



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT



F1000115825B

(10) FI 115825 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 29.07.2005

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 31/337, 31/4745, 31/7048

(21) Patentihakemus - Patentansökning 944448

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 26.09.1994

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 26.09.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 30.03.1995

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

29.09.1993 US 128026 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Bristol-Myers Squibb Company, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Agharkar,Shreeram Narahari, 5104 Waterford Woodway, Fayetteville, NY 13066, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Gogate,Uday S., 5831 Butterfly Circle, East Syracuse, NY 13057, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Cavanak,Thomas, Salimatten Weg 18, 4105 Biel-Benken, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab  
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä stabiloidun farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi ja stabiloiva liuotin**  
**Förfarande för framställning av en stabiliserad farmaceutisk komposition och stabiliserande lösningsmedel**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee stabiloitua farmaseuttista koostumusta, joka sisältää paklitakselia, teniposidia, kamptotesiiniä tai muuta antineoplastista ainetta, joka on altista hajoamiselle varastoinnin aikana, ja joka koostumus valmistetaan käyttämällä liuotinjärjestelmää, joka sisältää alhaisen karboksylaattianionipitoisuuden. Keksintö koskee myös stabiloidun koostumuksen valmistusta sekä käytettyä liuotinjärjestelmää. Liuotinjärjestelmä on edullisesti etanolin ja polyoksietyloidun risiiniöljyn seos, jolloin polyoksietyloitu risiiniöljy käsitellään hapolla tai saatetaan kontaktiin alumiinioksidin kanssa liuottimen karboksylaattianionipitoisuuden alentamiseksi. Liuottimen alhainen karboksylaattianionipitoisuus aikaansaa pidentyneen varastointiajan ja alentaa hajoamissivutuotteiden määrää.

Uppfinningen avser en stabiliserad farmaceutisk komposition, vilken omfattar paklitaxel, teniposid, kamptotecin eller något annat antineoplastiskt medel, vilket är mottagligt för nedbrytning vid lagring, och vilken komposition framställs med användning av ett lösningsmedelssystem, vilket har en låg karboxylatanjonhalt. Uppfinningen avser även framställningen av den stabiliserade kompositionen och det använda lösningsmedelssystemet. Lösningsmedelssystemet är företrädesvis en blandning av etanol och polyoxietylerad ricinolja, varvid den polyoxietylerade ricinoljan behandlas med syra eller bringas i kontakt med aluminiumoxid för reducerande av lösningsmedlets karboxylatanjonhalt. Lösningsmedlets låga karboxylatanjonhalt åstadkommer förlängd lagringstid och reducerar mängden nedbrytningsbiprodukter.

**Menetelmä stabiloidun farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi ja stabiloiva liuotin**

Tämä keksintö koskee liuotinjärjestelmää, joka so-  
5 veltuu farmaseuttista ainetta sisältävän stabiloidun in-  
jektiokonsentraatin valmistukseen. Erityisemmin keksintö  
koskee käsiteltyä liuotinjärjestelmää, jolla on alentunut  
karboksylaattianionipitoisuus, ja menetelmää farmaseutti-  
sen koostumuksen stabiloimiseksi.

10 Tavallisesti farmaseuttiset koostumukset vaativat  
sopivaa liuotin- tai väliainejärjestelmää aktiivisen ai-  
neen dispergoimiseksi, jotta koostumusta voitaisiin antaa  
potilaalle. Liuottimen on tyypillisesti pystyttävä liuot-  
tamaan tai dispergoimaan terapeuttisesti tehokkaan määrän  
15 aktiivista ainetta tehokkaan injektiokoostumuksen tuotta-  
miseksi. Lisäksi liuotinjärjestelmän on oltava yhteensopi-  
vaa aktiivinen aineen kanssa ja oltava potilaalle ei-tok-  
sista.

Lukuisat farmaseuttiset aineet eivät ole riittävän  
20 liukoisia mihinkään liuottimeen, jotta tulokseksi saatu  
koostumus olisi tehokasta. Liuottimen aktiivisen aineen  
liuottamisen rajoitusten haittojen voittamiseksi käytetään  
toisinaan kahden tai useamman liuottimen seoksia. Nämä li-  
säliuotinjärjestelmät soveltuvat monien farmaseuttisten  
25 aineiden liuottamiseen, joita ei muuten voida liuottaa tai  
dispergoida väliainejärjestelmään.

Yksi esimerkki lisäliuotinjärjestelmästä sisältää  
poolisen liuottimen ja ionittoman liuottimen seosta, kuten  
polyetyleeniglykolin ja Cremophor EL:n seosta. Cremophor  
30 EL on risiiniöljyn ja etyleenioksidin kondensaatiotuotet-  
ta, jota myy yhtiö BASF. Eräs toinen sopiva lisäliuotin-  
järjestelmä monille farmaseuttisille aineille on etanolin  
ja Cremophor EL:n 50:50-seos. Vaikka nämä lisäliuotinjär-  
jestelmät voivat olla tehokkaita useiden yhdisteiden  
35 liuottamisessa, niillä on omat haittansa. Esimerkiksi

etanolin ja Cremophor'in lisäliuotinjärjestelmien tiedetään antavan infuusioliuoksilla laimennettaessa tulokseksi erillisten partikkelien muodostumista. Lisäksi joissain koostumuksissa muodostuu alkuperältään tuntemattomia kuituisia saostumia pitempiaikaisen varastoinnin aikana. Yleisesti uskotaan, että saostumat ovat joko liuottimessa tai liuotetussa aineessa olevien komponenttien hajoamissivutuotteita.

Julkaisussa WO 91/02 531, julkaistu 7. maaliskuuta 1991, Cremophor'in kuvataan kumoavan kasvainsolun monilääkeresistenssifenotyypin emäsolulinjan lääkeherkkyyttä muuttamatta. Cremophor'in kuvataan myös lisäävän hematopoeettisua uudelleenmuodostuskapasiteettia ja/tai ylläpitävän hematopoeettista uudelleenmuodostuskapasiteettia luuytimen häiriön jälkeen potilaan suojaamiseksi syövän säteilytys- ja/tai kemoterapiahoitojen aikana.

Eräs toinen esimerkki farmaseuttisesta koostumuksesta, joka sisältää lisäliuotinjärjestelmää, on Taxol, joka sisältää paklitakselia etanolin ja Cremophor EL:n 50:50-seoksessa. Marjakuusen (Pacific yew) kuoresta eristettyä paklitakselia on käytetty syöpäpotilaiden hoitoon. Vaikka etanolin ja Cremophor EL:n lisäliuotinjärjestelmä on tehokas paklitakselin riittävien määrien liuottamisessa, tulokseksi saadun koostumuksen varastoinninkestävyys on osoittautunut rajalliseksi. Pitempiaikaisen varastoinnin aikana koostumuksen tehokkuus tai farmaseuttinen aktiivisuus voi vähentyä jopa 60 %.

