

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10411 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/127
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02615
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. August 2000 (04.08.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 38 331.6 6. August 1999 (06.08.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RESZKA, Regina [DE/DE]; Goethestrasse 23, 16341 Schwanebeck (DE).
SCHLÜTER, Roland [DE/DE]; Leckgadumstrasse 9,
59494 Soest (DE).
- (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: IMPLANTABLE ACTIVE INGREDIENT DEPOT

(54) Bezeichnung: IMPLANTIERBARES WIRKSTOFFDEPOT

(57) Abstract: This invention relates to an implantable active ingredient depot for therapeutically active substances. The fields of application are in medicine and the pharmaceutical industry. The aim of the invention is the application of gel-like cubic mesophases of the monooleine-water system as an implantable active ingredient depot for the treatment of tumors during oncological therapy and in gene therapy. A rational membrane design has been developed to control the release of the active ingredient over time and to control the amount released. The implantable active ingredient according to the invention consists of a lipid matrix which is capable of forming cubic phases in which modifier-molecules have been integrated and contains pharmaceutically active substances. Monooleine is the preferred lipid matrix.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein implantierbares Wirkstoffdepot für therapeutisch wirksame Substanzen. Anwendungsgebiete sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Ziel der Erfindung ist der Einsatz von gelartigen kubischen Mesophasen des Systems Monoolein-Wasser als implantierbares Wirkstoffdepot zur Behandlung von Tumoren in der Krebstherapie und in der Gentherapie. Es soll ein rationales Membrandesign entwickelt werden, um die Freigabe der Wirkstoffe hinsichtlich des Zeitraums and der Menge steuern zu können. Das erfindungsgemäße implantierbare Wirkstoffdepot besteht aus einer Lipidmatrix, die in der Lage ist, kubische Phasen zu bilden, in welche Modifier-Moleküle eingebaut sind und die pharmazeutisch wirksame Substanzen enthält. Eine bevorzugte Lipidmatrix ist Monoolein.



WO 01/10411 A2

Implantierbares Wirkstoffdepot

Die Erfindung betrifft ein implantierbares Wirkstoffdepot für therapeutisch wirksame Substanzen. Anwendungsgebiete sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Ein Ziel der pharmazeutischen Forschung besteht darin, die Wirkstoffzufuhr an den Patienten möglichst kontinuierlich zu gestalten. So ist es eine große Erleichterung für Diabeteskranke, anstelle der mehrmals am Tage durchzuführenden Injektionen Depotinsulin als Therapeutikum zur Verfügung zu haben. Neuerdings werden auch Depot-Zytostatika (Polymer-gebunden) als intratumorale Freisetzungssysteme eingesetzt. (Walter et al. Neurosurgery 37 (6) 1995 (Review) „Intratumorale Chemotherapie“).

In EP 126 751 werden Präparationen beschrieben, die eine Mischung eines biologisch wirksamen Materials und einer oder mehrerer amphiphiler Substanzen enthält, wobei diese Substanzen zusammen mit Flüssigkeiten zur Bildung einer flüssigen kristallinen Phase befähigt sein müssen. Die wichtigste amphiphile Substanz ist Monoolein, wobei die thermotropen und lyotropen Mesophasen mit Wasser im Vordergrund stehen. Das Ziel der Präparationen besteht darin, die langsame und gleichmäßige Freisetzung des biologisch wirksamen Materials (z. B. Benzylpenicillin, Insulin) am Wirkungsort zu erreichen und sie vor störenden Wechselwirkungen mit dem Organismus zu schützen.

Die in EP 126 751 angegebenen Präparationen sind für eine systemische Anwendung entwickelt worden. Das geht auch aus späteren Veröffentlichungen der Autoren hervor, wobei die Zielrichtung darin bestand, die Größe der kubischen Phase auf eine für die systemische Anwendung geeignete Größe ($< 10 \mu\text{m}$) zu verringern (S. Engström, Lipid Technology, Vol. 2, No. 2, April 1990, S. 42-45).

