



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 92483 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K031/71 A

A61K047/08 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.12.04	(73) <i>Titular(es):</i> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY 345 PARK AVENUE NEW YORK, N. Y. 10154 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.12.05 US 279627	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.06.29	(72) <i>Inventor(es):</i> MURRAY ARTHUR KAPLAN US JOSEPH B. BOGARDUS US ROBERT PERRONE US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/95 1995.04.04	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES AQUOSAS DE DOXORUBICINA	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92.483

NOME: Bristol-Myers Squibb Company

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de soluções
aquosas de doxorubicina"

INVENTORES: Murray Kaplan

Robert Perrone

Joseph Bogardus

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do
artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de
Março de 1883.

U.S.A., 5.10.88, sob o Nº 279,627

4.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES AQUOSAS DE
DOXORUBICINA"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. Ambito da Invenção

A presente invenção refere-se a soluções aquosas, estáveis, prontas para utilização, de doxorubicina adequadas para administração parenteral.

2. Descrição da técnica anterior

A doxorubicina constitui um antibiótico anti-neoplásico o qual é isolado a partir da fermentação de Streptomyces peucetius var. Caesius. Também pode ser sintetizado quimicamente a partir da daunorubicina.

A forma de dosagem de doxorubicina, liofilizada e disponível comercialmente (marca registada por Adria Laboratories sob a designação Adriamycin[®]), é fornecida sob a forma do sal cloridrato em frascos de 10, 20 e 50 mg em associação com lactose nas quantidades de 50, 100 e 250 mg, respectivamente. O conteúdo dos frascos é reconstituído com cloreto de sódio para injeções, USP (0,9%) ou água esterilizada para injeções, USP, de modo a proporcionar uma concentração final de 2 mg/ml de cloridrato de doxorubicina e valores de pH compreendidos aproximadamente entre 4 e 6.

O fabricante refere que a solução liofilizada reconstituída é estável ($\leq 10\%$ de perda de potência) durante apenas 24 horas à temperatura ambiente e durante 48 horas sob condições de refrigeração.

Seria desejável dispor de uma forma de dosagem em solução de doxorubicina que não necessitasse de reconstituição imediatamente antes da utilização. A reconstituição incorrecta de um produto liofilizado origina frequentemente a libertação na atmosfera de gotículas ("recuo do fluido") as quais, no caso de um poderoso agente anti-tumoral como a doxorubicina, pode ser nocivo para a saúde do pessoal que procede à preparação da solução para injeção. Do mesmo modo, a produção da forma de dosagem de cloridrato de doxorubicina liofilizado actualmente existente é bastante dispendiosa, admitindo-se que uma forma de dosagem em solução venha a ter um custo de produção inferior.

Recentemente foi comercializado o cloridrato de doxorubicina sob a forma de uma solução aquosa isenta de conservantes. Apesar de apresentar as vantagens de uma solução pronta para utilização, a actual solução aquosa ainda não é tão estável quanto seria desejável. O fabricante indica que a solução pronta para utilização é estável durante 18 meses à temperatura de 4°C . No final desse período a solução pode conter até 10% de produtos de degradação indesejáveis e potencialmente tóxicos.

Um estudo efectuado por Hoffman e outros e publicado em Am. J. Hosp. Pharm., 36 (1979):, 1536-1538, indica que as soluções reconstituídas de cloridrato de doxorubicina são estáveis ($\leq 10\%$ de perda de potência até seis

meses quando refrigeradas à temperatura de 4°C).

Ketcyhum e outros em Am. J. Intrav. Ther. Clin. Nutri. , 8 (1981), 15-18, afirmam que uma solução reconstituída de cloridrato de doxorubicina numa solução de cloreto de sódio a 0,9% permanece estável à temperatura ambiente ou à temperatura de 5°C durante 7 dias. Apesar da existência dessas indicações que afirmam que uma solução reconstituída de cloridrato de doxorubicina pode ser suficientemente estável durante até 6 meses à temperatura de 4°C, este período continua a ser ainda insuficiente para uma forma de dosagem de uma solução comercial.