On havaittu, että vaikka kaupallista laatua oleva Cremophor EL etanolin kanssa lisäliuotinjärjestelmänä on tehokas farmaseuttisten aineiden liuottamisessa, se tuottaa injektiokoostumuksia, jotka ovat pitemmillä aikaväleillä epästabiileja. Erityisesti Taxolin farmaseuttisilla koostumuksilla lisäliuotinjärjestelmässä, jossa on tilavuuden mukaan 50:50-suhteessa vedetöntä etyylialkoholia ja kaupallista laatua olevaa Cremophor EL:ää, on tehokkuuden

menetys yli 60 % sen jälkeen kun on varastoitu 12 viikon ajan 50 °C:ssa. Tehokkuuden menetyksen katsotaan johtuvan paklitakselin hajoamisesta varastoinnin aikana.

5 Viimeaikaiset pyrkimykset joidenkin farmaseuttisten koostumusten varastoinninkestävän koostumuksen kehittämiseksi lisäliuotinjärjestelmissä eivät ole olleet täysin menestyksekkäitä. Siten alalla on jatkuvaa tarvetta lisäliuotinjärjestelmää kohtaan, jota voidaan käyttää stabiloitujen koostumusten valmistukseen, ja erityisesti stabiloitujen injektiokoostumusten, jotka sisältävät farmaseuttista ainetta.

10 Keksintö koskee liuotinjärjestelmää, ja erityisesti lisäliuotinjärjestelmää, joka soveltuu stabiloitujen injektiokoostumusten valmistukseen, jotka sisältävät ainakin yhtä farmaseuttista ainetta. Niinpä keksinnön ensisijaisena kohteena on aikaansaada menetelmä liuottimen valmistamiseksi, ja menetelmä stabiloitujen farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka sisältävät uutta liuotinta.

20 Keksinnön mukaisesta liuotinjärjestelmästä tuotetulla stabiloidulla farmaseuttisella koostumuksella on osoitettu olevan aikaisempia koostumuksia parempi varastoinninkestävyys. Keksinnön mukainen lisäliuotinjärjestelmä on erityisen sopivaa käytettäväksi farmaseuttisten yhdisteiden kanssa, joiden hajoamista karboksylaattianionit katalysoivat. Erityisen kiinnostavia ovat antineoplastiset aineet kuten paklitakseli, teniposidi, kamptotesiini ja näiden johdannaiset.

25 Keksinnön mukainen liuotinjärjestelmä sisältää ionitonta liuotusainetta. Tyypillisesti liuotinjärjestelmä sisältää liuotinta ja liuotusainetta. Keksinnön edullisissa muodoissa liuotusaineet ovat polyoksyalkyleenimodifioituja lipidejä ja alkyleenioksideja kuten polyetyleeniglykoli ja sen johdannaisia. Liuotusaine voi olla alkyleenioksidin ja lipidin tai rasvahapon kondensaatiotuotetta.

35

Edullinen liuotinjärjestelmä sisältää polyoksietyloitua risiiniöljyä, kuten sellainen, jota myydään kauppanimellä Cremophor EL. Cremophor EL:ää käsitellään karboksylaatti-anionipitoisuuden alentamiseksi riittävän alhaiseen kon-  
5 sentraatioon minimoimaan farmaseuttisen aineen hajoamisen, jota karboksylaattianionit katalysoivat. Cremophor EL:n karboksylaattianionipitoisuus alennetaan joko saattamalla Cremophor EL:n kontaktiin alumiinioksidikerroksen kanssa karboksylaattianionien samoin kuin muiden epäpuhtauksien  
10 erottamiseksi, tai lisäämällä happoa ja erityisesti mineraalihappoa kuten HCl tai HNO<sub>3</sub>. Muissa suoritusmuodoissa liuotin käsitellään reaktantilla karboksylaattianionin vähentämiseksi tai karboksylaattianionin muuttamiseksi ei-reaktiiviseen muotoon.

15 Keksinnön edut saavutetaan myös tuottamalla stabiloitua farmaseuttista koostumusta, joka sisältää ainakin yhtä antineoplastista yhdistettä ja liuotinta, joka voi dispergoida antineoplastisen yhdisteen, joka liuotin sisältää liuottavan määrän polyoksietyloitua risiiniöljyä,  
20 jonka karboksylaattianionipitoisuus on riittävän alhainen antineoplastisen yhdisteen karboksylaattianionikatalysoidun hajoamisen oleellisesti estämiseksi.

Keksinnön muut edut saavutetaan aikaansaamalla menetelmän farmaseuttisen koostumuksen stabiloimiseksi, joka  
25 sisältää farmaseuttista ainetta, joka on paklitakselia tai teniposidia, ja liuotinta, joka sisältää etanolia ja liuottavan määrän ainakin yhtä liuotusainetta, jossa menetelmässä liuotinta käsitellään karboksylaattipitoisuuden alentamiseksi riittävän alhaiselle tasolle farmaseuttisen  
30 aineen karboksylaattianionikatalysoidun hajoamisen oleellisesti estämiseksi.

Tällä keksinnöllä voitetaan aikaisempien injektio-koostumus- ja liuotinjärjestelmien haitat ja rajoitukset samalla kun aikaansaadaan mukava ja tehokas menetelmä li-  
35 uotinjärjestelmän tuottamiseksi ja menetelmä injektioon

soveltuvien farmaseuttisten koostumusten stabiloimiseksi. Keksintö koskee ensisijassa liuotinjärjestelmää, joka soveltuu stabiloidun farmaseuttisen koostumuksen tuottamiseen, ja menetelmää farmaseuttisen koostumuksen tuottamiseksi ja stabiloimiseksi.

5 Yllättävällä tavalla on keksitty, että paklitakseli reagoi varastoinnin aikana etanolin kanssa väliaineessa, joka on etanoli:Cremophor EL 50:50-seosta (tilavuus/tilavuus), ja että paklitakselin hajoamista katalysoivat väliaineessa olevat karboksylaattianionit. Liuottimen karboksylaattikonsentraation alentamisen on keksitty tuottavan farmaseuttisessa koostumuksessa stabiloivan vaikutuksen. Alhaisempi karboksylaattikonsentraatio parantaa koostumuksen varastoinninkestävyyttä alentamalla farmaseuttisen aineen hajoamisnopeutta ja vähentämällä hajoamissivutuotteiden muodostumista.

10 Liuotinjärjestelmällä on riittävän alhainen epäpuhtauspitoisuus stabiloivan vaikutuksen aikaansaamiseksi farmaseuttisissa koostumuksissa. Menetelmällä tuotettua, tulokseksi saatua farmaseuttista koostumusta voidaan käyttää injektiokoostumusten valmistukseen laimentamalla farmaseuttisesti hyväksyttävällä väliaineella tai laimennusaineella. Koostumus on riittävän stabiilia aktiivisen yhdisteen hajoamisen minimoimiseksi ja tehokkuuden menetyksen vähentämiseksi varastoinnin aikana. Laimennetussa koostumuksessa ei muodostu saostumia, niin että farmaseuttisesti aktiivista ainetta voidaan varastoida helppokäyttöisessä muodossa.