Des Weiteren sind die Präparationen nur für eine antibiotische Anwendung entwickelt worden.

Ziel der Erfindung ist der Einsatz der gelartigen kubischen Mesophasen des Systems Monoolein-Wasser als implantierbares Wirkstoffdepot zur Behandlung von Tumoren in der Krebstherapie und in der Gentherapie. Es soll ein rationales Membrandesign entwickelt werden, um die Freigabe der Wirkstoffe hinsichtlich des Zeitraums und der Menge steuern zu können.

Dieses Ziel wird mit den in den Ansprüchen angegebenen Maßnahmen erreicht.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Erfindung besteht darin, daß das Wirkstoffdepot vollständig biologisch abbaubar ist. Es kann auf offen liegende Gewebe aufgebracht werden (z. B. nach Operationen) und haftet überraschenderweise sehr gut an Schleimhäuten. Damit ist eine effektive lokoregionale Behandlung von Tumoren und die Beseitigung restenotischer Bereiche möglich.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Freigabe der pharmazeutisch wirksamen Substanzen je nach Wahl des Modifiers hinsichtlich des Zeitraums und der Menge gesteuert werden kann.

Bei Verwendung von polyethylenglykol-modifizierten Lipiden als Bestandteil des Wirkstoffdepots kann im Gegensatz zu den unmodifizierten Lipiden eine entscheidende Verlängerung der Abgabe des Wirkstoffs erreicht werden. In Abhängigkeit von der Länge der Polyethylenkette kann eine Feinsteuerung der Freigabe erfolgen. Beispielsweise wird mit einer Länge der Polyethylenkette von 500 Einheiten eine Abgabe des Wirkstoffs über 4 Tage erreicht. Hat die Polyethylenkette eine Länge von 2000 Einheiten, dann verlängert sich Abgabe des Wirkstoffs auf über 7 Tage.

Hirntumore sind kaum durch eine systemische Chemotherapie behandelbar, da die meisten Substanzen nicht Bluthirnschrankengängig sind. Eine lokale nach chirurgische Entfernung der Tumormasse, in Form der Gele eingebrachten Mono- bzw. Polychemotherapie (Carboplatin. und Taxol) verbessert die Aussichten auf eine Lebenszeitverlängerung bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

Des weiteren läßt sich das erfindungsgemäße Wirkstoffdepot als Doppel-Release-System für Zytostatika zur direkten (lokalen) Chemotherapie verwenden.

Die Erfindung soll nachfolgend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1.1 Messung der Freisetzungsraten

Die Bestimmung von Menge und Geschwindigkeit, in der eine eingeschlossene Wirksubstanz aus einer Depotform freigesetzt wird, ist entscheidend für den späteren *in vitro*- und *in vivo*-Einsatz dieses Systems. Es muss versucht werden, eine optimale Form der Freisetzung zu entwickeln, die es gewährleistet, dass das Pharmakon über einen bestimmten Zeitraum in ausreichender Menge – abhängig von der Art des Pharmakons – als Therapeutikum im Körper zur Verfügung steht. Dabei muss die systemische Belastung so niedrig wie möglich gehalten werden, um negative Begleiterscheinungen für das gesunde Gewebe zu vermeiden.

Aus diesem Grund wurden Untersuchungen zur Freisetzungskinetik des slow-Release-Systems durchgeführt.

