



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **175802**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁵ A 61 K 31/70**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	875055	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	03.12.87	søknadsnummer	
(24) Løpedag	03.12.87	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	06.06.88	(30) Prioritet	05.12.86, GB, 8629193
(44) Utlegningsdato	05.09.94		22.06.87, US, 64653

(71) Patent søker	Farmitalia Carlo Erba SpA, Via Carlo Imbonati, 24, I-20159 Milano, IT
(72) Oppfinner	Gaetano Gatti, Sesto San Giovanni (Milan), IT Diego Oldani, Robecco sul Naviglio, Milan, IT Giuseppe Bottoni, Bergamo, IT Carlo Confalonieri, Cusano Milanino, Milano, IT Luciano Gambini, Cornaredo (Milan), IT Roberto de Ponti, Milan, IT
(74) Fullmektig	Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av en lagringsstabil antracyklinglycosidoppløsning**

(56) **Anførte publikasjoner** **GB A 2178311**

(57) **Sammendrag** Lagringsstabil, steril, pyrogen-fri, injiserbar antracyklin glycosidoppløsning, i det vesentlige bestående av et fysiologisk aksepterbart salt av et antracyklin glykosid oppløst i en fysiologisk aksepterbær, men som ikke er rekonstituert fra et lyofilisat, idet pH-verdien er justert til fra 2,5 til 4,0.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en lagringsstabil, steril, pyrogenfri, injiserbar antracyklinglykosidoppløsning.

- 5 Antracyklinglykosidforbindelser er en velkjent klasse forbindelser i den antineoplastiske gruppe midler der doksorubicin er typisk, og den hyppigst benyttede representant: "Doxorubicin. Anticancer Antibiotics", Federico Arcamone, 1981, publ.: Academic Press, New York, N.Y.;
- 10 "Adriamycin Review", EROTC International Symposium, Brussels, mai 1974, utgitt av M. Staquet, publ. Eur. Press Medikon, Ghent, Belgia; og "Results of Adriamycin Therapy", Adriamycin Symposium at Frankfurt/Main 1974 utgitt av M. Ghione, J. Fetzer og H. Maier, publ.: Springer, New York, N.Y.

15

På det nuværende tidspunkt er antracyklinglykosid-antitumor-medikamenter, spesielt doksorubicin, kun tilgjengelige i form av lyofiliserte preparater som må rekonstitueres før administrering. Både fremstilling og rekonstituering av slike

20 preparater eksponerer involvert personale (arbeidere, leger, medisinsk personale, sykesøstre) overfor risiki for forurensing, noe som er spesielt alvorlig på grunn av antitumorstoffenes giftighet.

- 25 "Martindale Extra Pharmacopoeia" 28. utgave, s. 175, venstre kolonne, rapporterer om ugunstige virkninger av antineoplastiske medikamenter og anbefaler at "De må behandles med stor forsiktighet og kontakt med hud og øyne unngås; de må ikke inhaleres. Man må passe på å unngå ekstravasasjon fordi
- 30 smerte og vevskade kan være følgen."

- På samme måte rapporterer "Chemistry Industry", utg. 4. juli 1983, s. 488 samt "Drug-Topics-Medical-Economics-Co", utg. 7. februar 1983, s. 99 om alvorlige ugunstige virkninger
- 35 observert på medisinsk personale eksponert til bruk av cytostatisk midler inkludert doksorubicin.

For å administrere et lyofilisert preparat, er det nødvendig med en dobbeltbehandling av medikamentet. Den lyofiliserte kake må først rekonstitueres og så administreres. Videre kan i enkelte tilfeller den totale oppløsning av pulvere kreve forlenget rysting på grunn av oppløseliggjøringsproblemer. Rekonstitueringen av en lyofilisert kake eller et pulver kan resultere i dannelsen av aerosoldråper som kan inhaleres eller kan komme i kontakt med hud eller mukøse membraner hos vedkommende som behandler oppløsningen.

Da risiko forbundet med fremstillingen og rekonstitueringen av et lyofilisert preparat sterkt vil reduseres hvis det var tilgjengelig en bruksferdig oppløsning av medikamentet, er det nå utviklet en stabil, terapeutisk akseptertbar intravenøs injiserbar oppløsning av et antracyklinglykosidmedikament, for eksempel doksorubicin, hvis fremstilling og administrering ikke krever hverken lyofilisering eller rekonstituering.

GB-PS 2178311 beskriver og krever sterile, pyrogenfrie antracyklinglykosidoppløsninger som i det vesentlige består av et fysiologisk aksepterbart salt av et antracyklinglykosid som doksorubicin oppløst i et fysiologisk aksepterbart oppløsningsmiddel, som ikke er rekonstituert fra et lyofilisat, og som har en pH-verdi fra 2,5 til 6,5. Spesielt foretrukne pH-verdier er ca. 3 og ca. 5. Eksempelene illustrerer oppløsninger med pH-verdier fra 2,62 til 3,14 med pH 4,6 og med pH 5,2. Det nevnes intet om stabiliserende midler. Dekstrose, laktose og mannitol er nevnt som tonisiterende midler, men ingen indikasjon er gitt med henblikk på andeler i hvilke de kan benyttes.

