

## **Dioxin: Toxische Additive in über 80 Medikamenten entdeckt**

während einer Pharmarecherche habe ich in über 80 Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln die Additive:

Natriumdodecylsulfat = Sodium Laureth Sulfat = Dioxin, Povidon Kxx = ein Polyvenylchlorid, E171 und E172 gefunden und hoffe, Ihnen deren Toxizität nicht erklären zu müssen.

Alle darauf angesprochenen Apotheker hüllen sich in Schweigen, als ob sie es schon lange wüßten. Ich solle mich an die jeweiligen Hersteller und den Verbraucherschutz wenden...! Werde ich.

Vorher habe ich schon mal einen entsprechenden Kommentar veröffentlicht. Nicht, dass ich versehentlich hopps gehe und die desinformierten Patienten weiter ihre tägliche Dosis an exitus in spe konsumieren...

Dies ist ein Link, der die Zusammensetzung willkürlicher 'Restverunreinigungen' klar definiert: (<http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?IA=WO2003053418&DISPLAY=DESC>)  
Siehe am Ende dieses Artikels >

Der Zynismus des Verfassers beweist, dass wir uns bereits in einer extrem inhumanen Phase der Globalisierung befinden... Jetzt heißt es, mit massivem Konsumboykott gegenzusteuern, bevor wir alle überrollt werden.

Bitte helfen Sie mir dabei, alle Ärzte zu informieren. Im Alleingang schaffe ich das kaum...

Mit freundlichen Grüßen

Daniela Rogat

Postscriptum: Weitere Recherchen ergaben zwischenzeitlich, dass in vielen weiteren Medikamenten und NEM diverse Acryle und sogar Fumarate (Nanos, die den Zellstoffwechsel verändern), Siliciumdioxid-Nanos, undeklarierte Mengen an Titan-, Aluminium-, Fe-oxiden respektive Dioxiden Verwendung finden.

ProLife A-Z Depot von PLUS schießt den Vogel ab (bitte wörtlich nehmen): es enthält Skull-signierte Toxine wie Mangan-II-Sulphat, Cu-II-Sulfat pentahydrat (Cu-Vitriol), Na-Selenit und viele andere Sauereien.

Wer diesen Mix länger als zwei Wochen überlebt, ist befähigt, das WC B(r)ush-Survival-Camp zu leiten...

Bisher hat weder Attac noch einer der angemailten ~ 15 Ärzte reagiert. Das läßt nur den logischen Schluß zu, dass Chemie-Pharmaindustrie als Hersteller mit Apothekern und Ärzten als Mortal-Drug-Dealer kollaborieren, um durch Intoxikation des "Volkes" eine neue Herrenrasse zu züchten.

Dadurch bekämen auch die massiven Investitionen in die Genforschung einen Sinn. Und es erklärte auch, warum der "Deutsche Intellekt" angesichts der Entdemokratisierung so brav stillgehalten hat...

Meine chemischen Recherchen ergaben, dass es keine Neutralreiniger, nicht einmal Kernseife, mehr auf unserem Markt gibt. Duschgels und Badezusätze sind mit so hochdosierten Natrium-Laureth- Sulphat und artverwandten Konzentrationen angereichert, dass sie eine ätzende Wirkung (< 25 %) erzielen. Dazu kommen toxische Additive wie Disodium EDTA...

Früher konnte man bei Überempfindlichkeit auf Babypflege Produkte ausweichen, die sind inzwischen aber genau so brutal. Das selbe gilt für Dr. Houschka et alii. Ende mit Bio.

Mit freundlichen Grüßen  
Daniela Rogat

Kommentar Max:

Die Pharma-Medizin ist weniger als 70 Jahre alt und wurde von Rockefeller ins Leben gerufen. Diese Industrie finanziert die so genannte Wissenschaft und forciert ihre Lehren in den Bildungstempeln durch welche heute alle Mediziner müssen, wenn sie promovieren und sich an dem Geschäft der legalen Bevölkerungsreduzierung der beteiligen wollen.

Die bis dahin übliche Naturheilkunde, welche sich in allen Völkern über Millionen von Jahren entwickelt hat, wird in den Exotenbereich abgedrängt und die Bevölkerung erkennt nicht die Zusammenhänge zu den permanent steigenden Zivilisationskrankheiten die durch den modernen Lebensstil und die falsche Ernährung entstehen.