Janssen e outros em Int. J. Pharmaceutics, 23, (1985): 1-11, referem que o cloridrato de doxorubicina parece apresentar a sua estabilidade máxima para o valor de pH 4 (tampões Tris ou fosfato utilizando-se HCl para ajustar o pH). Poochikian e outros em Am. J. Hosp. Pharm., 38, (1981): 483-486, afirmam que a estabilidade do cloridrato de doxorubicina é função do pH e que se obtém a estabilidade ótima quando o dissolvente de reconstituição é constituído por 5% de dextrose para injeção, USP, com um valor de pH de aproximadamente 4,5.

O pedido de patente de invenção britânica Nº 2 178 311 A descrevem-se soluções de cloridrato de doxorubicina em sistemas dissolventes aquosos e não aquosos. Todavia, não se encontra qualquer descrição sobre a utilização do anti-oxidante acetona bissulfito de sódio para a estabilizar essas soluções.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 273 603 A2 descreve soluções de cloridrato de doxorubicina

4.

em sistemas dissolventes aquosos e não aquosos e parece ser substancialmente equivalente à patente de invenção britânica Nº 2 178 311 A, com a excepção de limitar os valores de pH ao intervalo compreendido entre 2,5 e 4,0 em vez dos valores mais amplos de pH no intervalo de 2,5 a 6,5, conforme descrito na patente de invenção britânica Nº 2 178 311.

A patente de invenção norte-americana Nº 4 675 311 descreve soluções aquosas de cloridrato de doxorubicina contendo um agente co-solubilizador seleccionado no grupo constituído por ácido benzóico hidroxí-, mercapto- ou amino- substituído, um seu sal de metal alcalino, um seu éster alquílico C_1-C_4 , um composto fenólico com o núcleo halogenado e metil-substituído, um aminoácido e suas misturas.

Os inventores da presente invenção depositaram previamente o pedido de patente norte-americana co-pendente com o Nº de série 074 190, a 16 de Julho de 1987, ali se descrevendo e reivindicando soluções aquosas, estáveis, prontas para utilização, de cloridrato de doxorubicina contendo um anti-oxidante seleccionado no grupo constituído por α -tocoferol, formaldeído bissulfito de sódio e terc-butil-hidroquinona.

O anti-oxidante acetona bissulfito de sódio utilizado na presente invenção tem sido utilizado como agente estabilizador para outros produtos farmacêuticos. Por exemplo, a patente de invenção canadiana Nº 981 182 descreve a utilização de acetona bissulfito de sódio em associação com tioglicerol e com ácido ascorbico para estabilizar soluções aquosas de γ -epinefrina. O acetona bissulfito de sódio também é utilizado como conservante para outras solu-

ções farmacêuticas, por exemplo lactato de pentazocina e cloridrato de procaína.

Constitui um objecto da presente invenção proporcionar uma solução aquosa, pronta para utilização, de um sal de doxorubicina fisiologicamente aceitável, e que é estável ($\leq 10\%$ de perda de potência) durante um período superior a três anos à temperatura de 4°C.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma solução estável, esterilizada, pronta para utilização, num recipiente vedado adequado para administração parenteral, e que contem água, um sal de toxorubicina fisiologicamente aceitável, uma quantidade estabilizadora de acetona bissulfito de sódio compreendida aproximadamente entre 0,1 e 10 mg/ml e, opcionalmente, uma quantidade de um ácido ou de uma base fisiologicamente aceitáveis, necessária para ajustar o pH da solução para um valor compreendido entre 2,5 e 6,0.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

A presente invenção refere-se a soluções estáveis, aquosas, prontas para utilização, de um sal de doxorubicina fisiologicamente aceitável, para administração parenteral. Embora se possa utilizar nas soluções concentrações compreendidas aproximadamente entre 0,1 e 20 mg/ml do sal de doxorubicina, é preferível que essas concentrações estejam compreendidas entre 0,2 e 20 mg/ml, mais preferencialmente que estejam compreendidas entre 2 e 5 mg/ml e ainda mais preferencialmente que sejam de cerca de 2 mg/ml.