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes det en fremgangsmåte for fremstilling av en lagringsstabil, steril, pyrogenfri, injiserbar antracyklinglykosidoppløsning omfattende oppløsning av et fysiologisk akseptabelt salt av et antracyklinglykosid, hvilket salt ikke er i form av et

lyofilisat, i et fysiologisk godtagbart, vandig oppløsningsmiddel ved en antracyklinglukosidkonsentrasjon fra 0,1 til 50 mg/l og som gjennomføres på en slik måte at den resulterende oppløsning er steril og pyrogenfri, og fremgangsmåten karakteriseres ved at det tilsettes en glycinbuffer for å justere pH-verdien til fra 2,5 til 3,5.

Det er således mulig å tilveiebringe oppløsninger som er lagringsstabile og har kommersielt brukbar lagringstid.

Fortrinnsvis tilveiebringes oppløsningen i en forseglet beholder, spesielt en som er laget av glass. Oppløsningen kan tilveiebringes på denne måte enten som enhetsdose eller som multippeldose.

Fortrinnsvis er antracyklinglykosidet valgt blant doksorubicin, 4'-epi-doksorubicin (epirubicin), 4'-desoksy-4'-jod-doksorubicin, daunorubicin og 4-demetoksy-daunorubicin (idarubicin). Spesielt foretrukne antracyklinglykosider er doksorubicin og 4'-epidoksorubicin, særlig doksorubicin.

Ethvert fysiologisk aksepterbart salt av antracyklinglykosidet kan benyttes for fremstilling av oppløsningen. Eksempler på egnede salter er salter med uorganiske mineral-syrer som saltsyre, hydrobrom-, svovel- eller fosforsyre og lignende samt salter med visse organiske syrer som eddik-, rav-, vin-, askorbin-, sitron-, metansulfon-, etansulfonsyre og lignende. Saltet med saltsyre er et spesielt foretrukket salt, spesielt når antracyklinglykosidet er doksorubicin.

Ethvert vandig oppløsningsmiddel som er fysiologisk aksepterbart og som er i stand til å oppløse antracyklinglykosidsaltet kan benyttes. Oppløsningen kan også inneholde et eller flere formuleringshjelpemidler, for eksempel et medoppløseliggjørende middel (som kan være det samme som et oppløsningsmiddel), et stabiliseringsmiddel, et tonisitettsjuste-

rende middel, et conserveringsmiddel eller et farmasøytisk aksepterbart gelateringsmiddel.

Egnede oppløsningsmidler og medoppløseliggjørende midler er
5 for eksempel vann, for eksempel vann for injeksjon; en 0,9% natriumkloridoppløsning, for eksempel fysiologisk saltoppløsning; en vandig 5% dekstroseoppløsning; og blandinger av vann og en eller flere av et alifatisk amid som N,N-dimetylacetamid, N-hydroksy-2-etyl-laktamid og lignende;
10 en alkohol som etanol, benzylalkohol og lignende;
en glykol eller polyalkohol, for eksempel propylenglykol, glyserol og lignende;
en ester av en polyalkohol, for eksempel diacetin, triacetin og lignende;
15 en polyglykol eller polyeter som polyetylenglykol 400, en polypropylenglykolmetyleter og lignende;
et dioksolan som isopropylidenglyserol og lignende;
dimetylisosorbid;
og et pyrrolidonderivat som 2-pyrrolidon, N-metyl-2-pyrrolidon, polyvinylpyrrolidon og lignende.
20

Eksempler på foretrukne oppløsningsmidler er vann, fysiologisk saltoppløsning, en vandig 5% dekstroseoppløsning og blandinger av en eller flere av etanol, polyetylenglykol og
25 dimetylacetamid. Vann, fysiologisk saltoppløsning og en 5% dekstroseoppløsning er spesielt foretrukket.

Et sukker eller en sukkeralkohol kan være tilstede som stabiliserende middel. Egnede stabiliseringsmidler er
30 sakkarider som monosakkarid (for eksempel dekstrose, galaktose, fruktose og fukose), disakkarider (for eksempel laktose), polysakkarider (for eksempel dekstran) og cykliske oligosakkarider (for eksempel α -, β - eller γ -cyklodekstrin); samt mono- eller polyhydroksyalifatiske alkoholer inkludert
35 cykliske polyoler (for eksempel mannitol, sorbitol, glyserol, tioglyserol, etanol og inositol). Stabiliseringsmidlet kan

innarbeides i konsentrasjoner fra 0,25 til 10% vekt/volum og fortrinnsvis fra 0,5 til 5% vekt/volum i oppløsningen.

Sukkere og sukkeralkoholer kan også tjene som tonisitets-justerende midler. Egnet tonisitetsjusteringsmidler er fysiologisk aksepterbare uorganiske klorider som natriumklorid, fortrinnsvis 0,9 vekt-% natriumklorid, dekstrose, laktose, mannitol, sorbitol og lignende. Når en sukker eller en sukkeralkohol som dekstrose, laktose, mannitol eller sorbitol er tilstede, blir det fortrinnsvis benyttet fra 2,5 til 7,5 og helst fra 4 til 6 og aller helst ca. 5 vekt-%.

Preserveringsmidler som er egnet for fysiologisk administrering er estere av parahydroksybenzosyre (for eksempel metyl-, etyl-, propyl- og butylestrener, eller blandinger derav), klorkresol og lignende.

Et egnet farmasøytisk aksepterbart gelateringsmiddel er etylendiamintetraeddiksyre, EDTA. Gelateringsmidlet innarbeides i en mindre mengde, karakteristisk fra 0,001 til 0,05 vekt-%.

De ovenfor angitte oppløsningsmidler, stabiliseringsmidler, tonisitetsjusteringsmidler, preserveringsmidler og gelateringsmidler kan benyttes alene eller som en blanding av to eller flere.

