

Den foreliggende opfindelse angår stabile, hurtigt opløselige, lyofiliserede injicerbare præparater, der indeholder et anthracyclinglycosid eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf som den aktive lægemiddelforbindelse og fremgangsmåde til fremstilling af sådanne præparater, anvendelse af præparatet til fremstilling af et tumormiddel samt fremgangsmåde til fremstilling af en rekonstitueret injicerbar opløsning af præparatet. Præparaterne anvendes ved behandlingen af tumorer.

De omhandlede lyofiliserede præparater indeholder ud over det aktive lægemiddel et cosolubiliserende middel, der er i stand til at forøge den lyofiliserede kages opløselighed, når den rekonstitueres, specielt dersom rekonstitutionen foretages med fysiologisk saltvandsopløsning.

Det er velkendt, at rekonstitution med steril fysiologisk saltvandsopløsning foretrækkes frem for rekonstitution med sterilt vand for at opnå isotoniske rekonstituerede injicerbare opløsninger, dvs. opløsninger, der er i besiddelse af en tonicitet, der er mere forenelig med blodet.

Det er også velkendt, at opløselighedsproblemer af og til ses ved rekonstitution, specielt med fysiologisk saltvandsopløsning, af visse anthracyclinglycosid-holdige frysetørrede præparater, fordi den frysetørrede kage opløses forholdsvis langsomt, og fordi fuldstændig opløsning kan kræve langvarig rystning.

Problemet er af speciel relevans, når der tages hensyn til lægemidler af anthracyclinglycosid-familiens anerkendte toxicitet. Det har nu vist sig, at tilstedeværelsen af et passende cosolubiliserende middel i et lyofiliseret anthracyclinglycosid-holdigt præparat kraftigt forøger lægemidlets opløselighed, således at der ved rekonstitution f.eks. med fysiologisk saltvandsopløsning, men

også sterilt vand, opnås fuldstændig opløsning i løbet af nogle få sekunder uden nogen form for vanskelighed.

5 Den anthracyclinglycosid-aktive lægemiddelforbindelse i de omhandlede præparater kan være et hvilket som helst anthracyclinglycosid, f.eks. sådanne, der er beskrevet i engelske patentskrifter nr. 1 161 278, 1 217 133, nr. 1 457 632, nr. 1 467 383, nr. 1 500 421 og nr. 1 511 559. Specielt anvendelige er anthracyclinglycosiderne doxorubicin, 4'-epi-doxorubicin (dvs. epirubicin), 4'-desoxy-doxorubicin (dvs. esorubicin), daunorubicin og 4-methoxy-daunorubicin (dvs. idarubicin).

15 Det cosolubiliserende middel, der anvendes som opløselighedsfremmer i de omhandlede præparater, er en forbindelse valgt blandt en hydroxy-, mercapto- eller amino-substitueret benzoesyre, som f.eks. p-hydroxy- eller o-hydroxy- eller p-aminobenzoesyre, et alkalimetalsalt heraf, som f.eks. et natrium- eller kaliumsalt, en C₁-C₄-alkylester 20 heraf, som f.eks. en methyl-, ethyl-, propyl- eller butylester, en ringhalogeneret methyl-substitueret phenol, som f.eks. 3-methyl-4-chlorphenol eller 3,5-dimethyl-4-chlorphenol; en aminosyre, specielt en neutral aminosyre, som f.eks. en neutral alifatisk aminosyre som glycin, 25 alanin eller leucin; en neutral thioalifatisk aminosyre, som f.eks. cystein eller methionin, en neutral aromatisk aminosyre, som f.eks. phenylalanin eller tyrosin, eller en neutral heterocyclisk aminosyre, som f.eks. prolin eller hydroxyprolin, eller en kombination af to eller 30 flere af de nævnte forbindelser.