Embora a presente invenção seja adiante descrita genericamente para o cloridrato de doxorubicina, é possível utilizar para a preparação das soluções aquosas qualquer sal de doxorubicina fisiologicamente aceitável. Os exemplos de sais adequados englobam, por exemplo, os sais de ácidos minerais inorgânicos tais como o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico e semelhantes e sais de ácidos orgânicos tais como o ácido acético, succínico, tartárico, ascórbico, cítrico, glutâmico, benzóico, metano-sulfônico, 2-hidroxi-etano-sulfônico e semelhantes. O sal fisiologicamente aceitável preferido é o cloridrato de doxorubicina.

O valor do pH das soluções deverá estar compreendido entre 2,5 e 6,0. Se for necessário ajustar o valor do pH para se conseguir que fique nesse intervalo pode-se adicionar ácidos e bases correntemente utilizados e fisiologicamente aceitáveis. Por exemplo, pode diminuir-se o valor do pH da solução por adição de ácidos orgânicos ou inorgânicos adequados tais como o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, succínico, tartárico, ascórbico, cítrico, glutâmico, benzóico, metano-sulfônico, 2-hidroxi-etano-sulfônico e semelhantes. Pode aumentar-se o valor do pH da solução por adição de base fisiologicamente aceitáveis tais como o carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio, etc.. Um ácido particularmente preferido é o ácido cítrico, uma vez que o reagente desempenha a função de agente de quelação, ao mesmo tempo que proporciona o controle do pH. Se não se fizer o ajustamento do pH, as soluções terão geralmente um pH com-

4.

preendido entre 4,5 e 6,0. De acordo com um dos seus aspectos preferidos, a presente invenção engloba soluções com um pH compreendido entre 3,0 e 3,5. De acordo com outro dos seus aspectos preferidos a presente invenção engloba soluções com pH compreendido entre 4,5 e 6,0. Este último intervalo de valores de pH proporciona uma solução que pode ser potencialmente menos irritante do que a solução mais ácida da cloridrato de doxorubicina aquosa e pronta para utilização comercialmente disponível.

Por razões de otimização da estabilidade das soluções aquosas de doxorubicina é necessário também, especialmente para os valores de pH compreendidos entre 4 e 6 e para temperaturas elevadas, o que pode ocorrer em alguns períodos durante a vida do produto, por exemplo durante o transporte, utilizar um anti-oxidante. Foram testados diversos anti-oxidantes incluindo α -tocoferol, terc-butil-hidroquinona (TBHQ), formaldeído bissulfito de sódio, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), bissulfito de sódio e galato de propilo. De entre os anti-oxidantes testados apenas o α -tocoferol, terc-butil-hidroquinona e o formaldeído bissulfito de sódio proporcionaram a estabilidade desejada tanto a temperaturas elevadas como à temperatura de 4°C. Esta descoberta foi descrita e reivindicada no pedido de patente de invenção norte-americana co-dependente com o Nº 074 190, depositado a 16 de Julho de 1987, que aqui se incorpora totalmente como referência. Investigação desenvolvida posteriormente permitiu descobrir inesperadamente que existe outro anti-oxidante, acetona bissulfito de sódio, proporciona às soluções de doxorubicina proprieda-

des estabilizadoras ainda melhores, especialmente para valores de pH compreendidos entre 4,5 e 6,0, domínio em que os outros anti-oxidantes não são eficazes, e é esta descoberta que é objecto da presente invenção. De um modo geral, utiliza-se uma quantidade de acetona bissulfito de sódio compreendida entre 0,1 e 10 mg/ml. A concentração preferida de anti-oxidante está compreendida entre 0,1 e 2 mg/ml, sendo o valor de 1 mg/ml o mais preferido para as soluções que contêm 2 mg/ml de sal de doxorubicina.