Die Messung der Freisetzungskinetik wurde an kubischen Lipidsystemen und daraus implantierbaren Wirkstoffdepots durchgeführt. Die kubischen Phasen existieren in Excesswasser und sind so relativ stabil gegenüber dem Kontakt mit Körperflüssigkeiten, wie etwa Blut oder Lymphflüssigkeit. Außerdem macht die hohe Viskosität sie recht leicht handhabbar und die Systeme weisen eine gute Haftung an Schleimhäuten und anderem biologischem Gewebe auf, z. B. Beschichtung von Netzen. Das System von dreidimensionalen Wasserkanälen im Inneren der kubischen Phasen führt dazu, dass eine wasserlösliche Substanz wie Carboplatin in den Wasserkanälen inkorporiert wird. Es ist so vor direktem Kontakt mit Körperflüssigkeiten und damit vor Angriffen durch Makrophagen oder Enzymen geschützt und kann so relativ langsam durch die Kanäle hindurch aus dem Depot hinausdiffundieren, wo es dann als wirksame Substanz vorliegt. Wichtige Voraussetzungen sind daher, dass das wasserlösliche Pharmakon möglichst wenig mit der Lipidmembran wechselwirkt und nicht in seiner Struktur – und somit seiner Wirksamkeit – durch chemische Reaktionen verändert wird. Entsprechende physikalisch-chemische Messungen belegen, dass diese Bedingungen von Carboplatin und den kubischen Lipidphasen aus Monoolein, bzw. Monoolein und MPEG-DSPE erfüllt werden (Abb. 1 und 2).

Zum anderen können lipidlösliche Wirkstoffe, wie z. B. Taxol, in die Lipidphase inkorporiert werden. Dadurch ist sowohl ein Ein- wie ein Mehrkomponenten-Freisetzungssystem möglich (Kombinationstherapie)

Nimmt man an, dass die Konzentration an Carboplatin im Inneren der kubischen Phase überall konstant ist, so hängt letztendlich die Diffusion aus der kubischen Phase von der Größe der Grenzfläche zwischen der Probe und dem umgebenden Medium ab und von dem Volumen der Phase an sich, die bei – angenommen – konstanter Oberfläche, die Menge an inkorporiertem Carboplatin festlegt. Oberfläche und Volumen der Probe sind also ausschlaggebende geometrische Faktoren, die die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. Für ein Modellsystem zur Messung der Release-Rate sind diese Parameter also schon möglichst konstant zu wählen. Aus diesem Grunde wurden Probenbehälter mit definiertem Volumen und definierter Grenzfläche verwendet.

Beispiel 1.1.1 Probenvorbereitung

27 mM Carboplatin (entspricht 10 mg / ml bidest. Wasser) wurden in bidestilliertem Wasser gelöst. Anschließend wurden 5 g Monoolein in ein Gefäß gegeben und im Wasserbad bei ca. 45 °C aufgeschmolzen. Zu der Schmelze wurden 40 Gew.% der CP-Lösung zugesetzt und mit einem Spatel untergerührt. Diese Prozedur wurde 3 mal wiederholt, so dass sich eine

homogene kubische Phase ausbilden konnte. Die verschlossenen Behälter wurden 24h auf 40° C temperiert, um eine schnellere Equilibrierung zu erreichen.

Die Systeme mit einem Anteil an MPEG-DSPE oder DMPA wurden analog präpariert – allerdings wurde hier zu der aufgeschmolzenen Monooleinmenge 5 mol% MPEG-DSPE bzw. DMPA zugegeben. Das pulverförmige Zusatzlipid wurde durch heftiges Schütteln im flüssigen MO in Lösung gebracht. Es wurden anschließend wieder 40 Gew.% CP-Lösung zugesetzt und die Probe homogenisiert, wie oben beschrieben.

Beispiel 1.1.2 Beschreibung des Modellsystems

In ein zylindrisches Probengefäß wurden 236 ± 3 mg kubische Phase eingefüllt. Das entspricht einem Carboplatinegehalt von $8,2 \pm 0,1$ mg pro Gefäß. Die gefüllten Probenbehälter wurden mit ihrer Öffnung in ein temperierbares Volumen von 4 ml bidestilliertem Wasser gehängt, wobei die Kontaktfläche zwischen der kubischen Phase und dem umgebenden Medium exakt $56,7 \text{ mm}^2$ für jedes Probengefäß betrug. Es wurden jeweils drei Messungen bei 25 und 37 °C unter Schütteln der Probe durchgeführt. In definierten Zeitabständen wurde eine kleine Menge des Überstandes (50 µl) abgenommen und mittels HPLC auf seinen Carboplatinegehalt hin untersucht.