Visse af de ovennævnte cosolubiliserende midler er kendt for at være i besiddelse af konserverende/bakteriostatisk evne i farmaceutiske præparater, men deres mulige rolle 35 som solubilitetsfremmer ved rekonstitution af lyofiliserede præparater, som f.eks. anthracyclinglycosid-holdige præparater, er aldrig før blevet omtalt. F.eks. rapporte-

rer K.P. Flora et al., (J. Pharm. Pharmacol, 1980, 32:577) om frysetørring af doxorubicin-hydrochloridpræparater indeholdende 4 dele p-hydroxy-benzoesyremethylester og 1 del p-hydroxybenzoesyrepropylester som et konserveringsmiddel, men der er ikke givet en eneste antydning af en mulig rolle for disse konserveringsmidler til at forøge opløseligheden af de frysetørrede præparater. Yderligere er der ikke nogen som helst angivelse i Flora et al.'s artikel af, at opløsningerne anvendt til frysetørringsprocessen kan anvendes til injektion. Det er anerkendt, at opløsninger til injektion skal være sterile, specielt vandige opløsninger, der er fremstillet ud fra et lyofiliseret præparat ved at opløse dette i sterilt, pyrogenfrit vand til injektion, men dette er ikke tilfældet, når det drejer sig om Flora's opløsninger.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således et stabilt, hurtigt opløseligt, lyofiliseret injicerbart præparat, der er ejendommeligt ved, at det indeholder et anthracyclinglycosid eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf og et cosolubiliserende middel, der er en hydroxy-, mercapto- eller aminosubstitueret benzoesyre eller et alkalimetal heraf eller en C₁-C₄-alkylester heraf eller en ringhalogeneret methylsubstitueret phenol eller en aminosyre eller en kombination af to eller flere af disse forbindelser, idet de relative forhold mellem den aktive lægemiddelforbindelse og det cosolubiliserende middel er 10 vægtdele lægemiddelforbindelse pr. 0,1-10 vægtdele cosolubiliserende middel, bortset fra præparater, hvor anthracyclinglycosidet er doxorubicin-hydrochlorid, og på den samme tid det cosolubiliserende middel er en kombination af 4 dele p-hydroxybenzoesyremethylester og 1 del p-hydroxybenzoesyrepropylester.

I de omhandlede præparater kan anthracyclinglycosidet og det cosolubiliserende middel være et vilkårligt af de foran angivne. Et foretrukket anthracyclinglycosid er

specielt doxorubicin, 4'-epi-doxorubicin, 4'-desoxy-doxorubicin, daunorubicin eller 4-methoxy-daunorubicin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

- 5 Det foretrukne cosolubiliserende middel er enten en forbindelse valgt blandt p-hydroxybenzoesyre og methylesteren heraf, p-aminobenzoesyre og methylesteren heraf, o-hydroxybenzoesyre og methylesteren heraf, 3-methyl-4-chlorphenol og 3,5-dimethyl-4-chlorphenol eller en kombi-
10 nation af to eller flere af disse forbindelser. Et særligt foretrukket cosolubiliserende middel er p-hydroxybenzoesyremethylester.

- I de omhandlede forbindelser kan det farmaceutisk acceptable salt af anthracyclinglycosidet være enten et salt
15 med en uorganisk syre, som f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller et salt med en organisk syre, som f.eks. eddikesyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre el-
20 ler benzensulfonsyre. Et særligt foretrukket salt er saltet med saltsyre. I foreliggende beskrivelse med krav skal ved et lyofiliseret injicerbart præparat forstås et lyofiliseret præparat, der ved rekonstitution føre til en
25 opløsning, der er velegnet til injektion. Udtrykket "farmaceutisk" og lignende angår anvendelser både inden for det humane og veterinære område. Udtrykket "lyofiliseret" og "frysetørret" anvendes i samme betydning.

- 30 Medens hovedkomponenterne i de omhandlede lyofiliserede præparater er den anthracyclinglycosid-aktive lægemiddel-forbindelse og ovennævnte cosolubiliserende middel, forefindes sædvanligvis et inert hjælpestof som en yderligere komponent, og det er f.eks. lactose, mannitol, sorbitol
35 eller maltose, fortrinsvis lactose i en passende mængde.

Ifølge en særlig foretrukken udførelsesform for opfindelsen tilvejebringes således et stabilt, hurtigt opløseligt, lyofiliseret præparat, der er ejendommelig ved doxorubicin-hydrochlorid som den aktive lægemiddelforbindelse, p-hydroxybenzoesyremethylester som cosolubiliserende middel og lactose som det inerte hjælpestof.

Det relative forhold mellem den aktive lægemiddelforbindelse og cosolubiliserende middel i de omhandlede præparater er således, at for hver 10 vægtdele af den aktive lægemiddelforbindelse forefindes 0,1-10, fortrinsvis 0,5-2 vægtdele cosolubiliserende middel; et særligt foretrukket vægtforhold mellem det cosolubiliserende middel og den aktive lægemiddelforbindelse er 1:10. De omhandlede lyofiliserede præparater kan indeholde den aktive lægemiddelforbindelse i forskellige mængder; typiske præparater indeholder f.eks. 5, 10, 20, 25 eller 50 mg anthracyclinglycosid.