25 Edullisissa suoritusmuodoissa farmaseuttinen koostumus sisältää ainakin yhtä farmaseuttista yhdistettä, jolla on taipumus hajota varastoinnin aikana, jolloin karboksylaattianionit katalysoivat hajoamisreaktiota. Edullisilla farmaseuttisilla yhdisteillä on antineoplastista aktiivisuutta, kuten esimerkiksi paklitakselia, jota myy-

dään kauppanimellä Taxol. Voidaan käyttää myös erilaisia Taxolin analogeja ja johdannaisia.

5 Taxol valmistetaan injektiokonsentraatiksi, joka sisältää 6 mg/ml paklitakselia etanolin ja polyoksietyloidun risiiniöljyn 50:50-seoksessa, tilavuuden mukaan. Polyoksietyloitua risiiniöljyä myydään kauppanimellä Cremophor EL. Paklitakseli on aktiivista komponenttia, joka on eristetty marjakuusien (Pacific yew) kuoresta. Hiljattain on keksitty, että pieniä paklitakselimääriä tuottaa myös 10 sieni, jota esiintyy marjakuusten kuoressa. Paklitakselilla tiedetään olevan antineoplastista aktiivisuutta.

Eräs toinen keksinnön mukaiseen käyttöön sopiva yhdiste, jolla on antineoplastista aktiivisuutta, on teniposidi. Teniposidi on podofyllotoksiinin puolisynteettinen 15 johdannainen, jonka kemiallinen nimi on 4'-demetyyliepiodofyllotoksiini-9-(4,6-O-2-tenylideeni- $\beta$ -D-glukopyranosidi). Teniposidi ja sen analogit ovat saatavissa kaupallisista lähteistä, ja ne voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu US-patenttijulkaisussa 3 524 844.

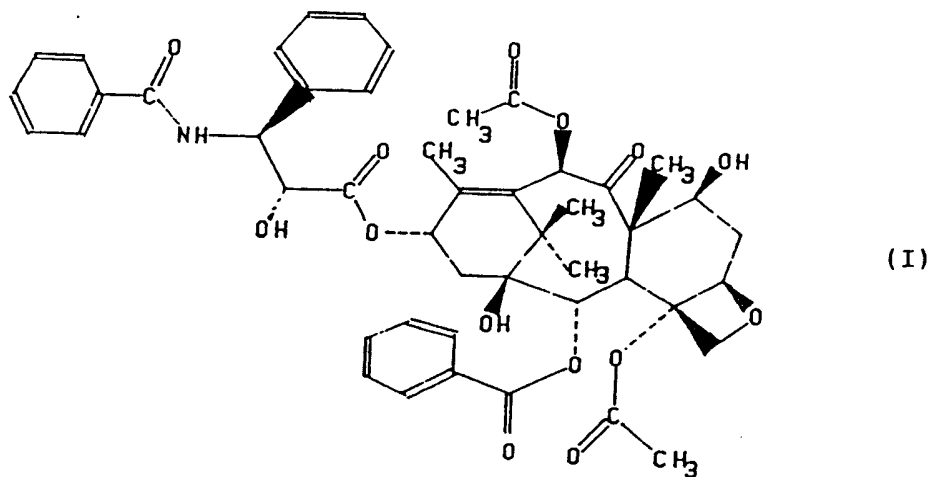
20 Eräs toinen sopiva farmaseuttinen aine on kamptotesiini, jonka kemiallinen nimi on 4-etyyli-hydroksi-1H-pyrano-[3',4':6,7]indolitsino[1,2-b]kinoliini-3,14(4H,12H)-dioni. Kamptotesiinia eristetään "Chinese tree"-puun runkopuuaineesta, ja sillä on osoitettu olevan leukemianvastaista ja kasvaimenvastaista aktiivisuutta. 25

Erityisen kiinnostavat farmaseuttiset aineet ovat sellaisia, joilla esiintyy varastoinnin aikana hajoamista ja aktiivisuuden menetystä. Keksinnön mukaista liuotinjärjestelmää ja menetelmää käytetään erityisen edullisesti 30 farmaseuttisilla aineilla, jotka reagoivat liuottimen kanssa tai ovat sen kanssa epästabiileja. Kiinnostavat farmaseuttiset aineet ovat erityisesti niitä, joissa on esterisidos, jonka alkoholi voi katkaista karboksylaatti-anionien läsnä ollessa. Useat tunnetut farmaseuttiset aineet muodostavat laimennettuina saostumia pitempien aiko- 35

jen kuluttua. Vaikka antineoplastiset aineet ovat erityisen kiinnostavia, ovat sopivia myös muut farmaseuttiset aineet, joissa tapahtuu hajoamista varastoinnin aikana. Vaihtoehtoisesti farmaseuttinen aine voi olla esimerkiksi  
5 antifungaalista tai antibakteriaalista ainetta.

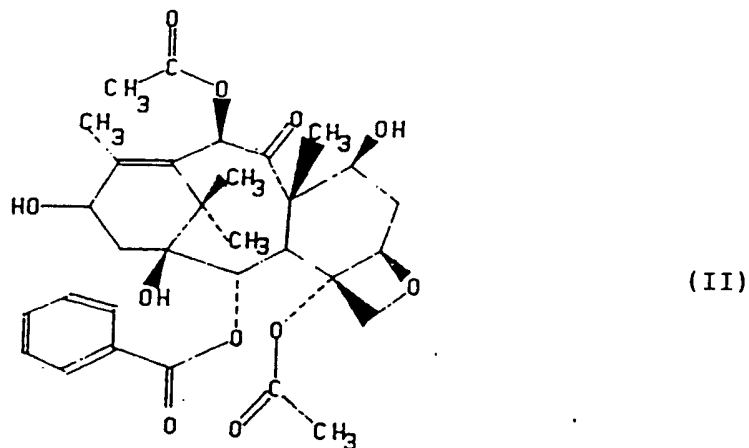
Paklitakselia valmistetaan tyypillisesti injektioon soveltuvaan väliaineeseen konsentraattina tai liuoksena, jonka konsentraatio on 6 mg/ml. Väliaine on tavallisesti etanolin ja Cremophor EL:n seosta suhteessa 50:50 tilavuuden mukaan. Paklitakselin aktiivisuuden tiedetään alenevan  
10 varastoinnin aikana. Paklitakseli on kaavan I mukainen yhdiste, jonka HPLC osoittaa hajoavan kaavan II mukaiseksi bakkatiini III:ksi ja kaavan III mukaiseksi sivuketjun etyyliesteriksi.