Zur Carboplatinbestimmung wurde die sog. Umkehrphasen-HPLC verwendet. Als mobile Phase kam Acetonitril mit 0,015 %iger Phosphorsäure in einem Verhältnis von 89:11 (v/v) zum Einsatz. Die Trennung wurde über eine 25 cm lange MERCK LiChroCart 250-4 Säule (MERCK, Darmstadt) mit einer Partikelgröße von 5 µm erreicht und das Carboplatin mittels UV-Detektion bei 229 nm und einer Durchflussrate der mobilen Phase von 1 ml / min bestimmt (Abb. 1 und 2).

Beispiel 1.2 Messung der antineoplastischen Wirksamkeit *in vitro*

Im folgenden Schritt werden Untersuchungen durchgeführt, die die Wirkung einer derartigen Depotform auf lebende Systeme zeigt. Es wurden Tumorzellen F98 verwendet, die gegen Carboplatin sensitiv sind. Zum Einsatz kamen hier Zelllinien eines Ratten-Glioblastoms, die sog. F98-Zelllinie und eines Ratten Kolon-Karzinoms CC531.

Beispiel 1.2.1 Probenvorbereitung

Die Probenvorbereitung ist identisch mit der in Beispiel 1.1.1 beschriebenen Vorgehensweise. Es wurden Proben präpariert, die unterschiedliche Carboplatinkonzentrationen enthielten. (0, 5, 10, 20 und 40 µg Carboplatin je 300 mg kubischer Phase). Im Vergleich zur Messung der

modellhaften Freisetzungskinetik wurden sehr geringe Carboplatinkonzentrationen eingesetzt, da die biologischen Systeme extrem empfindlich auf das Zytostatikum reagieren.

1.2.2 Beschreibung des Modellsystems

Jeweils 1 ml (5×10^6 Zellen) der einzelnen Zellsuspensionen wurden in eine 24-Well Mikrotiterplatte eingebracht und spezielle Transwell® Kammereinsätze (COSTAR, Niederlande) in die einzelnen Kammern der Mikrotiterplatte eingehängt. Die Einsätze wurden mit jeweils 308 ± 7 mg kubischer Phase (Diffusionsfläche von $33,2 \text{ mm}^2$). Die Inkubation der Mikrotiterplatten erfolgte 72 h lang bei 37 °C und 5 Vol.-% CO_2 -Zusatz zur Luft. Nach den 72 h wurde die Zellvitalität mittels eines Saure Phosphatase Assays ermittelt.

Abbildung 3 zeigt, dass das Freisetzungssystem Monoolein, 40 Gew.% Carboplatinlösung eine Zytotoxizität auf die unterschiedlichen Tumorzelllinien F98 und CC531 hat. Die Kolonkarzinom-Zellen reagieren offensichtlich weitaus weniger sensitiv auf Carboplatin. Hier zeigte sich, dass eine sehr viel höhere Menge Carboplatin ($5 \mu\text{g}$ Carboplatin hat nach 72 h etwa 65 % der Zellen abgetötet) notwendig ist, um den gleichen zytotoxischen Effekt wie bei den Glioblastomzellen zu erreichen. Um ca. 65 % der Zellen zu eliminieren, sind etwa 30 bis $35 \mu\text{g}$ CP notwendig.

Es ist in Abbildung 4 deutlich der Effekt des freigesetzten Carboplatins auf die Tumorzelllinien zu erkennen. Bei der F98 Zelle ist der Effekt vergleichbar mit dem reinen kubischen System. Bereits eine Menge von $5 \mu\text{g}$ CP bewirkt eine Zelleliminierung von etwa 65 % nach 72 Stunden. Die Kolonkarzinom-Zelle reagiert aber offensichtlich empfindlicher auf das modifizierte Freisetzungssystem. Es genügen ebenfalls $5 \mu\text{g}$ Carboplatin, um 65 % der Zellen zu töten.

Vergleicht man nun beide Freisetzungssysteme miteinander, so kommt man zu der Erkenntnis, dass die jeweils unbeladenen kubischen Phasen eine unbedeutende bis nicht messbare Toxizität aufweisen. Mit einer recht geringen Menge von $5 \mu\text{g}$ Carboplatin lassen sich schon nach 72 Stunden weit über die Hälfte der Zellen im *in vitro*-Versuch abtöten.