Som allerede omtalt forøger tilstedeværelsen af det cosolubiliserende middel i de omhandlede lyofiliserede præparater kraftigt opløseligheden af lægemidlet, således at opløsningstiden ved rekonstitution f.eks. med fysiologisk saltvandsopløsning nedsættes betydeligt, så meget som fra ca. 2 minutter (for rekonstitution af lyofiliserede præparater, der ikke indeholder solubiliseringsfremmere) til 10-30 sekunder eller mindre.

Fremgangsmåden til fremstilling af præparatet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved det, der er angivet i krav 14.

Fremstillingen sker på almindelig måde, idet der anvendes sædvanlige frysetørringsteknikker, idet man samtidig tager de fornødne forholdsregler, der er nødvendige, når man håndterer toksiske forbindelser som anthracyclinglycosider. Således opløses f.eks. det cosolubiliserende mid-

del, anthracyclinglycosidet og det inerte hjælpestof efter hinanden under omrøring i en passende mængde afluftet vand til injektionsformål, og herefter tilsætter man yderligere vand for at nå det ønskede slutrumfang. Den fremstillede opløsning klares og filtreres under sterile betingelser og fordeles i sterile beholdere (ampuller) af ønsket størrelse. Frysetørring af opløsningen f.eks. ved -40 °C til -50 °C i ca. 4-5 timer og tørring ved en sluttemperatur på 40-50 °C i ca. 6-7 timer udføres herefter, og ampullerne forsegles under sterile betingelser ved almindelige metoder.

De tørre, uåbnede ampuller er fuldstændigt stabile i mindst 3 måneder ved 40 °C. Også rekonstitution af de frysetørrede præparater, f.eks. med steril fysiologisk saltvandsopløsning, udføres på almindelig måde. F.eks. anvendes fysiologisk saltvandsopløsning (0,9% natriumchlorid i vandig opløsning) i et rumfang, der kan variere afhængig af arten og mængden af det aktive lægemiddelstof, der findes i den lyofiliserede kage: rumfang fra 5 til 25 ml fysiologisk saltvandsopløsning kan f.eks. anvendes til rekonstitution af mængder på fra 5 mg til 50 mg af anthracyclinglycosidet.

De omhandlede rekonstituerede opløsningers pH kan variere mellem ca. 3 og ca. 6,5 afhængig af arten af det cosolubiliserende middel.

Opfindelsen omhandler yderligere anvendelsen af præparatet til fremstilling af et tumorbehandlingsmiddel til mennesker og dyr.

Endelig angår opfindelsen en fremgangsmåde til at fremstille en injicerbar opløsning af et anthracyclinglycosid, der er ejendommelig ved, at man i en opløsning, der er velegnet til injektion, specielt i en fysiologisk saltvandsopløsning opløser et lyofiliseret præparat inde-

holdende anthracyclinglycosidet eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf og et cosolubiliserende middel, der er en hydroxy-, mercapto- eller amino-substitueret benzoesyre eller et alkalimetalsalt heraf eller en C₁-C₄-alkylester heraf, eller en ringhalogeneret methyl-substitueret phenol eller en aminosyre eller en kombination af to eller flere af disse forbindelser.

Eksempler på tumorer, der kan behandles, er f.eks. sarcoma, herunder osteogene og bløde vævs-sarcoma, carcinoma, f.eks. bryst-, lunge-, blære-, thyroïd-, prostata- og ovarie-carcinoma, lymphoma, herunder Hodgkin og ikke-Hodgkin-lymphoma, neuroblaster, Wilms-tumor og leukæmier, herunder akut lymphoblastisk leukæmi og akut myeloblastisk leukæmi.

Eksempler på specifikke tumorer, der kan behandles, er Moloney Sarcoma Virus, Sarcoma 180 Ascites, fast Sarcoma 180, gross transplanterbar leukæmi, L 1210 leukæmi og lymphocytisk P 388 leukæmi.