For å justere pH-verdien innen området 2,5 til 3,5 blir en glycinbuffer tilsatt i ønsket mengde.

Området for pH-verdien for den bruksferdige oppløsning er fra 2,5, fortrinnsvis fra 2,6 til 3,5. Et mer foretrukket pH-verdiområde er fra 3 til 3,5. En pH-verdi på ca. 3 er spesielt foretrukket, spesielt der oppløsningen ifølge oppfinnelsen inneholder sorbitol eller fra 2,5 til 7,5 vekt-% dekstrose, laktose eller mannitol. Et annen foretrukket pH-område er fra over 3,14, for eksempel fra ca. 3,2 til 3,5. En

brukbar oppløsning med en pH-verdi fra 2,62 til 3,14 omfatter ytterligere:

(i) fra 0,25 til 10% vekt/volum av et stabiliserings- og/eller tonisitetstjusterende middel valgt fra sakkarider og mono- og polyhydroksyalifatisk alkoholer forutsatt at dektrose, mannitol eller laktose, hvis disse er tilstede, som tonisitetstjusterende middel, er tilstede i en mengde fra 2,5 til 7,5 vekt-%; og/eller

(ii) et farmasøytisk aksepterbart gelateringsmiddel.

I oppløsningene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan konsentrasjonen av antracyklinglykosidet variere fra 0,1 til 50 og helst fra 1 til 20 mg/ml.

Det foretrukne området for konsentrasjonen kan være lett forskjellige for forskjellige antracyklinglykosider. Således er for eksempel foretrukne konsentrasjoner for doksorubicin fra 2 til 50, helst fra 2 til 20 og aller helst fra 2 til 5 ml/ml. Tilsvarende konsentrasjoner er foretrukket også for e'-epi-doksorubicin og 4'-desoksy-4'-jod-doksorubicin. Foretrukne områder for konsentrasjonen av daunorubicin og 4-demetoksy-daunorubicin er fra 1 til 20 og aller helst fra 1 til 5 mg/ml.

Egnet pakning for antracyklinglykosidoppløsningene kan være alle godkjente beholdere ment for parenteral bruk som plast- og glassbeholdere, bruksferdige sprøyter og lignende. Fortrinnsvis er beholderen en forseglet glassbeholder, for eksempel en ampulle eller lignende. En hermetisk glassampulle er spesielt egnet.

En egnet prosedyre ifølge oppfinnelsen omfatter:

(i) å oppløse det fysiologisk aksepterbare salt av antra-

cyklinglykosidet, hvilket salt ikke er i form av et lyofili-
sat, i det fysiologisk aksepterbare oppløsningsmiddel;

(ii) å tilsette et eller flere formuleringshjelpemidler valgt
5 blant medoppløseliggjørende midler, tonisitetsjusterings-
midler, conserveringsmidler og farmasøytisk aksepterbare
gelateringsmidler; og karakteriseres som nevnt ved:

(iii) å tilsette en glycinbuffer.

10 Enhver egnet prosedyre kan tilpasses for å sikre at den
resulterende oppløsning er steril og pyrogenfri. Fortrinnsvis
føres oppløsningen gjennom et steriliserende filter etter
tilsetning av glycinbufferen, selv om selvfølgelig et eller
15 flere av stoffene som benyttes kan være sterile og pyrogen-
frie uansett. Når alle stoffer som benyttes er stabile og
pyrogenfrie, behøver det ikke være noe behov for å føre den
resulterende oppløsning gjennom et steriliserende filter.

20 Med disse oppløsningene er det mulig å oppnå blandinger med
meget høy konsentrasjon av det antracyklinglykosid-aktive
stoff selv ved 50 mg/ml. Dette utgjør en stor fordel i
forhold til de idag tilgjengelige lyofiliserte preparater
hvor høye konsentrasjoner av antracyklin kun kan oppnås med
25 vanskelighet på grunn av oppløseliggjøringsproblemer i
forbindelse med rekonstituering, hovedsakelig med saltoppløs-
ning. Nærværet av et drøymiddel, for eksempel laktose, i den
lyofiliserte kake, og dennes generelle høye andel med
henblikk på aktivt stoff, sågar opptil 5 deler drøymiddel
30 pr. del aktivt stoff, har en negativ virkning på oppløselig-
gjøringen slik at vanskeligheter kan oppstå når man vil oppnå
oppløseliggjøring av den lyofiliserte kake, spesielt for
konsentrasjoner av antracyklinglykosid på over 2 mg/ml.

35 Oppløsningene karakteriseres ved god stabilitet. Oppløsninger
i forskjellige oppløsningsmidler og med forskjellige pH-
verdier og konsentrasjoner er funnet å være stabile i lange

tidsrom ved temperaturer akseptert for lagring av farmasøytiske preparater. Dette illustreres ved eksemplene som følger.

5 På grunn av den velkjente antitumoraktivitet for antracyklin-glykosid-aktive medikamenter, er de farmasøytiske preparater som oppnås brukbare for å behandle tumorer både hos mennesker og dyr. Eksempler på tumorer som kan behandles er for eksempel sarkoma, inkludert osteogene og mykvevsarkoma,
10 karsinomer, for eksempel bryst-, lunge-, blære-, thyroid-, prostata- og ovariekarsinomer, lymfomer, inkludert Hodgkin- og ikke-Hodgkin-lymfomer, neublastomer, melanomer, myelomer, Wilms-tumor og leukemi inkludert akutt lymfoblastisk leukemi og akutt myeloblastisk leukemi.