Naturbelassene Produkte gibt es zur genüge auf dem Markt. Es ist für deren Erhalt nur wichtig, dass man konsequent alle denaturierten und haltbar gemachten Produkte konsequent boykottiert.  
Das gilt für alle Produkte die im Supermarkt angeboten werden!

Quelle: MaxNews [MaxNews@Mailstar.net]

From: Gerd Matthes [mailto:chipinfo@t-online.de]  
Sent: Thursday, 17 April, 2008 03:36

# **(WO/2003/053418) ULTRAPURE ORAL FLUDARA FORMULATION WITH A FAST RELEASING ACTIVE SUBSTANCE**

## **OCR Text**

### **WO 2003/053418 20030703**

Orale Fludara reinst Formulierung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffes Die vorliegende Erfindung betrifft eine schnelfreisetzende Tabletten-Formulierung mit >99,19 % reinem Fludara (reinst Fludara) als Wirkstoff in definierter Zusammensetzung der Restverunreinigungen.

Tabletten-Formulierungen mit Fludara in einer Reinheit von < 98 % sind bereits bekannt In den nachfolgenden Arbeiten werden u. a. verschiedene Formulierungen und Dosierungen aufgeführt (7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, Editors, 1979 ; Liebennan et al., Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, 1981 ; Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition, 1976).

In der US 3,903, 297 wird exemplarisch eine Tabletten-Formulierungen aus Wirkstoff mit Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid und Magnesiumstearat beschrieben (Beispiel 2). Daß eine Formulierung auch Croscarmellose-Na enthalten kann, ist ebenfalls exemplarisch beschrieben (Beispiel 5). In der WO 00/71134 werden allgemein Tabletten-Formulierungen aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid, Croscarmellose-Na und Magnesiumstearat beschrieben.

Ferner kann eine solche Zusammensetzung eine chemotherapeutische Substanz enthalten.

Aus der WO 97/40846 sind Tablettenüberzüge bekannt, die Hydroxypropylmethyl- cellulose, Titandioxid und Pigmente, wie z. B. Eisenoxidpigmente enthalten.

Aus der WO 00/50423 sind Tabletten-Formulierungen aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, Croscarmellose-Na, etc. bekannt, die sich schnell lösen.

In der 6,197, 785, EP 1065206, EP 819430, EP 1065204 und EP 985666 werden verwendbare Tabletten-Formulierungen für die orale Applikation beschrieben, die aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Croscarmellose-Na, Talcum, etc. bestehen. Als Wirkstoff kann u. a. Fludara enthalten sein.

Fludara-Formulierungen, die den Wirkstoff in einer Reinheit von >99,5 % aufweisen und eine Definierte Zusammensetzung der Verunreinigungen des Wirkstoffes in der Formulierung offenbaren, sind bisher nicht bekannt.

Aus der WO 99/29710 ist der Wirkstoff Fludara mit einer Reinheit von >99,19 % bekannt. Aber auch in diesem Stand der Technik wird keine definierte Zusammensetzung des reinen, in einer Formulierung enthaltenen Fludara gegeben.

Es wäre deshalb auch wünschenswert, eine stabile. Tabletten-Formulierung zu haben, die Fludara in hoher Reinheit mit definierter Konzentration an Rest-Verunreinigungen aufweist, die schnellauflösend ist und damit den Wirkstoff schnell abgibt.

Es wurde nun gefunden, daß mit einer Tabletten-Formulierung, in der der Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,19 % in nicht-mikronisierter, aber gesiebter Form, mit definierter Konzentration an Rest-Verunreinigung vorliegt, die Nachteile der bekannten Tabletten überwindet.

Die Tablettenformulierung umfaßt den Wirkstoff in einer Menge von 5 bis 100 mg, vorzugsweise von 8 bis 75 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg, ausgewählt in einer Menge von 10 bis 20 mg.

Die bevorzugten Formulierungsstoffe sind Lactose, kolloidales Siliciumdioxid mikrokristalline Cellulose (Avicel), Croscarmellose-Natrium (Natriumcarboxymethyl- cellulose) und Magnesium-Stearat.

Es sind aber auch andere, dem Fachmann allgemein bekannte Formulierungsstoffe denkbar.

