungsmitteln sind Wasser, Ethanol, Polyethylenglycol und Dimethylacetamid sowie Gemische dieser Lösungsmittel in verschiedenen Verhältnissen. Wasser ist ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel.

Um den pH-Wert innerhalb des Bereiches von 2,5 bis ca. 5,0 einzustellen, kann eine physiologisch unbedenkliche Säure wie gewünscht zugesetzt werden. Die Säure kann jede beliebige physiologisch unbedenkliche Säure sein, z. B. eine anorganische Säure (Mineralsäure), wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und dergleichen, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und dergleichen. Alternativ kann auch eine saure physiologisch unbedenkliche Pufferlösung, z. B. ein Chloridpuffer, ein Acetatpuffer, ein Phosphatpuffer und dergleichen, verwendet werden.

Der bevorzugte pH-Bereich für die erfindungsgemässe gebrauchsfertige Lösung ist 2,62 bis 3,14. Ein pH-Wert von ca. 3 und ein pH-Wert von ca. 5 sind besonders bevorzugte Werte.

Die Konzentration des Anthracyclinglycosides in den erfindungsgemässen Lösungen kann innerhalb breiter Bereiche variieren, vorzugsweise von 0,1 mg/ml bis 100 mg/ml, insbesondere von 0,1 mg/ml bis 50 mg/ml, ganz besonders bevorzugt von 1 mg/ml bis 20 mg/ml.

Die bevorzugten Konzentrationsbereiche können für verschiedene Anthracyclinglycoside geringfügig verschieden sein. So betragen z. B. bevorzugte Konzentrationen für Doxorubicin ca. 2 mg/ml bis ca. 50 mg/ml, vorzugsweise 2 mg/ml bis 20 mg/ml, wobei besonders geeignete Werte 2 mg/ml und 5 mg/ml sind. Ähnliche Konzentrationen werden auch für 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin

und 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin bevorzugt. Bevorzugte Konzentrationsbereiche für Daunorubicin und 4-Desmethoxy-daunorubicin betragen 0,1 mg/ml bis 50 mg/ml, vorzugsweise 1 mg/ml bis 20 mg/ml, wobei Konzentrationen von 1 mg/ml und 5 mg/ml besonders geeignet sind.

Geeignete Verpackungen für die Anthracyclinglycosidlösungen können alle anerkannten Behälter sein, die für die parenterale Anwendung bestimmt sind, wie Kunststoff- und Glasbehälter, gebrauchsfertige Spritzen und dergleichen. Vorzugsweise ist der Behälter ein abgedichteter Glasbehälter, z. B. ein Fläschchen oder eine Ampulle.

Gemäss einem besonders bevorzugten Merkmal der Erfindung wird eine sterile, pyrogenfreie Doxorubicinlösung zur Verfügung gestellt, die im wesentlichen aus einem in einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel dafür gelösten physiologisch unbedenklichen Salz des Doxorubicins besteht, die nicht aus einem Lyophilisat rekonstituiert worden ist und die eine physiologisch unbedenkliche Säure oder einen physiologisch unbedenklichen Puffer enthält, um eine Lösung mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 zu liefern.

In der oben angegebenen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das physiologisch unbedenkliche Salz des Doxorubicins z. B. ein Salz mit einer Mineralsäure (anorganischen Säure), wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und dergleichen, oder das Salz mit einer organischen Säure, wie Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und dergleichen, sein. Das Hydrochlorid ist ein besonders bevorzugtes Salz.

Für die oben als bevorzugte Ausführungsform der Erfindung bezeichnete Lösung können geeignete Lösungsmittel, Cosolubilisierungsmittel, Tonizitätseinstellungsmittel und Konservierungsmittel die gleichen wie die weiter oben in dieser Beschreibung aufgezählten sein. Wasser ist ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel.

Auch die physiologisch unbedenkliche Säure, die zugesetzt werden kann, um den pH-Wert auf 2,5 bis ca. 5 einzustellen, kann eine der oben angegebenen Säuren bzw. eines der oben angegebenen Alkalisierungsmittel sein. Salzsäure ist eine besonders bevorzugte Säure. Bevorzugte pH-Werte für die obigen bevorzugten erfindungsgemässen Lösungen betragen 2,62 bis 3,14. Die pH-Werte 3 und 5 werden besonders bevorzugt.