15 Eksempler på spesifikke tumorer som kan behandles er Moloney-sarkomvirus, sarkom 180 askitt, fast sarkom 180, grovtransplanterbar leukemi, L 1210 leukemi og lymfocytisk P 388 leukemi.

20 Inhibering av veksten av en tumor, spesielt en av de som er antydnet ovenfor, kan oppnås ved administrering til en vert som lider fra en slik tumor av en injiserbar oppløsning som beskrevet, inneholdende det aktive medikamentmaterialet i en
25 mengde tilstrekkelig til å inhibere veksten av tumoren.

De injiserbare oppløsningene administreres ved hurtig, for eksempel intravenøs injeksjon eller infusjon ifølge et antall mulige dosisplaner.

30 Et egnet dosisoppsett for doksorubicin kan for eksempel være 60-75 mg aktivt medikamentmateriale pr. m² kroppsoverflate gitt som en enkelt hurtig infusjon og gjentatt etter 21 dager. Et alternativt oppsett kan være 30 mg/m²/dag intra-
35 venøst i 3 dager hver 28. dag. Egnede doseringer for 4'-epi-doksorubicin kan for eksempel være 75-90 mg/m² gitt i en enkelt infusjon som gjentas etter 21 dager, og tilsvarende

doseringer kan være brukbare også for 4'-desoksy-4'-jod-doksorubicin.

Idarubicin, det vil si 4-demetoksy-daunorubicin kan for eksempel administreres intravenøst i en enkelt dose på 13-15 mg/m² hver 21. dag ved behandling av faste tumorer, mens ved behandling av leukemi er det foretrukket med et doseringsoppsett på for eksempel 10-12 mg/m²/dag ved intravenøs injeksjon i 3 dager, gjentatt hver 15. til 21. dag. Tilsvarende doseringer kan for eksempel følges for daunorubicin.

Eksempel 1: pH-stabilitetsprofil ved 55°C for dokso-rubicin·HCl-oppløsninger i sterilt vann, 5% dekstrose eller 0,9% saltoppløsning.

Doksorubicin·HCl ble oppløst ved en konsentrasjon av 2 mg/ml i de følgende I=0,05-buffer:

(a) glycin·HCl pH 2,5 og 3,0.

Hver oppløsning ble filtrert gjennom et 0,22 µm mikroporøst membran under nitrogentrykk. 5,0 ml av hver oppløsning ble lagret ved 55°C i glassampuller av glass type I, 8 ml topp kapasitetampulle, Teflon-belagte klorbutylgummikork, aluminiumtetning. Hver oppløsning ble analysert etter på forhånd bestemte tidsrom (opptil 120 timer) med henblikk på doksorubicin·HCl og pH-verdi. Resultatene er vist i tabellene 1, 2 og 3 som gir doksorubicin·HCl-restkonsentrasjonen og prosent stabilitet ved 55°C ved forskjellige pH-verdier og lagringstider for sterilt vann, 5% dekstrose henholdsvis 0,9% saltoppløsning.

Doksorubicin·HCl-analysen er midlet av tre uavhengige bestemmelser gjennomført i henhold til US farmakopiens HPLC-metode, USP XXI. Ved hver pH-verdi ble pseudo-første ordens hastighetskonstantene, K_{obs} , for nedbrytningen beregnet ved lineær regresjonsanalyse av den naturlige logaritme av restkonsentrasjonen av doksorubicin·HCl, $|Dx|_t$ mot tiden som angitt ved den følgende ligning:

$$\ln |Dx|_t = \ln |Dx|_0 - K_{obs} \cdot t$$

Tabellene 4, 5 og 6 gir de observerte hastighetskonstanter, K_{obs} , for nedbrytningskinetikken for doksorubicin·HCl ved 55°C og ved forskjellige pH-verdier for sterilt vann, 5% dekstrose henholdvis 0,9% saltoppløsninger. Figurene 1, 2 og 3 i de ledsagende tegninger viser K_{obs} -pH-profilen for doksorubicin·HCl-nedbrytningen ved 55°C i de ovenfor nevnte media.

De i tabellene 1-6 og figurene 1-3 gitte data viser at 2 mg/ml doksorubicin·HCl-oppløsningene ved 55°C viser en god stabilitet ved pH 2,5-4,0 og en maksimal stabilitet ved pH 3,0-3,5 for alle de tre media. En vanlig oppførsel hva angår stabiliteten påvises således for vandige oppløsninger generelt fordi det ikke er noen praktisk forskjell i stabiliteten når man går fra sterilt vann som sådant til sterilt vann inneholdende et tonisitetsjusteringsmiddel, enten et ioniske slik som natriumklorid, eller et ikke-ionisk slik som for eksempel dekstrose.

Eksempel 2: Stabilitet for 4'-epi-doksorubicin (dvs. epi-rubicin)oppløsninger

Oppløsninger av epirubicin ble fremstilt på samme måte som de tilsvarende doksorubicin-oppløsninger i eksempel 1. De ble så prøvet med henblikk på stabilitet på samme måte. Resultatene er angitt i tabell 7 til 12.