Patentansprüche

1. Implantierbares Wirkstoffdepot, bestehend aus
 - einer Lipidmatrix, die in der Lage ist, kubische Phasen zu bilden, in welche
 - Modifier-Moleküle eingebaut sind und die
 - pharmazeutisch wirksame Substanzen enthält.
2. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1, wobei die Lipidmatrix aus Monoolein besteht.
3. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1, wobei die Modifier-Moleküle Lipidmoleküle mit geladenen und/oder sterisch raumfordernden Kopfgruppen sind.
4. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1 und 3, wobei die Modifier-Moleküle die negativ geladene Kopfgruppe 1,2-Dimyristoyl-glycerophosphatidylsäure (DMPA, Na-Salz) sind.
5. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1 und 3, wobei die Modifier-Moleküle amphiphile Moleküle mit PEG-Kopfgruppen unterschiedlicher Länge, bevorzugt zwischen 500 und 2000 Einheiten, sind.
6. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1, 3 und 5, wobei die Modifier-Moleküle 1,2-Distearoyl-glycerophosphatidyl-ethanolamin-methyl-polyethylenglykol sind (MPEG-DSPE).
7. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutisch wirksamen Substanzen Carboplatin, Oxaliplatin, Taxol, Daunorubicin, Mitoxantron, Gencitabin, Topotecan, Campotecin, Peptide, gentherapeutische Mittel wie DNA, RNA, Oligonukleotide oder Ribozyme sind
8. Implantierbares Wirkstoffdepot nach Anspruch 1, wobei mehrere pharmazeutisch wirksame Substanzen wie die Kombination von Carboplatin und Taxol eingesetzt werden.
9. Verfahren zur Herstellung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man der Lipidmatrix, bevorzugt Monoolein, Modifizermoleküle und lipidlösliche pharmazeutisch wirksame Substanzen gemeinsam zusetzt

10. Verfahren zur Herstellung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man der Lipidmatrix, bevorzugt Monoolein, Modifiziermoleküle zusetzt und nachfolgend mit einer wäßrigen Phase, die die wasserlöslichen pharmazeutisch wirksamen Substanzen enthält, vermischt.
11. Verfahren zur Herstellung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man der Lipidmatrix, bevorzugt Monoolein, Modifiziermoleküle und lipidlösliche pharmazeutisch wirksame Substanzen gemeinsam zusetzt und nachfolgend mit einer wäßrigen Phase, die die wasserlöslichen pharmazeutisch wirksamen Substanzen enthält, vermischt.
12. Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur lokalen Chemotherapie bzw. Genterapie von Tumorerkrankungen (u. a. Glioblastome, Hirnmetastasen, Peritonealkarzinose, Blasenkarzinome, Mammarezidive).
13. Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung arteriosklerotischer Gefäßwände (u. a. Restenosen).
14. Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Parkinson, Alzheimer und multipler Sklerose.
15. Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als slow release System für Schmerztherapeutika (u. a. Morphine).
16. Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen (u. a. rheumatische Arthritis).
17. Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Freisetzung von entzündungshemmenden Substanzen
18. Verfahren zur Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffdepot auf biologisch abbaubare Netze aufgebracht wird.
19. Verfahren zur Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffdepot antiangiogenetische Substanzen und diese Systeme beeinflussende genetische Materialien freisetzt.

20. Verfahren zur Verwendung eines implantierbaren Wirkstoffdepots gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffdepot angiogenetische Substanzen und diese Systeme beeinflussende Materialien freisetzt.