Obleich die Konzentration des Doxorubicins in der obigen bevorzugten Ausführungsform innerhalb des breiten Bereiches von 0,1 mg/ml bis 100 mg/ml variieren kann, betragen bevorzugte Konzentrationen 2 mg/ml bis 50 mg/ml, wobei 2 mg/ml bis 20 mg/ml am meisten bevorzugt werden; Beispiele von besonders bevorzugten Konzentrationen des Doxorubicins sind 2 mg/ml und 5 mg/ml.

Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer sterilen, pyrogenfreien Anthracyclinglycosidlösung mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 zur Verfügung; dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein physiologisch unbedenkliches Salz des Anthracyclinglycosides, welches Salz nicht in Form eines Lyophilisates vorliegt, in einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel dafür auflöst; eine physiologisch unbedenkliche Säure oder einen physiologisch unbedenklichen Puffer zusetzt, um den pH-Wert wie gewünscht innerhalb des genannten Bereiches einzustellen; und die resultierende Lösung durch ein sterilisierendes Filter leitet.

Eine oder mehrere zusätzliche Komponenten, wie Cosolubilisierungsmittel, Tonizitätseinstellungsmittel und Konservierungsmittel, zum Beispiel solche der weiter oben beschriebenen Art, können zu der Lösung zugesetzt werden, ehe man die Lösung durch das sterilisierende Filter leitet.

Mit den erfindungsgemässen Lösungen ist es möglich, Präparate mit einer sehr hohen Konzentration der Anthracyclinglycosid-Wirksubstanz, selbst von 50 mg/ml und mehr, zu erhalten. Dies stellt einen grossen Vorteil gegenüber den zur Zeit zur Verfügung stehenden lyophilisierten Präparaten dar, bei denen hohe Anthracyclinglycosidkonzentrationen wegen Solubilisierungsproblemen, die bei der Rekonstituierung, hauptsächlich mit Kochsalzlösung, auftreten, nur mit Schwierigkeiten erhalten werden können. Das Vorhandensein des Excipients, z. B. Lactose, in dem lyophilisierten Kuchen und sein im allgemeinen hoher Anteil, bezogen auf die Wirksubstanz, von sogar bis zu 5 Teilen Excipients pro Teil Wirksubstanz, hat eine negative Wirkung auf die Solubilisierung, so dass sich Schwierigkeiten bei der Erzielung bei der Auflösung des lyophilisierten Kuchens ergeben können, insbesondere für Anthracyclinglycosidkonzentrationen, die höher als 2 mg/ml sind.

Die erfindungsgemässen Lösungen sind durch eine gute Stabilität gekennzeichnet. Lösungen in verschiedenen Lösungsmitteln und mit verschiedenen pH-Werten und Konzentrationen sind, wie gefunden wurde, während langer Zeiträume bei Temperaturen, die für die Aufbewahrung von pharmazeutischen Präparaten akzeptabel sind, beständig. Dies wird in den folgenden Beispielen erläutert.

Infolge der wohlbekannten Antitumoraktivität der Anthracyclinglycosid-Wirkstoffsubstanz sind die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate brauchbar für die Behandlung von Tumoren bei sowohl menschlichen als auch tierischen Tumorträgern. Beispiele von Tumoren, die behandelt werden können, sind z. B. Sarkome, einschliesslich osteogener und Weichteilsarkome, Karzinome, z. B. Brust-, Lungen-, Blasen-, Schilddrüsen-, Prostata- und Eierstockkarzinom, Lymphome, einschliesslich Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphomen, Neuroblastom, Melanom, Myelom, Wilms-Tumor und Leukämien, einschliesslich akuter Lymphoblastenleukämie und akuter myeloblastärer Leukämie.

Beispiele von spezifischen Tumoren, die behandelt werden können, sind Moloney Sarcoma Virus, Sarcoma 180 Ascites, Solid Sarcoma 180, transplantierbare Gross-Leukämie, L 1210-Leukämie und Lymphozyten-P 388-Leukämie.