Tabell 1 - Akselererte (55°C) stabilitetsdata for 2 mg/ml doksorubicin·HCl-oppløsninger i sterilt vann ved forskjellige pH-verdier

Buffer	Prøver	0	8	16	24	48	72	120
Doksorubicin·HCl-prøve								
pH 2,5	. mg/ml	1,992	1,926	1,835	1,718	1,557	1,00	
glycin·HCl	. % stabilitet	100,0	96,7	92,1	86,2	78,2	50,2	
	pH	2,51	2,50	2,50	2,52	2,51	2,52	
Doksorubicin·HCl-prøve								
pH 3,0	. mg/ml	2,003	1,958	1,881	1,831	1,696	1,525	1,258
glycin·HCl	. % stabilitet	100,0	97,8	93,9	91,4	84,7	76,1	62,8
	pH	3,00	3,03	3,02	3,02	3,01	3,02	3,00

11

Tabell 2 - Akselererte (55°C) stabilitetsdata for 2 mg/ml doksorubicin·HCl-oppløsninger i 5% dekstrose ved forskjellige pH-verdier

Buffer	Prøver	0	8	16	24	34	48	72	96	120
Doksorubicin·HCl-prøve										
pH 2,5	. mg/ml	1,967	1,897	1,822	1,760	1,682	1,499	1,305		
glycin·HCl	. % stabilitet	100,0	96,4	92,6	89,5	85,5	76,2	66,3		
	pH	2,56	2,56	2,56	2,58	2,60	2,56	2,61		
Doksorubicin·HCl-prøve										
pH 3,0	. mg/ml	1,975	1,908	1,832			1,645	1,508	1,344	1,206
glycin·HCl	. % stabilitet	100,0	96,6	92,7			83,3	76,4	68,0	61,1
	pH	3,04	3,05	3,05			3,06	3,00	3,13	3,10

175802

Tabell 3 - Akselerert (55°C) stabilitetsdata for 2 mg/ml doksorubicin·HCl-oppløsninger i 0,9% saltoppløsning ved forskjellige pH-verdier.

Tid (timer)	0	4	8	16	24	34	48	72	96	120
Buffer Prøver										
Doksorubicin·HCl-prøve										
pH 2,5	1,946		1,875	1,670	1,602	1,368	1,132			
glycin	100,0		96,3	85,8	82,3	70,3	58,1			
HCl	2,59		2,59	2,59	2,58	2,62	2,62			
Doksorubicin·HCl-prøve										
pH 3,0	1,994			1,818	1,771		1,571	1,375	1,205	1,003
glycin	100,0			91,2	88,8		78,8	69,0	60,4	50,3
HCl	3,06			3,07	3,07		3,08	3,13	3,14	3,12

Tabell 4 - K_{obs} -verdier (1/dager) for nedbrytning av
doksorubicin·HCl, 2 mg/ml, oppløsninger i sterilt
vann ved forskjellige pH-verdier ved 55°C.

Buffer	pH	$K_{\text{obs}} \times 10^3$	95% konfidensgrenser
. Glycin·HCl (I = 0,05)	2,5	138,3	± 0,6
. Glycin·HCl (I = 0,05)	3,0	93,1	± 4,6

Tabell 5 - K_{obs} -verdier (1/dager) for nedbrytning av
doksorubicin·HCl, 2 mg/ml, oppløsninger i 5%
dekstrose ved forskjellige pH-verdier ved 55°C.

Buffer	pH	$K_{\text{obs}} \times 10^3$	95% konfidensgrenser
. Glycin·HCl (I = 0,05)	2,5	138,7	± 9,9
. Glycin·HCl (I = 0,05)	3,0	100,5	± 5,9

Tabell 6 - K_{obs} -verdier (1/dager) for nedbrytning av
doksorubicin·HCl, 2 mg/ml, oppløsninger i 0,9%
saltoppløsning ved forskjellige pH-verdier ved
55°C.

Buffer	pH	$K_{\text{obs}} \times 10^3$	95% konfidensgrenser
. Glycin·HCl (I = 0,05)	2,5	276,5	± 30,2
. Glycin·HCl (I = 0,05)	3,0	133,2	± 8,0

Tabell 7 - Akselererte (55°C) stabilitetsdata for 2 mg/ml epirubicin·HCl-oppløsninger i sterilt vann ved forskjellige pH-verdier.

Buffer	Prøve	0	16	24	Tid (timer)				
					48	72	96	120	
Epirubicin·HCl-analyse									
pH 2,5	. mg/ml	2,033	1,972	1,923	1,823	1,777	1,622	1,572	
glycin·HCl	. % start	100,0	99,9	94,6	89,7	87,4	79,8	77,3	
	pH	2,5	2,9	2,9	2,8	2,9	2,9	2,9	
Epirubicin·HCl-analyse									
pH 3,0	. mg/ml	2,055	2,008	1,917	1,764	1,709	1,571	1,494	
glycin·HCl	. % start	100,0	97,7	93,3	85,8	83,2	76,4	72,7	
	pH	2,9	2,9	2,9	2,8	2,9	2,9	2,9	

Tabell 8 - Akselererte (55°C) stabilitetsdata for 2 mg/ml epirubicin·HCl-oppløsninger med 0,9% natriumklorid ved forskjellige pH-verdier.

Buffer	Prøve	0	4	8	16	24	34	48	72	96	120	144
Epirubicin·HCl-												
pH 2,5	prøve . mg/ml	2,077		2,066	1,987			1,781	1,665	1,449	1,285	1,175
glycin·HCl	. % start	100,0	i.b.	99,5	95,7	i.b.	i.b.	85,7	80,2	69,8	61,9	56,6
	pH	2,4		2,4	2,4			2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Epirubicin·HCl-												
pH 3,0	prøve . mg/ml	2,058			1,951	1,934	1,869	1,784	1,668	1,483	1,349	1,253
glycin·HCl	. % start	100,0	i.b.	i.b.	94,8	94,0	90,8	86,7	81,0	72,1	65,5	60,9
	pH	3,0			2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9

i.b = ikke bestemt

Tabell 9 - Akselererte (55°C) stabilitetsdata for 2 mg/ml epirubicin HCl-oppløsninger med 5% dekstrose ved forskjellige pH-verdier.