Die Formulierungsstoffe in der Tablette umfassen eine Gesamt-Menge von 100 bis 250 mg, vorzugsweise eine Gesamt-Menge von 120 bis 200 mg, besonders bevorzugt eine Gesamt-Menge von 130 bis 180 mg.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine schnellfreisetzende Tabletten- Formulierung, umfassend 1 bis 100 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit Lactose Monohydrat, kolloidalem Siliciumdioxid, mikrokristalliner Cellulose (Avicel), Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose), und Magnesiumstearat, dadurch gekennzeichnet, daß die Verunreinigungen im Fludara einen Prozentsatz wie folgt nicht überschreiten : 0,02 % 2-Fluor-9- (β-D-arabino-furanosyl)-9H-purin-6-amin, 0,12 % 6-Amino-9 (5-O-phosphono-β-D-arabino-furanosyl)-9H-purin-2-ol, 0,02 % 2-Fluor-9H-purin-6-amin, 0,02 % 6-Amino-9H-purin-2-ol, 0,05 % 2-Fluor-9- (5-O-phosphono- β-D-ribofuranosyl)-9H-purin-6-amin, 0,1 % 9- (3, 5-0-diphosphono- β-D-arabi-nofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin, 0,1 % 9- (2, 5-0-diphosphono- β-D-arabinofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin, 0,02% 2-Fluor-9- (5-0-phosphono- β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin, 0,06 % 2-Ethoxy-9- (5-O-phosphono- β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin, 0,02% 2- (6-Amino-9H-purin-2-yl)-9- (5-0- phosphono-β-D-ara-binofuranosyl)- 9H-purin-6-amin und O, 0'-Bis [2- (6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-5-deoxy- a-D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat, 0,1 % 9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono-β-D-ara-binofuranosyl)-2-fluor-9H- purin-6-amin und 0,1 % 9- (2, 5-Anhydro- β-D-arabino-furanosyl)-2-fluor-9H-purin-6-amin.

Bevorzugt ist eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung, die 1 bis 70,00 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit 50 bis 100 mg Lactose Monohydrat, 0,1 bis 5 mg kolloidales Siliciumdioxid, 40 bis 100 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel), 1 bis 10 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und 0,5 bis 10 mg Magnesiumstearat umfaßt.

Besonders bevorzugt sind solche schnellfreisetzenden Tabletten-Formulierungen, die 1 bis 50,00 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit 60 bis 90 mg Lactose Monohydrat, 0,5 bis 1 mg kolloidales Siliciumdioxid, 50 bis 90 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel), 1,5 bis 5 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und 1 bis 3 mg Magnesiumstearat umfassen.

Ausgewählt ist eine solche schnellfreisetzenden Tabletten-Formulierungen, die 10 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit 74,75 mg Lactose Monohydrat, 0,75 mg kolloidales Siliciumdioxid, 60,00 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel), 3,00 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und 1,5-2,00 mg Magnesiumstearat umfassen.

Bevorzugt sind auch solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,37 % umfassen.

Noch bevorzugter sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,57 % umfassen.

Besonders bevorzugt sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,80 % umfassen.

Insbesondere bevorzugt sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,85 % umfassen.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen werden gemäß allgemein bekannter Methoden zu Preßmassen verarbeitet, die anschließend zu Tablettenkernen verpreßt werden.

Diese Tablettenkerne können mit allgemein bekannten Methoden mit Überzügen versehen werden. Es können im Prinzip alle dem Fachmann bekannten Überzüge verwendet werden. Ein bevorzugter Überzug umfaßt z. B. die folgenden Bestandteile 1 bis 5 mg, vorzugsweise 1 bis 3 mg, besonders bevorzugt 2,250 mg Hydroxypropylmethylcellulose, 0,1 bis 1 mg, vorzugsweise 0,1 bis 0,8 mg, besonders bevorzugt 0,450 mg Talkum, 0,1 bis 5 mg, vorzugsweise 0,1 bis 2 mg, besonders bevorzugt 1,187 mg Titandioxid,, 0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mg, besonders bevorzugt 0,036 mg gelbes Eisenoxidpigment und 0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mg, besonders bevorzugt 0,036 mg rotes Eisenoxidpigment.