Das Wachstum eines Tumors, insbesondere eines der oben angegebenen, kann gehemmt werden, indem man einem Tumorträger, der an dem genannten Tumor leidet, eine erfindungsgemässe injizierbare Lösung verabreicht, die die Wirkstoffsubstanz in einer Menge enthält, die genügt, um das Wachstum des Tumors zu hemmen.

Die erfindungsgemässen injizierbaren Lösungen werden durch schnelle intravenöse Injektion oder Infusion nach einer Vielzahl von möglichen Dosierungsschemata verabreicht. Ein geeignetes Dosierungsschema für Doxorubicin kann z. B. 60 bis 75 mg Wirksubstanz pro m² Körperoberfläche betragen, die als einzelne schnelle Infusion gegeben werden und alle 21 Tage wiederholt werden; ein alternatives Schema beträgt 30 mg/m² täglich auf intravenösem Wege während 3 Tagen, und zwar alle 28 Tage. Geeignete Dosierungen für 4'-epi-Doxorubicin und 4'-Desoxy-doxorubicin sind z. B. 75 bis 90 mg/m², die in einer einzigen Infusion gegeben werden, die alle 21 Tage wiederholt werden soll, und ähnliche Dosierungen können auch für 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin brauchbar sein. Idarubicin, d. h. 4-Desmethoxy-daunorubicin, kann z. B. bei der Behandlung von festen Tumoren intravenös in einer einzigen Dosis von 13 bis 15 mg/m² alle 21 Tage verabreicht werden, während ein bevorzugtes Dosierungsschema bei der Behandlung von Leukämien z. B. 10 bis 12 mg/m² täglich auf intravenösem Wege während 3 Tagen, die alle 15 bis 21 Tage wiederholt werden

sollen, betragen; ähnliche Dosierungen können z. B. auch für Daunorubicin angewandt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, sollen sie aber auf keine Weise beschränken.

In Bezug auf die Beispiele wurden die Stabilitätskontrollen mit den gebrauchsfertigen Lösungen mit Hilfe der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) unter den folgenden experimentellen Bedingungen ausgeführt:

Flüssigchromatograph	: Varian Modell 5010
Spektrophotometrischer Detektor	: Knauer Modell 8700
Integrierender Schreiber	: Varian Modell CDS 401
Injektionsventil	: Rheodyne Modell 7125, versehen mit einer 10 µl-Probenschlaufe
Chromatographische Säule	: Waters µ-Bondapak C18 (Länge = 300 mm; Innendurchmesser = 3,9 mm; durchschnittliche Partikelgrösse = 10 µm)
Säulentemperatur	: Umgebungstemperatur (ca. 22 °C ± 2 °C)
Mobile Phase	: Wasser : Acetonitril (Volumenverhältnis 69:31), mit Phosphorsäure auf pH 2 eingestellt, filtriert (Glassinterfilter, 1 µm oder feinerporös) und entlüftet
Strömungsgeschwindigkeit der mobilen Phase	: 1,5 ml/min.
Analytische Wellenlänge	: 254 ± 1 nm
Empfindlichkeit des integrierenden Schreibers	: 512
Geschwindigkeit des Diagrammpapiers	: 1 cm/min

Unter diesen Bedingungen zeigte der Peak des Anthracyclinglycosids eine Verweilzeit von ca. 6 Minuten.

Die erhaltenen Resultate sind in den Tabellen, die die Beispiele begleiten, wiedergegeben.

Die Extrapolierung der analytischen Daten zur Bestimmung der Zeit, nach der 90% des anfänglichen Analysen-

wertes erwartet werden könnten (t_{90} -Wert), wurde anhand einer Arrhenius-Kurve vorgenommen.

Dieses Verfahren der Behandlung der analytischen Daten ist wohlbekannt und wird in grossem Umfang angewandt und in dem Stand der Technik beschrieben: siehe z. B. Chemical Stability of Pharmaceuticals, Kennet A. Connors, Gordon L. Amidon, Lloyd Kennon, Verlag John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1979.

Der Ausdruck «Teflon» bezieht sich auf «Teflon™».