Conforme anteriormente referido, o acetona bissulfito de sódio é único entre os anti-oxidantes, na medida em que estabiliza as soluções de doxorubicina em intervalos mais amplos de valores de pH, isto é, entre cerca de 2,5 e 6,0, ao passo que os anti-oxidantes descritos e reivindicados no pedido de patente de invenção co-pendente apenas são eficazes para valores de pH compreendidos entre 3 e 4. Os dados a temperaturas elevadas indicam que para o valor de 40°C não se observa essencialmente perda de potência decorridas 4 semanas com as soluções da presente invenção que possuam pH 5,1, que é o valor aproximado do pH da solução de cloridrato de doxorubicina comercial liofilizada para reconstituição.

A investigação permitiu demonstrar que a utilização de tampões de pH 4,0, tais como os tampões acetato e citrato apresentava efeitos prejudiciais sobre a estabilidade das soluções e que a presença de agentes tensioactivos tais como o Tween-80 não melhora a estabilidade.

O pedido de patente de invenção europeia Nº 273 603 A2 descreve a utilização de açúcares e de álcoois

4.

de açúcar como agentes para ajustar a tonicidade. Embora não se tenha verificado que esses agentes contribuam para aumentar a estabilidade das soluções de doxorubicina, podem ser utilizados, se desejado, em soluções da presente invenção. Os agentes adequados para ajustamento da tonicidade podem ser, por exemplo, cloretos inorgânicos fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, cloreto de sódio (de preferência na proporção de 0,9% em peso de cloreto de sódio), dextrose, lactose, manitol, sorbitol e semelhantes. No caso de se utilizar como agente para o ajustamento da tonicidade um açúcar ou um álcool de açúcar tal como dextrose, lactose, manitol ou sorbitol, utilizar-se-à de preferência entre 2,5 e 7,5% em peso, com maior preferência entre 4 e 6% em peso e ainda mais preferencialmente cerca de 5% em peso. Preferencialmente utilizar-se-à o agente para o ajustamento da tonicidade numa quantidade que proporcione uma solução com uma osmolaridade compreendida entre cerca de 200 e 400 mOsm/litro de solução.

Apesar das descrições de perdas de potência das soluções de cloridrato de doxorubicina devido à degradação fotolíticas e à absorção pelas paredes do recipiente, não se verificou qualquer perda significativa de potência devido à absorção pelo recipiente ou à sensibilidade do à luz ambiente normal, com as soluções da presente invenção. É possível utilizar frascos de vidro como recipientes ou, em alternativa, podem encher-se com a solução seringas hipodérmicas de volume pre-determinado, para proporcionar uma solução pronta para utilização e também pronta para injeção ou para mistura com fluidos intravenosos.

4.

Descobriu-se também que o desarejamento da água dissolvente e a purga com um gás inerte, por exemplo, com azoto, árgon ou hélio, dos frascos cheios antes de serem vedados, contribui para uma estabilidade óptima, o que constitui um aspecto preferencial. Todavia, em contraste com os anti-oxidantes previamente testados, incluindo o α -tocoferol, terc-butil-hidroquinona e formaldeído bissulfito de sódio, descobriu-se que a purga com um gás inerte é menos crítica no caso de se utilizar acetona bissulfito de sódio. Isto constitui outra indicação da invulgar eficácia deste anti-oxidante particular para a estabilização de soluções de doxorubicina. Devido a esta propriedade, o controlo da produção será simplificado, uma vez que não é necessário eliminar totalmente o ar. Como exemplo de uma solução de cloridrato de doxorubicina aquosa pronta para utilização estável adicionou-se cloridrato de doxorubicina na proporção de 2,0 mg/ml, ácido cítrico (anidro) na proporção de 0,2 mg/ml, acetona bissulfito de sódio na proporção de 1,0 mg/ml e água esterilizada a um frasco rígido do Tipo I, purificou-se o frasco com azoto e depois vedou-se com um tampão adequado revestido com Teflon. Também é possível preparar frascos contendo concentrações mais elevadas de cloridrato de doxorubicina, por um processo semelhante.