Diese Überzüge sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Tabletten-Formulierung können zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung umfaßt somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Fludara reinst Tabletten-Formulierungen sowie einen Vergleich der herkömmlichen Zusammensetzung des <98 %-igen reinen Fludara mit dem >99,19 % reinem Fludara.

Beispiel 1 Herstellung einer Tabletten-Formulierung Für die Herstellung einer erfindungsgemäßen Tabletten-Formulierung wird der Wirkstoff Fludara (Fludarabinphosphat) zunächst gesiebt und anschließend mit Lactose Monohydrat, mikrokristalliner Cellulose (Avicel) und kolloidalem Siliciumdioxid zu einer etwa 30 %-igen Trockenmischung verarbeitet. Das Gemisch wird anschließend ebenfalls gesiebt. Die Qualität bzw. Partikelgröße wird mittels Siebanalyse geprüft.

Anschließend werden Crosscarmellose Natrium (Natriumcarboxymethylcellulose) und Magnesiumstearat in weiteren Mischsequenzen sukzessive zur Trockenmischung zugegeben.

Die Preßmasse wird zu Tablettenkernen verpreßt.

Eine so hergestellte Tabletten-Formulierung umfaßt zum Beispiel die folgenden Einzelbestandteile Fludara >99,19 % reinst 10,00 mg Lactose Monohydrat 74,75 mg kolloidales Siliciumdioxid 0,75 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel) 60,00 mg Crosscarmellose-Na 3,00 mg (Natriumcarboxymethylcellulose) Magnesiumstearat 1,5-2,00 mg Anschließend werden die Tablettenkerne mit einer wässrigen Filmsuspension lackiert.

Ein solcher Filmüberzug umfaßt zum Beispiel die folgenden Bestandteile : Hydroxypropylmethylcellulose 2,250 mg Talkum 0,450 mg Titandioxid 1,187 mg Eisenoxidpigment, gelb 0,036 mg Eisenoxidpigment, rot 0,036 mg Das Gesamtgewicht der Tablette beträgt 154 mg.

Die so hergestellten Filmtabletten können anschließend weiter verarbeitet werden. So können die Filmtabletten z. B. in Alu-Blister verpackt werden, wodurch die Stabilität der Formulierung gewährleistet wird.