10

Beispiel 1

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
15 Doxorubicin.HCl	0,8 g	(10 mg)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf pH = 3		(pH = 3)
20 Rest bis	0,4 Liter	(5 ml)

Doxorubicin.HCl (0,8 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugesetzt, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zugegeben, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,4 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminium-

35 kappen abgedichtet. Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 12 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten sind in der folgenden Tabelle 1 45 wiedergegeben:

Tabelle 1

Anfangswerte									
Konzentration: 1,992 mg/ml		pH = 3,0							
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	
1	1,995	100,2	1,952	98,0	1,919	96,3	1,493	75,0	
2			1,889	94,8	1,851	92,9	1,036	51,9	
3			1,876	94,2	1,565	78,6	0,730	36,7	
4	1,979	99,4	1,808	90,8	1,393	69,9			
12	1,972	99,0							

t_{90} (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:

t_{90} bei 4 °C = 3970 Tage

t_{90} bei 8 °C = 2000 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicinhydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 2

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	8,0 g	(100 mg)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf pH = 3	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,4 Liter	(5 ml)

Doxorubicin.HCl (8,0 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlas-

sen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugesetzt, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zugegeben, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,4 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 12 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2

Anfangswerte		pH = 2,95							
Konzentration: 20,06 mg/ml									
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR 4 °C		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	
1	20,06	100,0	19,56	97,5	17,84	88,9	12,31	61,4	
2			18,87	94,1	15,61	77,8	7,09	35,3	
3			18,24	90,9	13,41	66,8	3,13	15,6	
4	19,91	99,2	17,51	87,3	11,07	55,2			
12	19,80	98,7							

t₉₀ (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:

t₉₀ bei 4 °C = 3700 Tage

t₉₀ bei 8 °C = 1780 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können für analoge Lösungen beobachtet werden, die 4'-epi-Doxorubicin oder 4'-Desoxy-doxorubicin als Hydrochloride bei der gleichen Konzentration von 20 mg/ml enthalten.

Beispiel 3

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,800 g	(10,00 mg)
N,N-Dimethylacetamid	0,060 Liter	(0,75 ml)
Propylenglycol	0,048 Liter	(0,60 ml)
Ethanol	0,012 Liter	(0,15 ml)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf pH = 3	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,400 Liter	(5,00 ml)

Doxorubicin.HCl (0,800 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlas-

sen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol und Ethanol wurden danach unter Rühren und Hindurchperlenlassen von Stickstoff zugegeben. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugesetzt, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zuge-
setzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,400 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 8 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 3 wiedergegeben:

Tabelle 3

Anfangswerte		pH = 3,03							
Konzentration: 2,000 mg/ml									
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	
1			1,892	94,6	1,735	86,7	1,495	74,7	
2	1,993	99,7	1,927	96,4	1,624	81,2	1,212	60,6	
3			1,908	95,4	1,432	71,6	1,032	51,6	
4	2,00	100,0	1,863	93,2	1,266	63,3			
8	1,960	98,0							

t_{90} (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:

t_{90} bei 4 °C = 4360 Tage

t_{90} bei 8 °C = 2200 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicinhydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 4

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,8 g	(10,0 mg)
Polyvinylpyrrolidon	20,0 g	(250,0 mg)
Salzsäure 0,1-normal		
zur Einstellung auf	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,4 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (0,8 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Durchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das Polyvinyl-

pyrrolidon wurde zugesetzt und unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff gelöst. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugesetzt, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zugegeben, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,4 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 8 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 4 wiedergegeben:

Tabelle 4

Anfangswerte		pH = 2,71							
Konzentration: 1,973 mg/ml									
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR								
	4 °C		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	
	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	
		(%)		(%)		(%)		(%)	
1	2,028	102,8	1,944	98,5	1,791	90,8	1,477	74,9	
2			1,885	95,5	1,582	80,2	0,972	49,3	
3			1,840	93,2	1,402	71,0	0,632	32,0	
4	1,913	97,0							
8	1,972	99,9	1,853	93,9	1,273	64,5			

t_{90} (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Geichung:

t_{90} bei 4 °C = 5560 Tage

t_{90} bei 8 °C = 2670 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicin-

hydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-

doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 5		
Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	8,00 g	(100,0 mg)
N,N-Dimethylacetamid	0,12 Liter	(1,5 ml)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf Wasser für Injektionszwecke	pH = 3	(pH = 3)
Rest bis	0,40 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (8,00 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das N,N-Dimethylacetamid wurde unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff zugesetzt. Die Salzsäure wurde dann tropfen-

fenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,40 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminium-

kappen abgedichtet. Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 8 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 5 wiedergegeben:

Tabelle 5

Anfangswerte									
Konzentration: 19,32 mg/ml		pH = 2,96							
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	
1	20,1	103,5	19,14	99,1	17,34	89,8	15,57	80,6	
2			19,20	99,4	15,77	81,6	12,94	67,0	
3			18,06	93,5	14,85	76,9	11,61	60,1	
4	20,03	103,7	17,81	92,2	13,78	71,3			
8	19,99	103,5							

t₉₀ (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:

t₉₀ bei 4 °C = 1310 Tage

t₉₀ bei 8 °C = 770 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können für analoge Lösungen beobachtet werden, die 4'-epi-Doxorubicin oder 4'-Desoxydoxorubicin als Hydrochloride bei der gleichen Konzentration von 20 mg/ml enthalten.

Beispiel 6		
Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,80 g	(10,0 mg)
Ethanol	0,12 Liter	(1,5 ml)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf Wasser für Injektionszwecke	pH = 3	(pH = 3)
Rest bis	0,40 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (0,80 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das Ethanol wurde unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff

zugesetzt. Dann wurde die 0,1-normale Salzsäure tropfenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde schliesslich zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,40 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminium-

kappen abgedichtet. Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 12 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 6 wiedergegeben:

Tabelle 6

Anfangswerte		pH = 3,11							
Konzentration: 1,979 mg/ml									
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR								
	4 °C		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	
	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	
		(%)		(%)		(%)		(%)	
1	2,010	101,6	1,965	99,3	1,947	98,4	1,750	88,4	
2			1,957	98,9	1,910	96,5	1,645	83,1	
3			1,895	95,8	1,737	87,8	1,356	68,5	
4	1,927	97,3	1,818	91,9	1,678	84,8			
12	1,939	97,9							

t₉₀ (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:
t₉₀ bei 4 °C = 1270 Tage
t₉₀ bei 8 °C = 780 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicinhydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 7

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	8,000 g	(100,00 mg)
N,N-Dimethylacetamid	0,060 Liter	(0,75 ml)
Propylenglycol	0,048 Liter	(0,60 ml)
Ethanol	0,012 Liter	(0,15 ml)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf Wasser für Injektionszwecke	pH = 3	(pH = 3)
Rest bis	0,400 Liter	(5,00 ml)

Doxorubicin.HCl (8,000 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlas-

20

sen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das N,N-Dimethylacetamid, das Propylenglycol und das Ethanol wurden anschliessend unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff zugesetzt. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,400 Liter) zu bringen.

30

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminium-

35

kappen abgedichtet. Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 8 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

40

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

45

Tabelle 7

Anfangswerte		pH = 2,99							
Konzentration: 20,07 mg/ml									
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR								
	4 °		35 °		45 °		55 °		
	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	
	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	
		(%)		(%)		(%)		(%)	
1			19,14	95,4	17,81	88,7	14,84	73,9	
2	19,97	99,5	19,07	95,0	16,27	81,1	12,36	61,6	
3			18,08	90,1	14,62	72,9	10,04	50,0	
4	20,06	99,9	18,03	89,8	13,20	65,8			
8	19,69	98,1							
t ₉₀ (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:									
t ₉₀ bei 4 °C = 846 Tage									
t ₉₀ bei 8 °C = 505 Tage									

Ähnliche Stabilitätsdaten können für analoge Lösungen beobachtet werden, die 4'-epi-Doxorubicin oder 4'-Desoxy-

doxorubicin als Hydrochloride bei der gleichen Konzentration von 20 mg/ml enthalten.