15



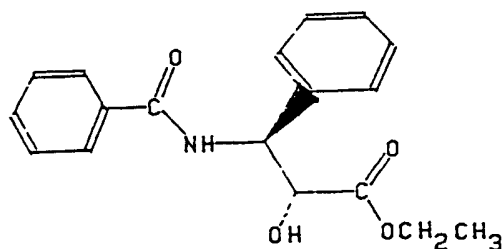
25

30



35





5

Edullisissa suoritusmuodoissa liuotin on ainakin yhden liuottimen ja liuotusaineen lisäliuotinseosta. Edullisia liuottimia ovat alkoholit kuten vedetön etanoli ja farmaseuttisesti hyväksyttävät polyolit kuten polyetyleeniglykoli. Edullisissa suoritusmuodoissa liuotusaine on polyoksietyloitua risiiniöljyä, kuten se, jota yhtiö BASF myy kaupanimellä Cremophor EL. Edullisissa suoritusmuodoissa lisäliuotinjärjestelmät sisältävät noin 40 - 60 tilavuus-% polyoksietyloitua risiiniöljyä, jolloin loppuosa 100 %:iin on alkoholia tai polyolia. Keksinnön eräässä erityisen edullisessa suoritusmuodossa lisäliuotinjärjestelmä sisältää vedetöntä etanolia ja Cremophor EL:ää suhteessa noin 50:50 tilavuuden mukaan.

20

Keksinnön mukainen lisäliuotinjärjestelmä sisältää edullisesti ionitonta surfaktanttia liuotusaineena, jolloin Cremophor EL on edullisinta. Cremophor EL on kondensaatiotuotetta risiiniöljystä ja noin 20 - 40 moolista ja edullisesti 30 - 35 moolista etyleenioksidia/mol risiiniöljyä. Cremophor EL voidaan valmistaa menetelmällä, joka kuvataan US-patenttijulkaisussa 3 070 499. Cremophor EL tunnetaan myös yleisnimillään polyoksietyleeniglyseroliririsinoleaatti ja glyserolipolyetyleeniglykolirisinoleaatti. Voidaan käyttää myös Cremophor EL:n biologisia ja kemiallisia ekvivalentteja tai johdannaisia.

30

Vaihtoehtoisissa suoritusmuodoissa ionitonta surfaktanttia tai liuotusainetta voivat olla mm. muita etyleenioksidimodifioituja lipidejä, hydroksyloituja taliöljyjä, polysorbaatti 80:aa, joka tunnetaan myös nimellä Tween 80, polyetoksyloitua 12-hydroksisteariinihappoa,

35

polyoksietyleenisorbitaanirasvahappestereitä, polyety-  
leeniglykoliestereitä, polyetyleenirasvahappestereitä,  
etyleenioksidin ja propyleenioksidin blokkikopolymeerejä,  
etyloituja rasva-alkoholieettereitä, ja oktyylifenoksipo-  
lyetoksietanolihdisteitä. Näitä ionittomia liuotusaineita  
5 voidaan tuottaa tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla mene-  
telmillä tai kaupallisilta toimittajilta. Liuotusaine voi  
olla muita alkyleenioksidien kondensaatiotuotteita, vaikka  
alkyleenioksidimodifioidut lipidit ovat yleensä edullisia.  
10 Esimerkkejä sopivista liuotusaineista ovat PEG 400 ja PEG  
40 risiiniöljy.

Liuottimen karboksylaattianionipitoisuutta voidaan  
alentaa useilla menetelmillä. Keksinnön eräässä ensimmäi-  
sessä suoritusmuodossa Cremophor EL tai muu liuotin aje-  
15 taan tavallisen alumiinioksidikromatografiakolonnin läpi.  
Alumiinioksidi adsorboi karboksylaattianionit samoin kuin  
muuta epäpuhtauksia liuottimen karboksylaattianionipitoi-  
suuden alentamiseksi.

Keksinnön eräässä vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa  
20 liuotin käsitellään lisäämällä stabiloivan määrän happoa  
karboksylaattianionipitoisuuden alentamiseksi riittävän  
alhaiselle tasolle farmaseuttisen yhdisteen katalysoidun  
hajoamisen estämiseksi oleellisesti. Happo voidaan lisätä  
liuottimeen ennen farmaseuttisen yhdisteen kanssa sekoit-  
25 tamista tai sen jälkeen. Yleensä käytetään mineraalihappo-  
ja kuten, esimerkiksi HCl, HBr, HF, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ja HNO<sub>3</sub>. Vaih-  
toehtoisesti voidaan käyttää orgaanisia happoja kuten  
etikkahappoa. Orgaaniset hapot ovat yleensä vähemmän edul-  
lisiä, koska ne voivat aikaansaada karboksylaattianionien  
30 lähteen happokäsittelyn stabiloivan vaikutuksen estäen.  
Edullisesti happoa lisätään määrä, joka aikaansaa  $5,6 \times 10^{-6}$  -  $8,4 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml liuotinta. Koostumuksen tehokas  
stabilointi saavutetaan lisäämällä happoa aikaansaamaan  
noin  $7,0 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml. Happoa lisätään karboksylaattianio-  
35 nipitoisuuden alentamiseksi tasolle enintään noin  $0,6 \times$

$10^{-6}$  grammaekvivalenttia karboksylaattianioneja/ml liuotinta.

5 Taxol-liuoksissa, jotka sisältävät  $0,6 \times 10^{-6}$  grammaekvivalenttia karboksylaattianioneja, on ollut 94 % jäljellä olevaa paklitakselia 28 päivää 50 °C:ssa varastoimisen jälkeen. 1,0 grammaekvivalenttia anioneja neutraloituu 1,0 grammalla H<sup>+</sup>:aa/ekvivalentti.

10 Liuottimeen lisättävän hapon määrä riippuu lisäliuotinjärjestelmässä olevan ionittoman surfaktantin määräästä ja surfaktantin tyypistä. Ionittomat surfaktantit, jotka valmistukseen käytetystä menetelmästä johtuen sisältävät luonnostaan suurempia karboksylaattianioniepäpuhtauksien määriä, vaativat tyypillisesti suurempia happomääriä karboksylaattianionipitoisuuden alentamiseksi.

15 Muissa suoritusmuodoissa liuotin voidaan käsitellä muilla reagensseilla, jotka voivat alentaa liuoksen karboksylaattianionikonsentraatiota. Voidaan esimerkiksi muodostaa liukenemattomia karboksylaattien suoloja tai karboksylaattien johdannaisia. Yleensä karboksylaattianionit 20 poistetaan edullisesti käyttämällä reagenssia, joka ei muodosta koostumukseen saostumia. Vahvan mineraalihapon lisääminen on yleensä edullista, koska mineraalihatot ja tulokseksi saadut karboksyylihatot ovat ei-toksisia ja helposti liuottimeen liukoisia. Kun karboksylaattianionit 25 saatetaan reagoimaan tavalla, jolla muodostuu liukenemattontaa sakkaa, se olisi erotettava koostumuksesta ennen koostumuksen antamista potilaalle.

30 Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit on tarkoitettu keksinnön edullisten suoritusmuotojen kuvaamiseksi. Ammatimies ymmärtää helposti, että stabiloivan vaikutuksen saavuttamiseksi voidaan toteuttaa keksinnön lukuisia suoritusmuotoja.