Beispiel 2 Vergleich einer herkömmlichen Zusammensetzung des <98 %-igen (97,67%) reinen Fludara mit dem >99,19 %, bzw. >99,57 % reinen Fludara und dem über einen Ionenaustauscher gereinigtem 99,19 %-igen Fludara.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Verbin-Strukturformel Chemischer Verunreinigungsanteil [%] dungs Name nach Nr. IUPAC <98% tonenau Batch Batch Batch reines s-1 2 3 Fludara tausche r-säule 1 2-Fluor-9- (β- 0, 14 0, 01 0, 02 0, 01 0, 01 NH<sub>2</sub> D-arabino- furanosyl)-9H- N N purin-6-amin I F N HA in-r H 0 OU 2 6-Amino-9 (5- 1, 38 0, 33 0, 11 0, 09 0, 12 NH<sub>2</sub> 0-phosphono- β-D-arabino- N furanosyl)-9H-purin-2-ol HA N (HO), OPO-, \LEZ H Hi OH H \*reinst Fludara Verbin-Strukturformel Chemischer Verunreinigungsanteil [%] dungs Name nach Nr. IUPAC <98% Ionen-Batch Batch Batch reines austau-1 \* 2 \* 3 \* Fludara scher- säule 3 NH<sub>2</sub> 2-Fluor-9H-0, 03 0, 05 0, 02 0, 02 0, 02 purin-6-amin N N I N H 4 NH<sub>2</sub> 6-Amino-9H-0, 25 0, 02 < 0, 02 0, 02 < 0, 02 purin-2-ol NON H HO N H 5 NH<sub>2</sub> 2-Fluor-9- (5- 0, 02 0, 02 0, 04 0, 03 0, 05 0-phospho- N no-β-D-ri- bofuranosyl) F β N/< N a m i n F''N N-9H-purin-6- amin (HO) zOPO Zu H H OH OH OH OH OH \* reinst Fludara Verbin-Strukturformel Chemischer Verunreinigungsanteil [%] dungs Name nach Nr. IUPAC <98% Ionen-Batch Batch Batch reines austau-1 2 3 Fludara scher- säule 6 NH<sub>2</sub> 9- (3, 5-0- 0, 06 0, 06 0, 1 0, 09 0, 08 diphosphono N N-β-D-arabi- § I \ly nofuranosyl) -2-fluoro-9H- F N purin-6-amin (HO) 20po 0 H H H H (HO) H 7 NH<sub>2</sub> 9- (2, 5-0- 0, 03 0, 02 0, 1 0, 09 0, 08 diphosphono N-N β-D-ara- ! binofuranosyl)-2-fluoro- F N N 9H-purin-6- amin (HO) zOPO OZON OH H H I OH H \* reinst Fludara Verbin-Strukturformel Chemischer Verunreinigungsanteil [%] dungs Name nach Nr. IUPAC <98% Ionen-Batch Batch Batch reines austau-1 \* 2 \* 3 \* Fludara scher- säule 8 2-Fluor-9- (5- 0, 02 0, 01 < 0, 02 < 0, 02 < 0, 02 O-phospho- (HO) 2am H no-β-D-arabinofuran H osyl)-9H- purin-6-amin H N \ 9 NH<sub>2</sub> 2-Ethoxy-9-0, 26 0, 02 0, 06 0, 01 0, 01 (5-O-phos- phono-β-D- arabinofuran /o » NwN osyl)-9H- purin-6-amin (HO) 20PO U d H 0 Hui H H H \* reinst Fludara Verbin-Strukturformel Chemischer Verunreinigungsanteil [%] dungs Name nach Nr. IUPAC <98% Ionen-Batch Batch Batch reines austau-1 \* 2 \* 3 \* Fludara scher- säule NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> 2- (6-Amino- 10 9H-purin-2- N N yl)-9- (5-0-phosphono- β-D-ara- (HO) ZOPO binofuranosyl 2 1)-9H-purin- Ni 3 S 6-amin H H H und 0, 05 0, 14 0, 02 0, 02 0, 02 und 11 O, 0'-Bis [2- (6-amino-2- fluor-9H- 0 0 F N> purin-9-yl)-5- Y deoxy-a-D- I I H H O F NY N !-H H arabinofuran NH, NH, + JR OS 5 yl] OU H phosphat, Ammonium salz 12 NH<sub>2</sub> 9-(2-Chlor-2-0, 05 0, 01 0, 06 0, 03 0, 1 doxy-5- N phosphono- β-D-ara- F N N binofuranosyl 1)-2-fluor-9H- (HO) ZOPO purin-6-amin H Cl H H OH H H H \* reinst Fludara Verbin-Strukturformel Chemischer Verunreinigungsanteil [%] dungs Name nach Nr. IUPAC <98% Ionenaus-Batch Batch Batch 3 reines tauscher-1 \* 2 \* \* Fludara säule 13 9- (2, 5- 0, 04 0, 12 0, 06 0, 03 0, 1 NH<sub>2</sub> Anhydro-β- D-arabino- Nt N furanosyl)-2- fluor-9H- purin-6-amin FUN N o JH % Verunreinigung-Gesamt : 2, 33 0, 81 < 0, 63 < 0, 43 < 0, 63 % Reinheit 97, 67 99, 19 >99, 37 >99, 57 >99, 37 \* reinst Fludara Die Ergebnisse zeigen, daß eine Formulierung aus käuflichem Fludara (maximal 97,67 %-iges Fludara) oder eine Formulierung mit über einen Ionenaustauscher gereinigtem Fludara (maximal 99,19 %-iges Fludara) deutlich mehr verunreinigende Nebenprodukte aufweisen, als das in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthaltene reinst Fludara (> 99,37 %-iges bis > 99,57 %-iges Fludara).

Mit herkömmlichen Reinigungsverfahren, wie der sehr potenten Ionenaustauschchromato- graphie läßt sich nur ein recht mäßiger Reinheitsgrad erzielen.

Die erfindungsgemäßen Fludara-Formulierungen enthalten das über das Natriumsalz freigesetzte reinst Fludara, was bereits in der WO 99/29710 beschrieben wird. Ein noch höherer Reinheitsgrad des Fludara kann über das Kaliumsalz (99,8 %) oder über das Lithiumsalz (99,85 %) hergestellt werden.