Estudos efectuados para temperaturas elevadas utilizando ensaios de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) indicaram que essas soluções aquosas prontas para utilização têm um período de armazenagem ($\leq 10\%$ de perda de potência) superior a 3 anos à temperatura de 4°C. Tomando como base esses estudos efectuados a temperaturas elevadas,

a solução aquosa de cloridrato de doxorubicina isenta de conservantes, comercialmente disponível, tem um período de armazenagem máximo compreendido entre 1,5 e 2,5 anos à temperatura de 4°C. Assim, as soluções proporcionadas pela presente invenção têm um período de armazenagem superior ao das soluções de doxorubicina prontas para utilização até agora disponíveis. Simultaneamente apresentam também menos produtos de degradação da doxorubicina (glicona e aglicona) do que os produtos preparados pela técnica anterior, quando envelhecidas num largo intervalo de temperaturas.

As soluções prontas para utilização de acordo com a presente invenção são utilizadas para o tratamento do câncer do mesmo modo que as soluções aquosas de cloridrato de doxorubicina comercialmente disponíveis ou obtidas por reconstituição de produtos liofilizados.

O exemplo que se apresenta a seguir ilustra mas não limita de qualquer modo a presente invenção.

Exemplo 1

Fórmula

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>
Cloridrato de doxorubicina	2,0
Ácido cítrico anidro	0,2
Acetona bissulfito de sódio	1,0
Água desarejada para injeções, U.S.P. (ou equivalente)	q.s. para 1 ml
Azoto (aquoso e espaço superior do frasco saturado com azoto)	

4.

Procedimento:

1. Utilizando um recipiente de vidro adequado faz-se o desarejamento de água para injeções U.S.P., ou o seu equivalente, por ebulição ou por vibração com ultra-sons sob vazio.

2. Faz-se a saturação da água arrefecida (20° - 25°C) e do espaço superior do recipiente, com azoto. Armazena-se protegendo do ar.

3. Coloca-se aproximadamente 70 - 80% do volume necessário de água saturada com azoto num recipiente de vidro adequado de volume tarado. Neste passo e nos seguintes mantém-se uma forte purga com azoto, fazendo-o penetrar profundamente no líquido e com ligeira agitação sem vortex.

4. Adiciona-se lentamente e dissolve-se a quantidade necessária de acetona bissulfito de sódio.

5. Adiciona-se cuidadosa e lentamente e dissolve-se a quantidade necessária do cloridrato de doxorubicina.

6. Prepara-se uma solução de 10 mg/ml de ácido cítrico anidro em água desarejada saturada com azoto.

Adiciona-se lentamente a solução de ácido cítrico até se obter um valor de pH compreendido entre 3 e 3,5. Regista-se a quantidade de solução utilizada. Garante-se que o pH fique estabilizado num valor compreendido entre 3 e 3,5.

7. Interrompe-se a agitação e remove-se o agitador. Interrompe-se o fluxo de azoto.

4.

8. Adiciona-se quantidade suficiente de água desarejada saturada com azoto para se fazer o ajustamento do volume final pretendido.

9. Inicia-se novamente a adição de azoto com agitação lenta sem vórtex. Agita-se durante 20 minutos. Garante-se que o valor do pH fique compreendido entre 3 e 3,5.

10. Interrompe-se a agitação e remove-se o agitador. Interrompe-se o fluxo de azoto. Armazena-se a solução no escuro sob atmosfera de azoto, para proporcionar protecção contra o ar.

11. Utilizando condições assépticas e de filtração sem pêlos ("lint-free") para todos os componentes seguintes, e sob pressão de azoto, faz-se passar a solução através de um filtro de membrana de poli-sulfona HY-Tuffryn de 0,2 micron (Gelman Sciences). Recolhe-se o filtrado num recipiente de vidro adequado e armazena-se no escuro sob atmosfera de azoto.