De omhandlede præparater kan således anvendes til at hæmme væksten af en tumor, specielt af en af de ovenfor angivne, idet man til en vært, der lider af denne sygdom, administrerer en injicerbar opløsning, der er fremstillet ved rekonstitution af et omhandlet lyofiliseret præparat, der indeholder den aktive lægemiddelforbindelse i en mængde, der er i stand til at hæmme tumorens vækst.

De omhandlede injicerbare rekonstituerede opløsninger administreres ved hurtig intravenøs injektion eller infusion afhængig af en hel række mulige doseringsplaner. En velegnet doseringsplan for doxorubicin kan f.eks. være 60-75 mg aktiv lægemiddelforbindelse pr. m² legemsoverflade indgivet som en enkel hurtig infusion og gentaget 21 dage herefter; en alternativ plan kan være 30 mg/m² intravenøst i 3 dage, hver 28. dag.

Velegnede doser for 4'-epi-doxorubicin og 4'-desoxy-doxorubicin kan f.eks. være 75-90 mg/m² og 25-35 mg/m² indgivet som en enkelt infusion, der gentages 21 dage efter.

- 5 Idarubicin, dvs. 4-demethoxy-daunorubicin kan f.eks. administreres intravenøst i en enkel dosis på 13-15 mg/m² hver 21. dag ved behandling af faste tumorer, medens behandlingen ved leukæmi foretrukket er f.eks. 10-12 mg/m² intravenøst i 3 dage, der gentages hver 15.-21. dag; lignende doser kan f.eks. følge også for daunorubicin.
- 10

Følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL 1

- 15 Lyofiliserede doxorubicin-præparater fremstilledes som angivet nedenfor. De anvendte mængder af de forskellige komponenter er som angivet nedenfor (mængder pr. ampul):

20	doxorubicin.HCl	10,00 mg
	lactose.H ₂ O	52,63 mg (svarende til 50 mg vandfrit lactose)

- | | | |
|----|--------------------------------|---------|
| 25 | p-hydroxybenzoesyremethylester | 0,50 mg |
|----|--------------------------------|---------|

	vand til injektion	
	q.s. indtil	2,50 ml

- 30 p-Hydroxybenzoesyremethylesteren, doxorubicin, HCl og lactosen blev efter hinanden opløst under omrøring i vand til injektionsformål, afluftet ved gennembobling med nitrogen (ca. 90% af det endelige nødvendige vandrumfang).
- 35 Afluftet vand til injektionsformål tilsattes herefter til opnåelse af slutrumfanget. Opløsningen klaredes gennem et fiberglas præ-filter og en 0,45 µ mikroporøs membran, og

der filtreredes herefter under sterile betingelser gennem en 0,22 μ mikroporøs membran; filtratet opsamledes direkte i et sterilt arbejdsområde. Mængder på 2,5 ml af opløsningen fordeltes automatisk under sterile betingelser i sterile type III-farveløse glasampuller, der indeholdt 8/10 ml.

Opløsningerne frysetørredes i ampullerne ved en temperatur på -40 °C til -45 °C i 4-5 timer. Herefter blev slutproduktet tørret i et sluttrin ved 43-45 °C i 6-7 timer. Ampullerne lukkedes med sterile chlorbutylgummiproppe og forsegledes med sterile aluminiumhætter.

Ved en lignende metode lyofiliseredes doxorubicin-præparater indeholdende 20 mg aktiv lægemiddelforbindelse, der var fremstillet ud fra:

	doxorubicin.HCl	20,00 mg
20	lactose.H ₂ O	105,26 mg
	p-hydroxybenzoesyremethylester	2,00 mg
25	vand til injektion	
	q.s. indtil	3,00 ml

Frysetørringen udførtes i type III-glasampuller, der indeholdt 20/26 ml.

Yderligere fremstilledes ved en analog metode doxorubicin-frysetørrede præparater indeholdende 50 mg aktive lægemiddelforbindelse ud fra:

35

doxorubicin.HCl 50,00 mg

lactose.H₂O 263,15 mg

5 p-hydroxybenzoe-
syremethylester 5,00 mg

vand til injektion

q.s. indtil 5,00 ml

10

Frysetørringen udførtes i type III-glasampuller på 50/57 ml.