#### **Esimerkki 1**

35 Tässä esimerkissä analysoidaan Taxolin ja paklitakselin ominaisuuksia etanolin ja Cremophor EL:n liuoksessa.

Saatiin Taxolia, joka sisälsi 6 mg/ml paklitakselia Cremophor EL:n ja vedettömän etanolin 50:50-seoksessa, tilavuuden mukaan. Ensimmäinen ryhmä näytteistä 1 - 4 valmistettiin käyttämällä käsitellyn Cremophor EL:n eri eriä, ja toinen ryhmä näytteistä 5 - 7 valmistettiin käyttämällä käsittelemättömän, kaupallista laatua olevan Cremophor EL:n eri eriä. Käsitelty Cremophor EL valmistettiin ajamalla 100 kg Cremophor EL:ää tavallisen kromatografiakolonin läpi, joka sisälsi 19,5 kg alumiinioksidia, jota myydään kauppanimellä CAMAG. Jotta ymmärrettäisiin Taxolin epästabiilisuuden syy käsittelemättömässä Cremophor EL:ssä, kukin näyte analysoitiin tarkastamalla Karl-Fischer-kosteuden, kaliumionipitoisuuden, happoluvun ja peroksidiluvun. Näiden havaintojen tulokset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

Cremophor EL-tyyppi	Näyte nro	KF Kosteus-%	Kalium-taso (ppm)	Happoluku	Peroksidiluku
Käsitelty	Näyte 1	0,2	<1	0,2	8
	Näyte 2	0,3	2	0,3	8
	Näyte 3	0,4	2	0,2	9
	Näyte 4	0,8	4	0,3	3
Käsittelemätön	Näyte 5	2,7	463	3,4	18
	Näyte 6	2,6	482	1,6	n.d.
	Näyte 7	2,6	n.d.	1,4	15

n.d. = ei määritetty

Taulukossa 1 osoitetaan kosteuspitoisuuden, kaliumpitoisuuden, happoluvun ja peroksidiluvun johdonmukaisuus näytteiden 1 - 4 valmistukseen käytetyn Cremophor EL:n erien joukossa. Tiedot osoittavat edelleen kosteuden, kaliumpitoisuuden, happolukujen ja peroksidilukujen korkeam-

pien tasojen johdonmukaisuuden käsittelemättömällä Cremophor EL:llä.

### Esimerkki 2

Tämä esimerkki suoritettiin Taxolin ja paklitakselin epästabiilisuuden osoittamiseksi Cremophor EL:ää sisältävässä lisäliuotinjärjestelmässä, ja hajoamistuotteiden luonteen määrittämiseksi. Erityisesti tämä esimerkki suoritettiin sen määrittämiseksi, oliko esimerkissä 1 määritellyillä käsittelemättömän Cremophor EL:n korkeilla kosteus-, kalium-, happoluku- ja peroksidilukutasoilla tekemistä Taxolin hajoamisnopeuden ja tehokkuudenmenetyksen kanssa.

Näytteet 8 - 21 valmistettiin liuottamalla 6 mg/ml paklitakselia käsitellyn Cremophor EL:n ja vedettömän etanolin 50:50-seokseen tilavuus/tilavuus. Näytteiden 8 - 21 Cremophor EL käsiteltiin edellä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Näyte 22 valmistettiin kontrollinäytteeksi käsittelemättömästä Cremophor EL:stä 50:50-seokseen tilavuus/tilavuus, jossa oli paklitakselia oli määrä 6 mg/ml. Kukin näytteistä 8 - 20 sekoitettiin taulukoissa 2 ja 3 lueteltujen komponenttien kanssa. 3-ml erät testinäytteitä lisättiin 6-cm<sup>3</sup> piilasipulloihiin tyyppi I. Pullot suljettiin West 4455/45 teflonpintaisilla korkeilla, tiivistettiin, ja varastoitiin 4 viikon ajan 50 °C:ssa, ja sitten Taxol-konsentraatio analysoitiin HPLC:llä. HPLC:n kontrolliparametrit ovat seuraavat:

Kolonni	Jones Cyano RP 5 $\mu$ , 25 cm x 4,6 mm sisähalkaisija
Detektoriaallonpituus	227 nm
30 Liikkuva faasi	35 % asetonitriiliä: 65 % 20 mM asetaattipuskuria (pH 4)
Virtausnopeus	1,5 ml/min
Laimennusaine	Liikkuva faasi
Näytekonsentraatio	0,05 mg/ml
35 Injektio-tilavuus	20 $\mu$ l
Retentioaika	Taxol ~10,5 min

Kunkin näytteen pH-arvo merkittiin muistiin vedellä 1:10 laimentamisen jälkeen. Peroksidiluku (EP-menetelmä), happoluku (USP-menetelmä), kosteuspitoisuus ja kaliumtasot määritettiin taulukoissa 2 ja 3 esitetyllä tavalla.

5

Taulukko 2

Näyte nro	Lisätty komponentti	% KF Kosteus	Alku-pH	28 päivää 50 °C:ssa varastoinnin jälkeen	
				% Taxo-lia jäljellä	pH <sup>a</sup>
Näyte 8 <sup>b</sup>	4 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -liuosta	5,5	4,6	94,9	3,6
10 Näyte 9 <sup>c</sup>	10 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -liuosta	9,6	4,6	96,8	3,5
Näyte 10 <sup>d</sup>	4 % vettä	5,8	5,0	94,5	4,2
Näyte 11 <sup>e</sup>	Etikka-happo (1,5 mg/ml)	2,6	3,8	94,1	4,1
15 Näyte 12 <sup>f</sup>	Ei mitään (kontrolli)	2,6	4,4	95,5	4,5

<sup>a</sup>1:10 injektiovedellä laimentamisen jälkeen.

<sup>b</sup>Peroksidiluku = 232.

20 <sup>c</sup>Peroksidiluku = 652.

<sup>d</sup>Peroksidiluku = 14.

<sup>e</sup>Happoluku = 1,2.

<sup>f</sup>Happoluku = 0,5, Peroksidiluku = 4.

Taulukko 3

Näyte nro	Lisätty komponentti	K <sup>+</sup> -taso	Alku-pH	28 päivää 50 °C:ssa varastoinnin jälkeen		
				% Taxolia jäljellä	pH <sup>a</sup>	
5	Näyte 13	CH <sub>3</sub> COOK 0,126 % w/v	530	5,6	19,3	5,1
	Näyte 14	KCl 0,10 % w/v	551	6,0	98,8	4,7
	Näyte 15	NaCl 0,125 % w/v	4	6,3	96,8	4,9
	Näyte 16	CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 0,10 % w/v	4	5,8	63,7	4,7
	Näyte 17	CH <sub>3</sub> COONa 0,104 % w/v	5	6,1	5,8	5,5
10	Näyte 18	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOK 0,144 % w/v	468	5,4	15,2	5,1
	Näyte 19	"linolelaidic"- happo (LA) 0,2 % w/v	5	6,4	99,5	5,4
	Näyte 20	Edellisen K-suola 0,228 % w/v	150	6,3	52,8	6,2
	Näyte 21	Ei mitään (kontrolli)	< 2	4,4	95,5	4,5

Näyte nro	Lisätty komponentti	K <sup>+</sup> -taso	Alku-pH	28 päivää 50 °C:ssa varastoinnin jälkeen	
				% Taxolia jäljellä	pH <sup>a</sup>
Näyte 22	Valmistettu käyttäen ei-käsiteltyä Cremophor EL:ää	~240	4,6	86,5	4,8

<sup>a</sup>1:10 injektiovedellä laimentamisen jälkeen.