12. Ao mesmo tempo que se purga com azoto, adiciona-se a quantidade necessária de solução a frascos de vidro adequados. Tapa-se os frascos com tampões revestidos com Teflon e procede-se à vedação com selos de alumínio.

As soluções preparadas conforme anteriormente referido mantêm toda a sua potência sem que haja qualquer acréscimo virtual da degradação que origina a doxorubicinona (aglicona) ao armazenar-se à temperatura de 40°C durante pelo menos 1 mês. Isto equivale ao período de armazenamento estimado de mais do que 3 anos à temperatura de 4°C.

4.

Por um processo semelhante preparou-se também soluções que continham acetona bissulfito de sódio nas proporções de 0,5 mg/ml e de 2 mg/ml. Estas soluções apresentaram também um período de armazenamento estimado superior a 3 anos à temperatura de 4°C.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de uma solução aquosa, estável, estéril, pronta para utilização de um sal de doxorubicina fisiologicamente aceitável para administração parenteral, caracterizado pelo facto:

1) de se misturar aproximadamente 0,1 a 20 mg/ml de um sal de doxorubicina fisiologicamente aceitável, uma quantidade estabilizadora de acetona bissulfito de sódio compreendida entre cerca de 0,1 e 10 mg/ml e água para proporcionar uma solução,

2) de se ajustar, se necessário, o pH da referida solução para valores compreendidos no intervalo entre cerca de 2,5 e 6,0, mediante adição de um ácido ou de uma base fisiologicamente aceitáveis,

3) de se adicionar essa solução a um recipiente adequado para administração parenteral, e

4) de se vedar o referido recipiente.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se ajustar o pH da solução para valores compreendidos entre cerca de 3,0 e 3,5.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se ajustar o pH da solução para valores compreendidos entre cerca de 4,5 e 6,0.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de na fase (1) se adicionar também um agente para ajustar a tonicidade.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a solução conter 2 mg de cloridrato de doxorubicina, 1 mg de acetona bissulfito de sódio e água q.b., por cada ml da referida solução.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a solução conter 2 mg de cloridrato de doxorubicina, 1 mg de acetona bissulfito de sódio, aproximadamente 0,2 mg de ácido cítrico para ajustar o pH para valores compreendidos entre cerca de 3,0 e 3,5 e água q.b., por cada ml da referida solução.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a solução conter 2 mg de cloridrato de doxorubicina,

1 mg de acetona bissulfito de sódio, uma quantidade de ácido clorídrico suficiente para ajustar o pH para valores compreendidos entre cerca de 3,0 e 3,5 e água q.b., por cada ml da referida solução.

8.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de, imediatamente antes da fase (4), o ar da parte superior do recipiente ser substancialmente substituído por um gás inerte,

Lisboa, 04 de Dezembro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

"Processo para a preparação de soluções aquosas de doxorubicina"

A invenção diz respeito a um processo para a preparação de soluções aquosas, estáveis prontas para utilização de doxorubicina contendo um sal fisiologicamente aceitável de doxorubicina, um anti-oxidante constituído por acetona bissulfito de sódio, água e, se necessário, uma quantidade de um ácido ou de uma base fisiologicamente aceitáveis em quantidade suficiente para ajustar o pH da solução para valores compreendidos entre cerca de 2,5 e 6,0. A solução possui um período de armazenamento aceitável e que é superior a três anos à temperatura de 4°C.

O processo é caracterizado pelo facto:

1) de se misturar aproximadamente 0,1 a 20 mg/ml de um sal de doxorubicina fisiologicamente aceitável, uma quantidade estabilizadora de acetona bissulfito de sódio compreendida entre cerca de 0,1 e 10 mg/ml e água para proporcionar uma solução,

2) de se ajustar, se necessário, o pH da referida solução para valores compreendidos no intervalo entre cerca de 2,5 e 6,0, mediante adição de um ácido ou de uma base fisiologicamente aceitáveis,

3) de se adicionar essa solução a um recipiente adequado para administração parenteral, e

4) de se vedar o referido recipiente.