15

Doxorubicin-lyofiliserede præparater analogt med de ovenfor beskrevne men indeholdende henholdsvis p-hydroxybenzoesyre eller p-aminobenzoesyre eller salicylsyre eller 3-methyl-4-chlorphenol eller 3,5-dimethyl-4-chlorphenol eller glycin eller cystein eller phenylalanin eller prolin i stedet for p-hydroxybenzoesyremethylesteren fremstilledes også ved analoge metoder. Specielt frysetørredes følgende præparater:

20

10 mg præparat

25 doxorubicin.HCl 10,00 mg

lactose.H₂O 52,63 mg

3-methyl-4-chlorphenol 1,00 mg

30

vand til injektion

q.s. indtil 2,50 ml

35

20 mg præparat

	doxorubicin.HCl	20,00 mg
5	lactose.H ₂ O	105,26 mg
	p-hydroxybenzoesyre	2,00 mg
	vand til injektion	
10	q.s. indtil	3,00 ml

Frysetørring af disse præparater udførtes som angivet tidligere i dette eksempel til præparater med samme doxorubicindosis.

15

De ovenfor angivne mængder og mængderne i de følgende eksempler af de forskellige komponenter er mængder pr. ampul.

20

EKSEMPEL 2

25

Idet man arbejdede på samme måde som beskrevet i eksempel 1, fremstilledes 4'-epi-doxorubicin-lyofiliserede præparater indeholdende 10, 20 og 50 mg aktiv lægemiddelforbindelse. De relative mængder af de forskellige bestanddele anvendt ved fremstillingen er angivet nedenfor.

30

35

	10 mg	20 mg	50 mg	
	<u>præparat</u>	<u>præparat</u>	<u>præparat</u>	
5	4'-epi-doxorubicin.HCl	10,00 mg	20,00 mg	50,00 mg
	lactose.H ₂ O	52,63 mg	105,26 mg	263,15 mg
10	p-hydroxybenzoesyre-methylester	1,00 mg	2,00 mg	5,00 mg
	vand til injektion q.s.	indtil	indtil	indtil
		2,50 ml	3,00 ml	5,00 ml

De tre ovennævnte præparater frysetørredes som beskrevet
 15 i eksempel 1 i type III-glasampuller på henholdsvis 8/10
 ml, 20/26 ml og 50/57 ml.

Lignende 4'-epi-doxorubicin-frysetørrede præparater frem-
 stilledes også på samme måde, men indeholdende et cosolu-
 20 biliserende middel valgt blandt p-hydroxybenzoesyre, p-
 aminobenzoesyre, salicylsyre, 3-methyl-4-chlorphenol,
 3,5-dimethyl-4-chlorphenol eller glycin eller cystein el-
 ler phenylalanin eller prolin i stedet for p-hydroxyben-
 zoesyremethylesteren.

25

EKSEMPEL 3

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1 fremstilledes
 4'-desoxy-doxorubicin-lyofiliserede præparater indehol-
 30 dende 5 og 25 mg af den aktive lægemiddelforbindelse.
 Mængderne af de forskellige komponenter i præparatet er
 angivet nedenfor:

35

		5 mg <u>præparat</u>	25 mg <u>præparat</u>
5	4'-desoxy-doxo- rubicin.HCl	5,00 mg	25,00 mg
	lactose.H ₂ O	52,63 mg	263,15 mg
10	p-hydroxybenzoesyre- methylester	0,50 mg	2,50 mg
	vand til injektion q.s.	indtil 2,00 ml	indtil 5,00 ml
15	De to præparater frysetørredes som beskrevet i eksempel 1 i type III-glasampuller på henholdsvis 8/10 ml og 50/57 ml.		

20 På analog måde fremstilledes lyofiliserede præparater og så indeholdende p-hydroxybenzoesyre eller p-aminobenzoesyre eller salicylsyre eller 3-methyl-4-chlorphenol eller 3,5-dimethyl-4-chlorphenol eller glycin eller cystein eller phenylalanin eller prolin i stedet for p-hydroxybenzoesyremethylesteren.