Kuten taulukossa 2 osoitetaan, ei vetyperoksidin, veden tai etikkahapon lisääminen vaikuta Taxolin stabiilisuuteen vedettömän etanolin ja Cremophor EL:n 50:50-seoksen liuoksena, osoittaen siten, että Taxolin epästabiilisuus ei liity Cremophor EL:n peroksidilukuun, kosteuspitoisuuteen tai happolukuun. Jokaisella näytteistä 8 - 11 oli vastaava Taxolin tehokkuuden menetys lisäystä reagenssista riippumatta. Jokaisessa näytteistä 8 - 11 jäljellä olevan Taxolin %-osuus, joka merkitsi näytteissä jäljellä olevan paklitakselin määrää, oli alueella 94,1 - 96,8 % verrattuna kontrollinäytteen 12 lukuun 95,5 %.

Taulukon 3 näyte 13, joka sisälsi kaliumasetaattia, osoittautuu vähemmän stabiiliksi kuin kontrollinäyte 21, joka ei sisältänyt lisättyä komponenttia. Näyte 14, joka sisälsi kaliumkloridia, osoittautuu kontrollinäytteen 21 kanssa verrattavaksi. Nämä tiedot viittaavat siihen, että kaliumionien läsnäolo ei vaikuta Taxoliin, mutta sen sijaan karboksyylihappojen anioninen muoto vaikuttaa. Näyte 13, joika sisältää kaliumasetaattia, näyte 16, joka sisältää ammoniumasetaattia, näyte 17, joka sisältää natriumasetaattia, näyte 18, joka sisältää kaliumpropionaattia, ja näyte 20, joka sisältää kaliumlinolelaidiaattia, ovat vähemmän stabiileja kuin kontrollinäyte 22. Etikkahappoa



sisältävän näytteen 11 ja "linolelaidic"-happoa sisältävän  
näytteen 19 stabiilisuus on verrattavissa kontrollinäyt-  
teen 22 stabiilisuuteen osoittaen, että karboksyylihapot  
ionisoitumattomassa muodossa olevat karboksyylihapot eivät  
5 vaikuta Taxolin stabiilisuuteen. Käsitlemätöntä Cremop-  
hor EL:ää sisältävä näyte 22 osoittautuu myös olevan vä-  
hemmän stabiilia kuin käsiteltyä Cremophor EL:ää sisältävä  
kontrollinäyte 21. Jokaisen näytteen HPLC osoitti, että  
hajoamistuotteet ovat bakkatiini III:a ja taxolin sivuket-  
10 jun etyyliesteriä.

### Esimerkki 3

Tässä esimerkissä osoitetaan käsitlemätöntä Cre-  
mophor EL:ää sisältäviin Taxol-näytteisiin lisättyjen hap-  
pojen stabiloiva vaikutus. Tämän esimerkin näytteet val-  
15 mistettiin Taxolista, joka sisälsi 6 mg/ml paklitakselia  
vedettömän etanolin ja käsitlemättömän, kaupallista laa-  
tua olevan Cremophor EL:n 50:50-seokseen tilavuus/tila-  
vuus. Kuten taulukossa 4 osoitetaan, näytteet 23 - 28 se-  
koitettiin HCl:n kanssa, näyte 29 sekoitettiin etikkahapon  
20 kanssa, ja näyte 30 sekoitettiin typpihapon kanssa. Näyte  
31 oli kontrollinäyte, joka ei sisältänyt lisättyä happoa.  
Näyte 32, joka sisälsi etikkahappoa, ja kontrollinäyte 33,  
joka ei sisältänyt lisättyä happoa, valmistettiin myös  
käsitlemättömästä Cremophor EL:stä. Näytteet erotettiin  
25 3-ml eriksi ja lisättiin 5-cm<sup>3</sup> piilasipuloihin tyyppi I ja  
suljettiin Daikyo nro 713 fluoreesiinipäällysteisillä kor-  
keilla. Pulloja varastoitiin 56 päivää 50 °C:ssa, ja pak-  
litakselin (Taxol) konsentraatio analysoitiin HPLC:llä.  
HPLC-parametrit olivat seuraavat:

30	Kolonni	Jones Cyano RP 5 $\mu$ , 25 cm x 4,6 mm sisähalkaisija
	Detektorin aallonpituus	227 nm
	Liikkuva faasi	35 % asetonitriili:65 % 20 mM asetaattipuskuri (pH 4)
35	Virtausnopeus	1,5 ml/min

Laimennusaine	Liikkuva faasi
Mäytekonsentraatio	~0,05 mg/ml
Injektiotilavuus	20 µl
Retentioaika	paklitakseli ~10,5 min

- 5 Taulukon 4 tiedot osoittavat, että hapon stabiloiva vaikutus kasvoi happomäärien kasvaessa. Nämä tulokset ovat johdonmukaiset lähtökohdan kanssa, että Taxolin hajoaminen johtuu karboksylaattianionien eikä hapon läsnäolosta. Edelleen tiedot osoittavat, että mineraalihapot kuten HCl
- 10 ja HNO<sub>3</sub> ovat parempia stabilointiaineita, yli 97 %:n Taxolista ollessa jäljellä 56 päivän kuluttua kun happoa lisätään tasoilla aikaansaamaan  $5,6 \times 10^{-6}$  -  $8,4 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml. Mineraalihapoilla oli parempi stabiloiva vaikutus kuin etikkahapolla myös kun etikkahappoa lisättiin korkeampi taso  $70 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml. Nämä tulokset johtuvat mineraalihappojen happovahvuudesta verrattuna orgaanisiin happoihin karboksylaattianionien neutraloimisessa. Lisäksi etikkahappo karboksylaattianionien lähteenä voi myötävaikuttaa siihen, että jonkin verran paklitakselia hajoaa.
- 20 Näytteissä 26 ja 30 jäljellä olevan paklitakselin määrä yli 100 % johtuu mittausten analyttisistä vaihteluista.