Abb.1

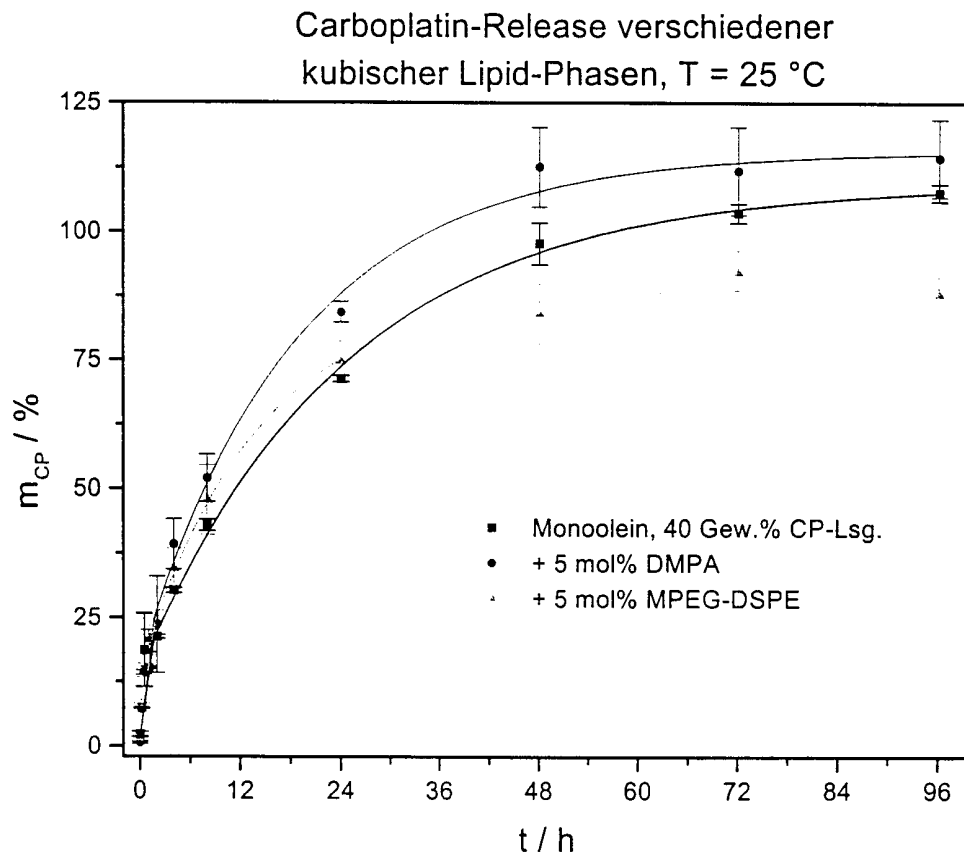
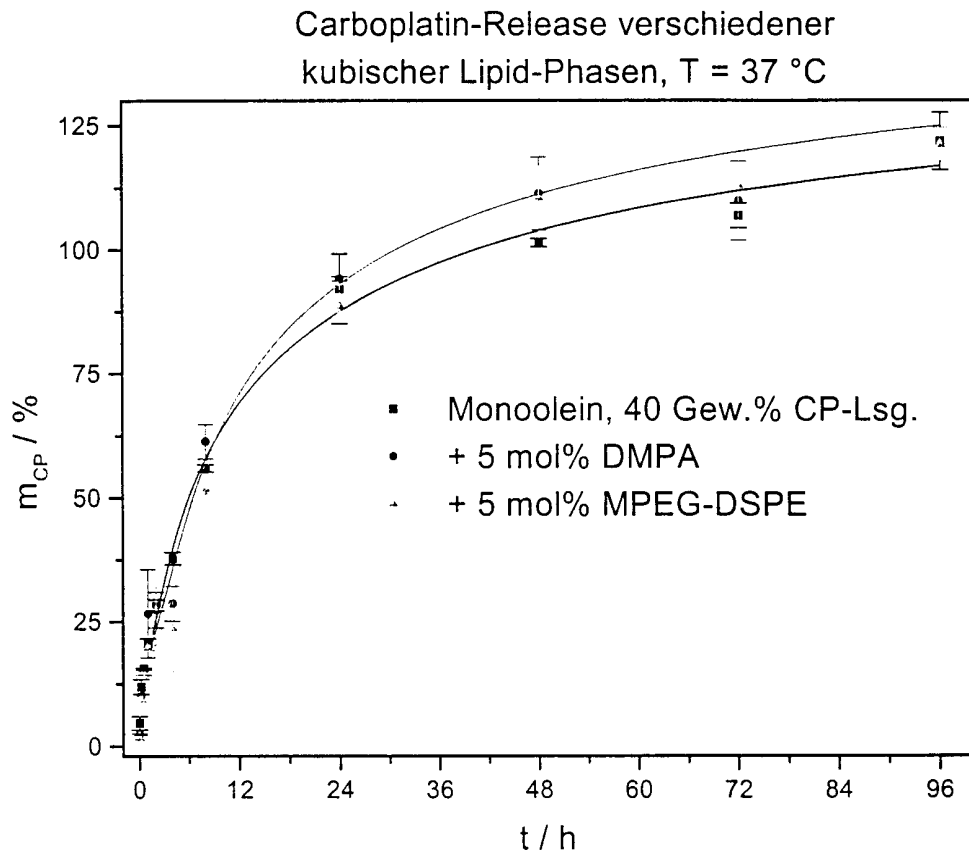