Buffer	Prøve	0	4	8	16	24	34	48	72	96	120	144
Tid (timer)												
Epirubicin HCl-												
pH 2,5	prøve . mg/ml	2,015			1,921	1,909	1,815	1,819	1,624	1,521		1,264
glycin HCl	. % start	100,0	i.b.	i.b.	91,3	90,7	86,2	86,4	77,1	72,3	i.b.	60,0
	pH	2,4			2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3		2,3
Epirubicin HCl-												
pH 3,0	prøve . mg/ml	2,029		1,990	1,914	1,949	1,866	1,743		1,562	1,442	1,318
glycin HCl	. % start	100,0	i.b.	98,1	94,3	96,1	92,0	85,9	i.b.	77,0	71,1	65,0
	pH	2,9		2,8	2,9	2,8	2,8	2,8		2,8	2,8	2,8

i.b. = ikke bestemt

Tabell 10 - K_{obs} -verdier (1/dager) for nedbrytning av epirubicin·HCl, 2 mg/ml, i injeksjonsvann ved forskjellige pH-verdier ved 55°C.

5	Buffer	pH	$K_{\text{obs}} \times 10^3$	95% signifikans
	. Glycin·HCl (I = 0,05)	2,5	55,1	± 4,0
	. Glycin·HCl (I = 0,05)	3,0	66,8	± 5,4
10				

Tabell 11 - K_{obs} -verdier (1/dager) for nedbrytning av epirubicin·HCl, 2 mg/ml, oppløsninger med 0,9% natriumklorid ved forskjellige pH-verdier ved 55°C.

15	Buffer	pH	$K_{\text{obs}} \times 10^3$	95% signifikans
	. Glycin·HCl (I = 0,05)	2,5	97,3	± 6,4
20	. Glycin·HCl (I = 0,05)	3,0	84,8	± 6,5

Tabell 12 - K_{obs} -verdier (1/dager) for nedbrytning av epirubicin·HCl, 2 mg/ml, oppløsninger i 5% dekstrose-oppløsning ved forskjellige pH-verdier ved 55°C.

30	Buffer	pH	$K_{\text{obs}} \times 10^3$	95% signifikans
	. Glycin·HCl (I = 0,05)	2,5	81,1	± 6,6
	. Glycin·HCl (I = 0,05)	3,0	70,9	± 4,8
35				

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av en lagringsstabil, steril, pyrogenfri, injiserbar antracyklinglykosidoppløsning omfattende oppløsning av et fysiologisk akseptabelt salt av et antracyklinglykosid, hvilket salt ikke er i form av et lyofilisat, i et fysiologisk godtagbart, vandig oppløsnings-
10 middel ved en antracyklinglukosidkonsentrasjon fra 0,1 til 50 mg/l og som gjennomføres på en slik måte at den resulterende oppløsning er steril og pyrogenfri, k a r a k t e r i s e r t v e d at det tilsettes en glycinbuffer for å justere pH-verdien til fra 2,5 til 3,5.

15 2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningen føres gjennom et steriliserende filter etter at pH-verdien er justert ved hjelp av glycinbufferen.

20

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den resulterende oppløsning innføres i en beholder som så forsegles.

25

4.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som antracyklinglykosid benytter doksorubicin eller 4' epidokso-
30 rubicin.

5.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at pH-verdien
35 justeres til fra 3 til 3,5.

6.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at pH-verdien justeres til ca. 3.

5

7.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som salt benytter saltet med saltsyre.

10

8.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at et eller flere formuleringshjelpetoffer valgt blant kooppløseliggjørende midler, tonisitetstjusterende midler, conserveringsmidler og farmasøytisk akseptable gelateringsmidler, tilsettes efter at antracyklinglycosidsaltet er oppløst i oppløsningsmidlet men før glycinbufferen tilsettes for å justere pH-verdien.

15

9.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at dekstrose, lactose, sorbitol eller mannitol tilsettes som tonisitetstjusterende middel.

20

10.