Beispiel 8

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	8,0 g	(100,0 mg)
Polyvinylpyrrolidon	20,0 g	(250,0 mg)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,4 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (8,0 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das Polyvinylpyrrolidon wurde zugesetzt und unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff gelöst. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für In-

jektionszwecke wurde dann zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,4 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 8 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten sind in der folgenden Tabelle 8 wiedergegeben:

20

Tabelle 8

Anfangswerte		pH = 2,62								
Konzentration: 19,57 mg/ml										
Relative Analyse (%): 100,0										
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR		4 °C		35 °C		45 °C		55 °C	
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)		
1	19,54	99,9	19,11	97,6	16,88	86,2	12,48	63,8		
2			18,43	94,2	14,13	72,2	6,00	30,7		
3			18,02	92,1	11,57	59,1	2,61	13,3		
4	19,58	100,1	17,36	88,7	9,23	47,2				
8	19,34	98,8								

t₉₀ (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:
t₉₀ bei 4 °C = 2540 Tage
t₉₀ bei 8 °C = 1290 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können für analoge Lösungen beobachtet werden, die 4'-epi-Doxorubicin oder 4'-Desoxydoxorubicin als Hydrochloride bei der gleichen Konzentration von 20 mg/ml enthalten.

Beispiel 9

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,80 g	(10,0 mg)
N,N-Dimethylacetamid	0,12 Liter	(1,5 ml)
Salzsäure 0,1-normal zur Einstellung auf	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,40 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (0,80 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das N,N-Dimethylacetamid wurde unter Rühren und Durchperlenlas-

sen von Stickstoff zugesetzt. Dann wurde die 0,1-normale Salzsäure tropfenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Schliesslich wurde entlüftetes Wasser für Injektionszwecke zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,40 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 8 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 9 wiedergegeben:

Tabelle 9

Anfangswerte		pH = 3,14						
Konzentration: 1,826 mg/ml								
Relative Analyse (%): 100,0								
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR							
	4 °C		35 °C		45 °C		55 °C	
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)
1	1,830	100,2	1,812	99,2	1,784	97,7	1,605	87,9
2	1,818	99,6	1,781	97,5	1,554	85,1	1,292	70,8
3			1,743	95,4	1,409	77,2	1,018	55,7
4	1,823	99,8	1,734	95,0	1,369	75,0		
8	1,792	98,2						

t_{90} (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:

t_{90} bei 4 °C = 5815 Tage

t_{90} bei 8 °C = 2920 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicinhydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-epi-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 10

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,80 g	(10,0 mg)
Propylenglycol	0,12 Liter	(1,5 ml)
Salzsäure 0,1-normal		
zur Einstellung auf	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,40 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (0,80 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das Propy-

20

lenglycol wurde unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff zugesetzt. Dann wurde die 0,1-normale Salzsäure tropfenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Schliesslich wurde entlüftetes Wasser für Injektionszwecke zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,40 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, geschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

30

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 4 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

40

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten werden in der folgenden Tabelle 10 wiedergegeben:

Tabelle 10

Anfangswerte		pH = 3,11						
Konzentration: 1,982 mg/ml								
Relative Analyse (%): 100,0								
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR							
	4 °C		35 °C		45 °C		55 °C	
	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)	Konz. mg/ml	Rel. Anal. (%)
1	1,972	99,5	1,934	97,6	1,889	95,3	1,705	86,0
2			1,952	98,5	1,795	90,6	1,483	74,8
3			1,935	97,6	1,699	85,7	1,153	58,2
4	2,056	103,7	1,788	90,2	1,460	73,7		

t_{90} (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:

t_{90} bei 4 °C = 1794 Tage

t_{90} bei 8 °C = 1025 Tage

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicinhydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-

65

doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 11

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,80 g	(10,0 mg)
Polyethylenglycol 400	0,12 Liter	(1,5 ml)
Salzsäure 0,1-normal		
zur Einstellung auf	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,40 Liter	(5,0 ml)