Abb. 2



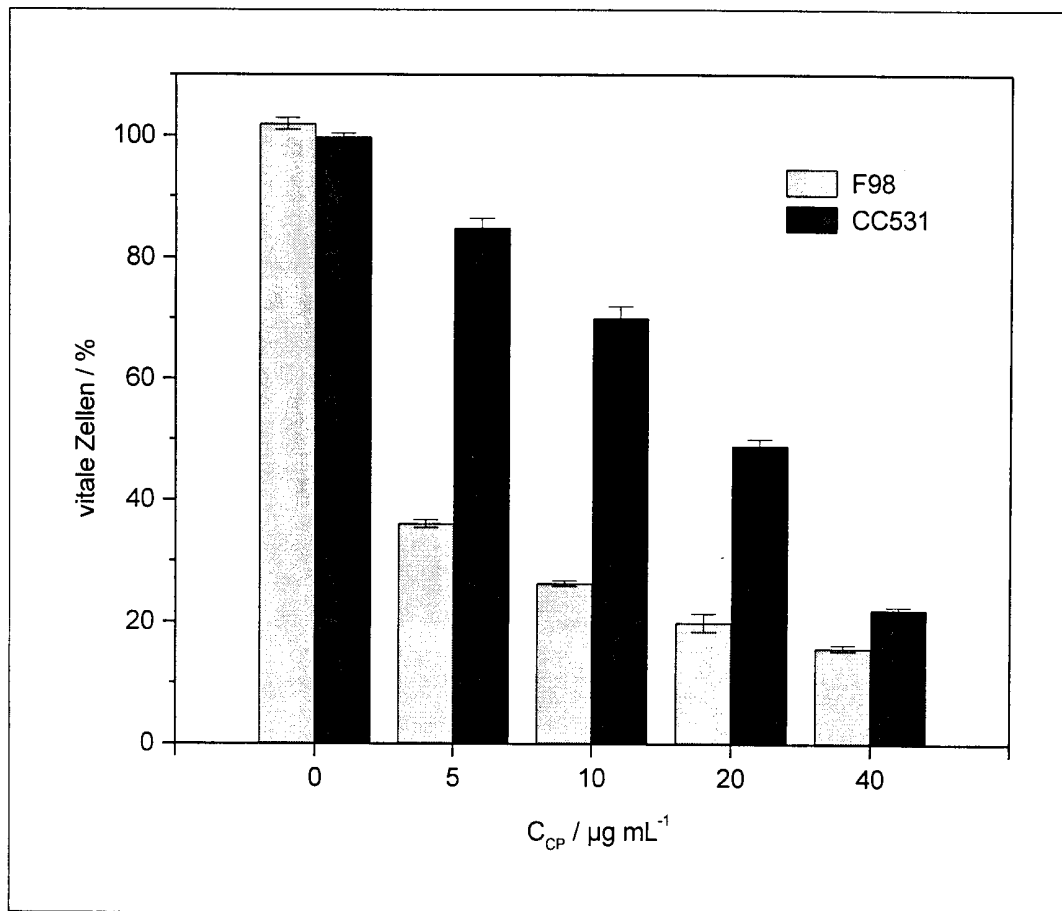


Abbildung 3: Ergebnis des Zellviabilitätstests nach 72 stündiger Behandlung von F98 und CC531 Zellen mit der kubischen Phase Monoolein, 40 Gew.% CP-Lösung.