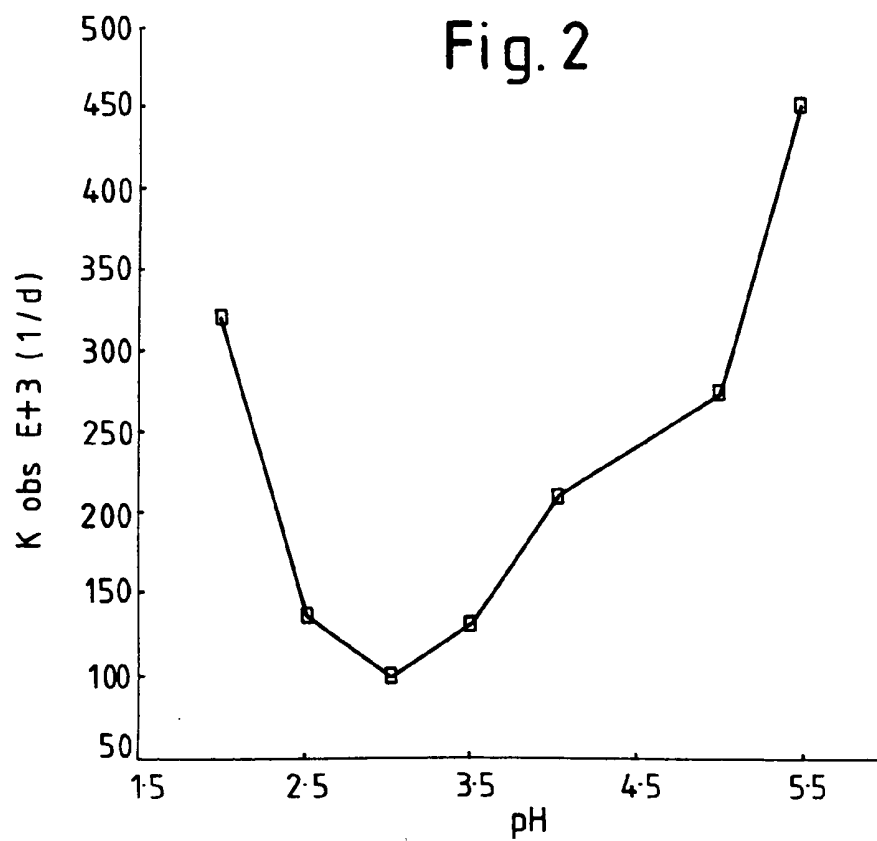
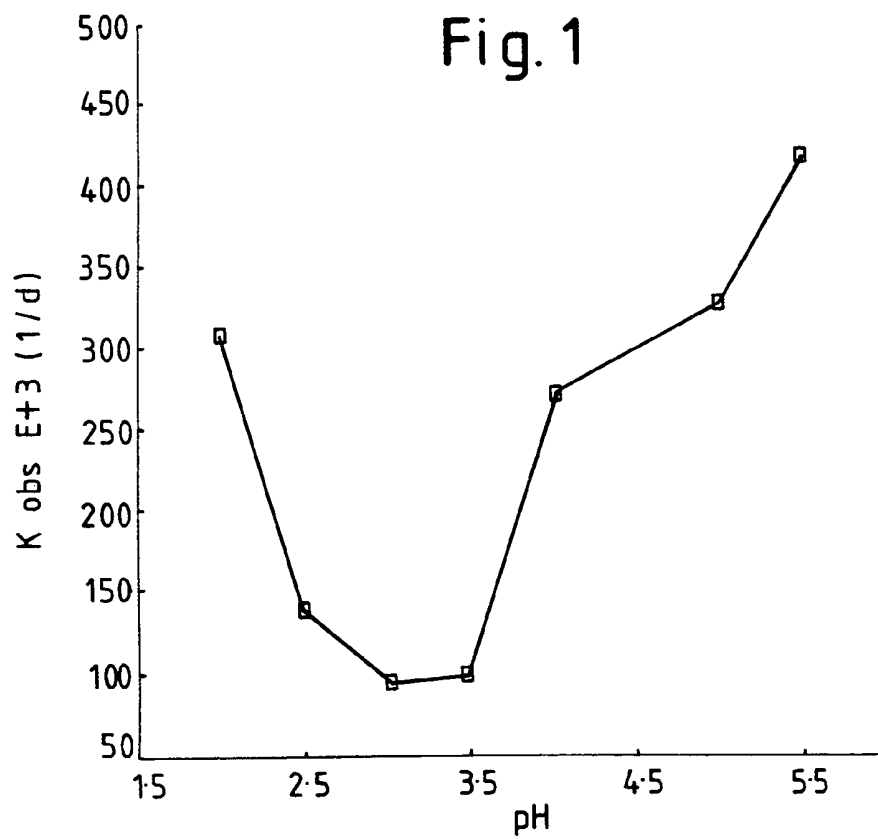
Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det fysiologisk akseptable vandige oppløsningsmiddel er vann eller fysiologisk saltoppløsning eller en vandig 5 %-ig dekstrose-oppløsning.