25

EKSEMPEL 4

30 Idet man arbejdede som beskrevet i eksempel 1 fremstilledes lyofiliserede præparater indeholdende daunorubicin (på henholdsvis 20 og 50 mg aktiv lægemiddelforbindelse) eller 4-demethoxy-daunorubicin (på henholdsvis 5 og 10 mg aktiv lægemiddelforbindelse). Mængderne af de anvendte komponenter i de forskellige præparater er angivet nedenfor:

35

		20 mg <u>præparat</u>	50 mg <u>præparat</u>
5	daunorubicin.HCl	5,00 mg	25,00 mg
	mannitol	100,00 mg	250,00 mg
	p-hydroxybenzoesyre- methylester	2,00 mg	5,00 mg
10	vand til injektion q.s.	indtil 3,00 ml	indtil 7,5 ml
15		5 mg <u>præparat</u>	10 mg <u>præparat</u>
	4-demethoxy-dauno- rubicin.HCl	5,00 mg	10,00 mg
20	lactose.H ₂ O	52,63 mg	105,26 mg
	p-hydroxybenzoesyre- methylester	0,50 mg	1,00 mg
25	vand til injektion q.s.	indtil 2,00 ml	indtil 3,00 ml

30 Frysetørringen udførtes i type I-glasampuller til dauno-
rubicin-holdige præparater: ampuller på henholdsvis 10/14
ml til 20 mg præparater og 50/57 ml til 50 mg præparater
anvendtes. Type III-glasampuller anvendtes til frysetør-
ring af 4-demethoxy-daunorubicin-præparater: ampullerne
var på 8/10 ml til 5 mg præparater og 20/26 ml til 10 mg
præparater.

35

Analoge lyofiliserede præparater men indeholdende p-hy-
droxybenzoesyre eller p-aminobenzoesyre eller salicylsyre

eller 3-methyl-4-chlorphenol eller 3,5-dimethyl-4-chlorphenol eller glycin eller cystein eller phenylalanin eller prolin i stedet for p-hydroxybenzoesyremethylesteren fremstilledes også.

5

EKSEMPEL 5

Hver af de i de foregående eksempler fremstillede lyofiliserede præparater rekonstitueredes med fysiologisk saltvandsopløsning på almindelig måde. Rumfanget af det fysiologiske saltvand anvendt ved rekonstitutionen afhang af arten og af mængden af det aktive lægemiddel i de frysetørrede præparater. Således rekonstitueredes f.eks. frysetørrede præparater indeholdende 10 mg doxorubicin, HCl eller 10 mg 4'-epi-doxorubicin, HCl samt de, der indeholdt 5 mg 4'-desoxy-doxorubicin, HCl eller 5 mg 4-demethoxy-daunorubicin, HCl med 5 ml fysiologisk saltvandsopløsning.

Frysetørrede præparater indeholdende 20 mg doxorubicin, HCl eller 20 mg 4'-epi-doxorubicin, HCl eller 10 mg 4-demethoxy-daunorubicin, HCl eller 20 mg daunorubicin, HCl rekonstitueredes med 10 ml fysiologisk saltvandsopløsning, medens et rumfang på 25 ml fysiologisk saltvandsopløsning anvendtes for at rekonstituere lyofiliserede præparater indeholdende 50 mg doxorubicin, HCl eller 50 mg 4'-epi-doxorubicin, HCl eller 50 mg daunorubicin, HCl eller 25 mg 4'-desoxy-doxorubicin, HCl.

I alle tilfældene var tiden for rekonstituering særdeles kort, idet man så fuldstændig opløsning i løbet af ca. 5-20 sekunder, og at der under alle omstændigheder ikke krævedes mere end 30 sekunder.

35

P a t e n t k r a v :

1. Stabilt, hurtigt opløseligt, lyofiliseret, injicerbart
5 præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder
et anthracyclinglycosid eller et farmaceutisk acceptabelt
salt heraf og et cosolubiliserende middel, der er a) en
hydroxy-, mercapto- eller aminosubstitueret benzoesyre
eller et alkalimetalsalt heraf eller en C₁-C₄-alkylester
10 heraf eller b) en ring-halogeneret methylsubstitueret
phenol eller c) en aminosyre eller en kombination af to
eller flere af disse forbindelser, idet de relative for-
hold mellem den aktive lægemiddelforbindelse og det coso-
lubiliserende middel er 10 vægtdele lægemiddelforbindelse
15 pr. 0,1-10 vægtdele cosolubiliserende middel, bortset fra
præparater, hvor anthracyclinglycosidet er doxorubicin-
hydrochlorid, samtidig med at det cosolubiliserende mid-
del er en kombination af 4 dele p-hydroxybenzoesyremeth-
thylester og 1 del p-hydroxybenzoesyrepropylester.
- 20 2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at
anthracyclinglycosidet er valgt blandt doxorubicin, 4'-
epi-doxorubicin, 4'-desoxy-doxorubicin, daunorubicin og
4-demethoxy-daunorubicin.
- 25 3. Præparat ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t
ved, at saltet af anthracyclinglycosidet er hydrochlorid-
saltet.
- 30 4. Præparat ifølge et vilkårligt af de foregående krav,
k e n d e t e g n e t ved, at det cosolubiliserende mid-
del er enten en forbindelse valgt blandt p-hydroxybenzoe-
syre og methylesteren heraf, p-aminobenzoesyre og methyl-
esteren heraf, o-hydroxybenzoesyre og methylesteren her-
35 af, 3-methyl-4-chlorphenol og 3,5-dimethyl-4-chlorphenol
eller en kombination af to eller flere af disse forbin-
delser, foretrukket p-hydroxybenzoesyremethylesteren,