Taulukko 4

5	Taxol-injektio Näyte nro	Lisätty happo (Lisätty g H <sup>+</sup> /ml)	Alku-pH	56 päivää 50 °C:ssa varastoinnin jälkeen	
				% paklitakselia jäljellä	pH <sup>c</sup>
	Näyte 23 <sup>a</sup>	HCl (3,5 x 10 <sup>-6</sup> )	5,1	62,8	4,5
	Näyte 24 <sup>a</sup>	HCl (5,6 x 10 <sup>-6</sup> )	3,9	98,1	3,8
	Näyte 25 <sup>a</sup>	HCl (6,3 x 10 <sup>-6</sup> )	3,8	97,9	3,8
	Näyte 26 <sup>a</sup>	HCl (7,0 x 10 <sup>-6</sup> )	3,8	100,9	3,6
10	Näyte 27 <sup>a</sup>	HCl (7,7 x 10 <sup>-6</sup> )	3,6	99,3	3,6
	Näyte 28 <sup>a</sup>	HCl (8,4 x 10 <sup>-6</sup> )	3,6	99,1	3,6
	Näyte 29 <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub> COOH (7,0 x 10 <sup>-6</sup> )	4,4	69,5	4,5
	Näyte 30 <sup>a</sup>	HNO <sub>3</sub> (7,0 x 10 <sup>-6</sup> )	3,7	100,4	3,8
	Näyte 31 <sup>a</sup>	Kontrolli (ei lisätty happoa)	5,5	49,0	5,0
15	Näyte 32 <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub> COOH (70 x 10 <sup>-6</sup> )	3,7	87,8	3,7
	Näyte 33 <sup>b</sup>	Kontrolli (ei lisätty happoa)	6,3	22,6	5,5

<sup>a</sup>Näissä liuoksissa käytettiin käsittelemätöntä Cremophor EL:ää, BASF erä no. 98-2384.

20

<sup>b</sup>Näissä liuoksissa käytettiin käsittelemätöntä Cremophor EL:ää, BASF erä no. 14-1213.

<sup>c</sup>1:10 injektiovedellä laimentamisen jälkeen.

25

Näytteet 34A, 34B, 35A, 35B, 36A ja 36B, jotka esitetään taulukossa 5, valmistettiin eri Cremophor-eriä

käyttämällä mineraalihappojen stabiloivan vaikutuksen johdonmukaisuuden osoittamiseksi. Kukin näyte valmistettiin sisältämään 6 mg/ml paklitakselia vedettömän etanolin ja käsittelemättömän Cremophor EL:n 50:50-seoksessa. Näytteet 5 34A, 35A ja 36A valmistettiin näytteiden 23 - 28 tavoin, ja ne sisälsivät HCl:ää määrän, joka aikaansaa  $7,0 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml. Kontrollinäytteet 34B, 35B ja 36B eivät sisältäneet lisättyä happoa. Näytteitä säilytettiin sulje-  
10 tuissa pulloissa 56 päivän ajan 50 °C:ssa. Jäljellä oleva paklitakselimäärä määritettiin HPLC:llä taulukossa 5 esitetyllä tavalla.

Taulukko 5

Erä nro - käsittelemätön	Lisätty happo	Alku-pH	56 päivää 50 °C:ssa varastoinnin jälkeen	
			% paklitakselia jäljellä	pH <sup>a</sup>
Näyte 34A	HCl	4,0	98,4	3,9
Näyte 34B	Kontrolli <sup>b</sup>	6,1	25,0	5,4
Näyte 35A	HCL	3,9	97,8	4,4
Näyte	Kontrolli <sup>b</sup>	6,3	22,6	5,5
Näyte 36A	HCl	3,8	100,9	3,6
Näyte 36B	Kontrolli	5,5	49,0	5,5

<sup>a</sup>1:10 injektiovedellä laimentamisen jälkeen.

<sup>b</sup>Kontrolliliuoksiin ei lisätty happoa.

Taulukon 5 tiedot osoittavat mineraalihappojen johdonmukaisen stabiloivan vaikutuksen, jolloin yli 97 % paklitakselia on jäljellä 56 päivän kuluttua verrattuna kontrollinäytteissä jäljellä olevaan alle 50 %:iin.

Esimerkkien 2 ja 3 tiedot osoittavat alumiinioksidin kanssa kontaktiin saattamalla tai hapolla käsittelemällä liuottimen karboksylaattipitoisuuden alentamiseksi suoritetun Cremophor EL:n käsittelyn stabiloivan vaikutuksen. Ammattimiehet ymmärtävät, että menetelmää karboksy-

laattianionitason alentamiseksi voidaan käyttää muilla liuottimilla ja liuotusaineilla. Keksinnön edullisessa suoritusmuodossa kuvataan Taxol, jolla on osoitettu olevan parempi varastoinninkestävyys happojen stabiloivasta vaikutuksesta ja karboksylaattianionipitoisuuden alentamisesta johtuen. Keksinnön muissa suoritusmuodoissa voidaan käyttää muita bioaktiivisia aineita, jotka ovat karboksylaattianionin aiheuttamalle hajoamiselle herkkiä.

**Patenttivaatimukset**

1. Liuotin, joka voi dispergoida tai liuottaa farmaseuttisen yhdisteen, joka on valittu paklitakselista, 5 kamptotesiinista tai näiden johdannaisista, joka liuotin sisältää alkyleenioksidin kondensaatiotuotetta, t u n n e t t u siitä, että liuottimen karboksylaattianionipitoisuus on riittävän alhainen farmaseuttisen aineen hajoamisen oleellisesti estämiseksi.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että liuottimen karboksylaattianionipitoisuus on enintään  $0,6 \times 10^{-6}$  grammaekvivalenttia karboksylaattianionia/ml.
- 15 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että kondensaatiotuote on alkyleenioksidin ja lipidin kondensaatiotuotetta.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että kondensaatiotuote on polyoksietyloitua risiiniöljyä.
- 20 5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että liuotin on polyetoksyloitua 12-hydroksisteariinihappoa.
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että polyoksietyloitu lipidikondensaatiotuote on tehty risiiniöljystä ja 20 - 40 moolista etyleenioksidia/mol risiiniöljyä.
- 25 7. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että liuotin lisäksi sisältää alkoholia, erityisesti alkoholia, joka on valittu etanolista tai polyetyleeniglykolista.
- 30 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että se on etyylialkoholin ja polyoksietyloidun risiiniöljyn seos suhteessa noin 50:50 tilavuuden mukaan.

9. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tehokkaan määrän happoa ylläpitämään karboksylaattianionipitoisuuden tasolla enintään noin  $0,6 \times 10^{-6}$  grammaekvivalenttia karboksylaattianionia/ml liuotinta.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että happo on mineraalihappo.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen liuotin, t u n n e t t u siitä, että happo on valittu ryhmästä, joka käsittää HCl:ää, HBr:ää, HI:tä, HF:ää, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:ää, HNO<sub>3</sub>:a tai etikkahappoa.

12. Menetelmä stabiloidun koostumuksen, joka käsittää vähintään yhtä farmaseuttista ainetta, joka on paklitakselia, teniposidia, kamptotesiinia tai niiden johdannaisia, valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se valmistetaan jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaista liuotinta ja käsitellään liuotin karboksylaattianionipitoisuuden alentamiseksi, ja

dispergoidaan farmaseuttinen yhdiste mainittuun liuottimeen.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käsittelyvaiheessa liuotin saatetaan kontaktiin alumiinioksidin kanssa liuottimeen karboksylaattianionipitoisuuden alentamiseksi.