25

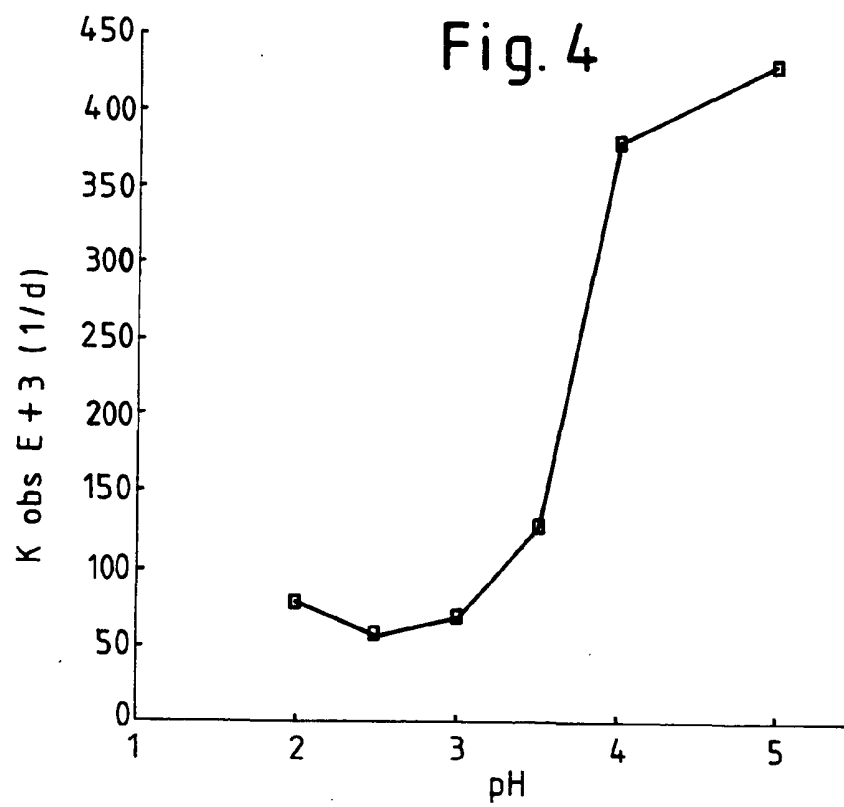
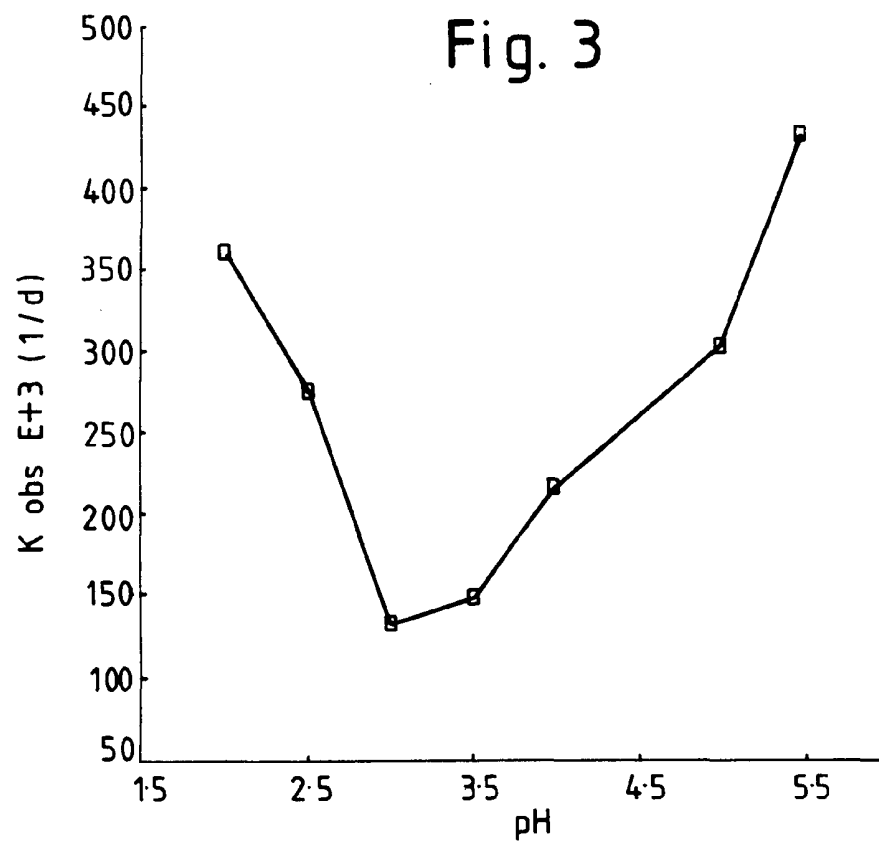
30

35

175802



175802



175802

Fig. 5

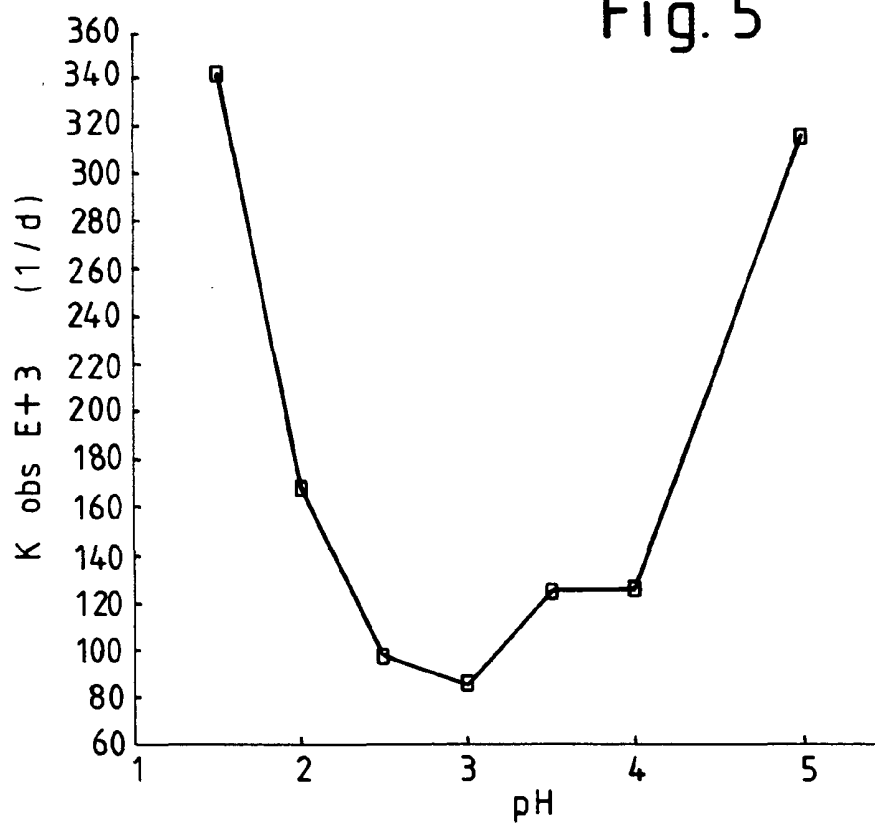


Fig. 6