idet de relative forhold mellem den aktive lægemiddelforbindelse og det cosolubiliserende middel er 10 vægtdele lægemiddelforbindelse pr. 0,1-10 vægtdele cosolubiliserende middel.

5

5. Præparat ifølge et vilkårligt af de foregående krav, **k e n d e t e g n e t** ved, at det indeholder et inert hjælpestof, foretrukket lactose.

10

6. Præparat ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, **k e n d e t e g n e t** ved, at det indeholder doxorubicin-hydrochlorid, p-hydroxybenzoesyremethylester og lactose.

15

7. Anvendelse af stabilt, hurtigt opløseligt, lyofiliseret præparat ifølge krav 1-6 der indeholder et anthracyclinglycosid valgt blandt doxorubicin, 4'-epi-doxorubicin, 4'-desoxy-doxorubicin, daunorubicin og 4-demethoxy-daunorubicin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf og et cosolubiliserende middel, der er a) en hydroxy-, mercapto- eller aminosubstitueret benzoesyre eller et alkalimetalsalt heraf eller en C₁-C₄-alkylester heraf eller b) en ring-halogeneret methylsubstitueret phenol eller c) en aminosyre eller en kombination af to eller flere af disse forbindelser og eventuelt et inert hjælpestof til fremstilling af et tumorbehandlingsmiddel til mennesker og dyr.

20

25

30

8. Anvendelse ifølge krav 7, **k e n d e t e g n e t** ved, at det farmaceutisk acceptable salt af anthracyclinglycosidet er hydrochloridsaltet.

35

9. Anvendelse ifølge krav 7 eller 8, **k e n d e t e g n e t** ved, at det cosolubiliserende middel er p-hydroxybenzoesyremethylester.

10. Anvendelse ifølge et vilkårligt af kravene 7-9, **k e n d e t e g n e t** ved, at det inerte hjælpestof er

lactose.

11. Anvendelse ifølge et vilkårligt af kravene 7-10,
k e n d e t e g n e t ved, at en steril injektionsopløs-
5 ning fremstilles ved opløsning af det lyofiliserede præ-
parat.

12. Anvendelse ifølge krav 11, k e n d e t e g n e t
ved, at opløsningen foretages med fysiologisk saltvand.

10

13. Fremgangsmåde til fremstilling af en injicerbar op-
løsning af et anthracyclinglycosid, k e n d e t e g n e t
ved, at man i passende opløsningsmiddel til injektion,
fortrinsvis fysiologisk saltvand, opløser det lyofilise-
15 rede præparat ifølge krav 1-6.

14. Fremgangsmåde til fremstilling af præparatet ifølge
krav 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at man lyofiliserer
en opløsning af anthracyclinglycosidet med et cosolubili-
20 serende middel, der er a) en hydroxy-, mercapto- eller
aminosubstitueret benzoesyre eller et alkalimetalsalt
heraf eller en C₁-C₄-alkylester heraf eller b) en ring-
halogeneret methylsubstitueret phenol eller c) en amino-
syre, idet de relative forhold mellem den aktive lægemid-
25 delforbindelse og et cosolubiliserende middel er 10 vægt-
dele lægemiddelforbindelse pr. 0,1-10 vægtdele cosolu-
biliserende middel eller en kombination af to eller flere
af disse forbindelser, bortset fra fremgangsmåder, hvor
anthracyclinglycosidet er doxorubicinhydrochlorid, sam-
30 tidig med at det cosolubiliserende middel er en kombina-
tion af 4 dele p-hydroxybenzoesyremethylester og 1 del p-
hydroxybenzoesyrepropylester.

35