14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käsittelyvaiheessa lisätään happoa määrä aikaansaamaan ainakin  $5,6 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml liuotinta.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käsittelyvaiheessa lisätään happoa määrä aikaansaamaan noin  $5,6 \times 10^{-6}$  -  $8,4 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml liuotinta.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happo on mineraalihappo.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happo on HCl:ää, HBr:ää, HF:ää, HI:tä, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:ää, HNO<sub>3</sub>:a tai etikkahappoa.

18. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen stabi-  
5 loimiseksi, joka sisältää farmaseuttista ainetta, joka on paklitakselia, teniposidia, kamptotesiiniä tai niiden johdannaisia, ja liuotinta, joka sisältää etanolia ja liuotavan määrän ainakin yhtä liuotusainetta, t u n n e t t u siitä, että:

10 liuotinta käsitellään karboksylaattianionipitoisuuden alentamiseksi riittävän alhaiselle tasolle farmaseuttisen aineen hajoamisen oleellisesti estämiseksi.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotusaine on polyoksiety-  
15 loituja lipidejä, polyetoksyloitua 12-hydroksisteariinihappoa tai polyetyleeniglykolia.

20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotusaine on polyoksietyloitua risiiniöljyä.

20 21. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyoksietyloitu risiiniöljy on kondensaatiotuotetta risiiniöljystä ja noin 20 - 40 moolista etyleenioksidia/mol risiiniöljyä.

22. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,  
25 t u n n e t t u siitä, että käsittelyvaiheessa liuotin sekoitetaan hapon kanssa, jota on määrä aikaansaamaan  $5,6 \times 10^{-6} - 8,4 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml farmaseuttista koostumusta.

23. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä,  
30 t u n n e t t u siitä, että liuotin saatetaan käsittelyvaiheessa kontaktiin alumiinioksidin kanssa karboksylaattipitoisuuden alentamiseksi farmaseuttisen aineen hajoamisen estämiseksi.



**Patentkrav**

1. Lösningsmedel, som kan dispergera eller upplösa en farmaceutisk förening, som har valts från paklitaxel, 5 kamptotecin eller derivat av dessa, vilket lösningsmedel innehåller en kondensationsprodukt av alkylenoxid, kännetecknat av att lösningsmedlets karboxylatanjonshalt är tillräckligt låg för att väsentligen förhindra nedbrytning av den farmaceutiska föreningen.
- 10 2. Lösningsmedel enligt patentkrav 1, kännetecknat av att lösningsmedlets karboxylatanjonshalt är högst  $0,6 \times 10^{-6}$  gramekvivalenter karboxylatanjon/ml.
3. Lösningsmedel enligt patentkrav 1, kännetecknat av att kondensationsprodukten är en kondensationsprodukt av alkylenoxid och lipid.
- 15 4. Lösningsmedel enligt patentkrav 3, kännetecknat av att kondensationsprodukten är polyoxietylerad ricinolja.
5. Lösningsmedel enligt patentkrav 3, kännetecknat av att lösningsmedlet är polyetoxylerad 12-hydroxistearinsyra.
- 20 6. Lösningsmedel enligt patentkrav 4, kännetecknat av att den polyoxietylerade lipidkondensationsprodukten har framställts av ricinolja och 20 - 40 mol etylenoxid/mol ricinolja.
- 25 7. Lösningsmedel enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att lösningsmedlet dessutom omfattar alkohol, i synnerhet en alkohol som valts från etanol eller polyetylenglykol.
- 30 8. Lösningsmedel enligt patentkrav 7, kännetecknat av att det är en blandning av etylalkohol och polyoxietylerad ricinolja i ett förhållande på cirka 50:50 enligt volym.
- 35 9. Lösningsmedel enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att det innehåller en ef-

fektiv mängd syra för att upprätthålla en karboxylatanjonshalt på en nivå av högst cirka  $0,6 \times 10^{-6}$  gramekvivalenter karboxylatanjon/ml lösningsmedel.

5 10. Lösningsmedel enligt patentkrav 9, kännetecknat av att syran är en mineralsyra.

11. Lösningsmedel enligt patentkrav 10, kännetecknat av att syran har valts från en grupp som omfattar HCl, HBr, HI, HF, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> eller ättiksyra.

10 12. Förfarande för framställning av en stabiliserad komposition, som omfattar åtminstone en farmaceutisk förening, som är paklitaxel, teniposid, kamptotecin eller derivat av dessa, kännetecknat av att

ett lösningsmedel enligt något av de föregående patentkraven framställs och lösningsmedlet behandlas för  
15 att sänka karboxylatanjonshalten, och

den farmaceutiska föreningen dispergeras i nämnda lösningsmedel.

13. Förfarande enligt patentkrav 12, kännetecknat av att i behandlingssteget bringas lösningsmedlet i kontakt med aluminiumoxid för att sänka lösningsmedlets karboxylatanjonshalt.  
20

14. Förfarande enligt patentkrav 12, kännetecknat av att i behandlingssteget tillsätts syra i en mängd för att åstadkomma åtminstone  $5,6 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml lösningsmedel.  
25

15. Förfarande enligt patentkrav 14, kännetecknat av att i behandlingssteget tillsätts syra i en mängd för att åstadkomma cirka  $5,6 \times 10^{-6}$ - $8,4 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml lösningsmedel.

30 16. Förfarande enligt patentkrav 15, kännetecknat av att syran är en mineralsyra.

17. Förfarande enligt patentkrav 16, kännetecknat av att syran är HCl, HBr, HF, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> eller ättiksyra.

35 18. Förfarande för stabilisering av en farmaceu-

tisk komposition, vilken innehåller en farmaceutisk förening, som är paklitaxel, teniposid, kamptotecin eller derivat av dessa, och ett lösningsmedel, som innehåller etanol och en upplösningsbar mängd av åtminstone ett lösningsämne, kännetecknat av att:

lösningssmedlet behandlas för att sänka karboxylatanjonhalten till ett tillräckligt låg nivå för att väsentligen förhindra nedbrytning av den farmaceutiska föreningen.

10 19. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att lösningsämnet är polyoxietylerade lipider, polyetoxylerad 12-hydroxistearinsyra eller polyetylen glykol.

15 20. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att lösningsämnet är polyoxietylerad ricinolja.

20 21. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att den polyoxietylerade ricinoljan är en kondensationsprodukt av ricinolja och cirka 20 - 40 mol etylenoxid/mol ricinolja.

22. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att i behandlingssteget blandas lösningsmedlet med syra, som finns i en mängd för att åstadkomma  $5,6 \times 10^{-6} - 8,4 \times 10^{-6}$  g H<sup>+</sup>/ml farmaceutisk komposition.

25 23. Förfarande enligt patentkrav 19, kännetecknat av att lösningsmedlet bringas i behandlingssteget i kontakt med aluminiumoxid för att sänka karboxylathalten för att förhindra nedbrytning av den farmaceutiska föreningen.