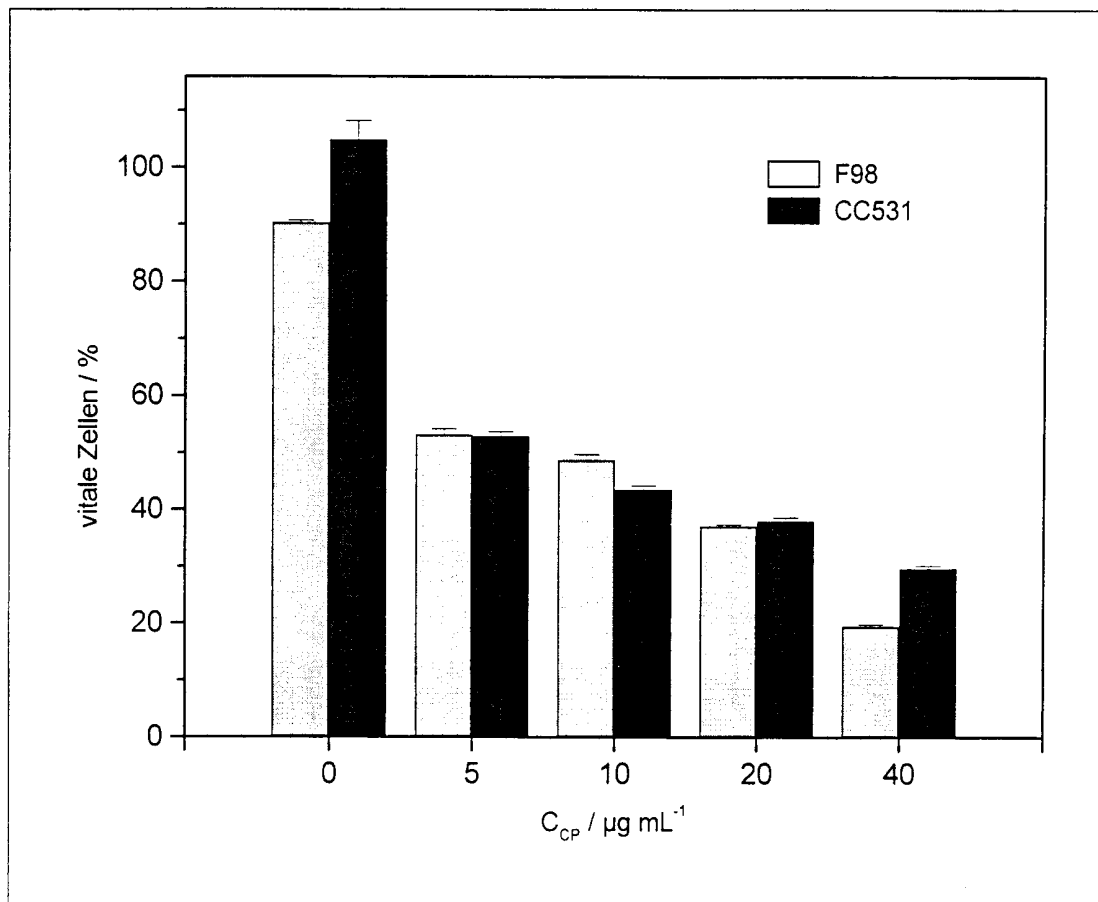


Abbildung 4: Ergebnis des Zellviabilitätstests nach 72 stündiger Behandlung von F98 und CC531 Zellen mit der kubischen Phase Monoolein / 5 mol% MPEG-DSPE, 40 Gew.% CP-Lösung