Doxorubicin.HCl (0,80 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Das Polyethylenglycol 400 wurde unter Rühren und Durchperlenlassen von Stickstoff zugesetzt. Dann wurde die 0,1-normale Salzsäure tropfenweise zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Schliesslich wurde entlüftetes Wasser

für Injektionszwecke zugesetzt, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,40 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 55 °C, 45 °C und 35 °C (beschleunigte Stabilitätskontrollen) und bei 4 °C bis zu 3 Wochen lang (55 °C), bis zu 4 Wochen lang (45 °C und 35 °C) und bis zu 4 Wochen lang (4 °C) aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten sind in der folgenden Tabelle 11 wiedergegeben:

Tabelle 11

Anfangswerte		pH = 3,07							
Konzentration: 1,907 mg/ml									
Relative Analyse (%): 100,0									
Zeit (Wochen)	TEMPERATUR								
	4 °C		35 °C		45 °C		55 °C		
	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	Konz.	Rel.	
	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	mg/ml	Anal.	
		(%)		(%)		(%)		(%)	
1	1,871	98,1	1,797	94,2	1,668	87,5	1,484	77,8	
2			1,710	89,7	1,608	84,3	1,237	64,9	
3			1,739	91,2	1,551	81,3	1,007	52,8	
4	1,873	98,2	1,693	88,8	1,453	76,2			
t ₉₀ (Tage), extrapoliert gemäss der Arrhenius-Gleichung:									
t ₉₀ bei 4 °C = 1130 Tage									
t ₉₀ bei 8 °C = 680 Tage									

Ähnliche Stabilitätsdaten können auch für analoge Lösungen beobachtet werden, die entweder Doxorubicinhydrochlorid bei einer Konzentration von 5 mg/ml oder 4'-epi-Doxorubicin, 4'-Desoxy-doxorubicin, 4'-Desoxy-4'-iod-doxorubicin, Daunorubicin oder 4-Desmethoxy-daunorubicin als Hydrochloride bei Konzentrationen von sowohl 2 mg/ml als auch 5 mg/ml enthalten.

Beispiel 12

Zusammensetzung	für 80 Fläschchen	(für 1 Fläschchen)
Doxorubicin.HCl	0,8 g	(10 mg)
Salzsäure 0,1-normal		
zur Einstellung auf	pH = 3	(pH = 3)
Wasser für Injektionszwecke		
Rest bis	0,4 Liter	(5 ml)

Doxorubicin.HCl (0,8 g) wurde in 90% der Menge an Wasser für Injektionszwecke, das durch Hindurchperlenlassen von Stickstoff entlüftet worden war, gelöst. Die Salzsäure wurde dann tropfenweise zugesetzt, um den pH-Wert der Lösung auf 3 einzustellen. Weiteres entlüftetes Wasser für Injektionszwecke wurde dann zugegeben, um die Lösung auf ihr Endvolumen (0,4 Liter) zu bringen.

Die Lösung wurde unter Stickstoffdruck durch eine mikroporöse 0,22 µm-Membran filtriert. Volumen von 5 ml der Lösung wurden in farblose Glasfläschchen vom Typ I mit ei-

nem Fassungsvermögen von 5/7 ml verteilt. Die Fläschchen wurden dann mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk, die mit Teflon verkleidet waren, verschlossen und mit Aluminiumkappen abgedichtet.

Die Stabilität der Lösungen in den Fläschchen wurde getestet. Die Fläschchen wurden bei Temperaturen von 4 °C und 8 °C bis zu 6 Monate lang aufbewahrt.

Die unter Anwendung der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) für die Bestimmung der Wirksamkeit erhaltenen Stabilitätsdaten sind in der folgenden Tabelle 12 wiedergegeben:

Tabelle 12

Anfangswerte				
Konzentration: 2,039 mg/ml			pH = 3,06	
55	Relative Analyse (%): 100,0			
Zeit (Monate)	TEMPERATUR			
	4 °C		8 °C	
	Konz. mg/ml	Rel. Analyse (%)	Konz. mg/ml	Rel. Analyse (%)
60				
1	1,983	97,3	1,959	96,1
3	1,984	97,3	1,983	97,3
6	2,012	98,7	2,002	98,2

Unter den gleichen Bedingungen können im allgemeinen ähnliche Stabilitätsdaten auch für die anderen in den vorhergehenden Beispielen erwähnten Lösungen beobachtet werden.