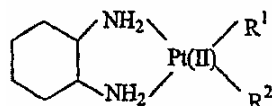
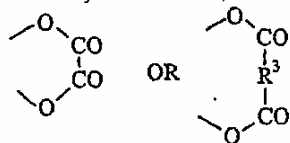


Даний винахід відноситься до фармацевтично стійких складів оксаліплатинових розчинів, до способу їх використання при лікуванні злоякісних новоутворень, до способів приготування таких складів і до способу стабілізації розчинів оксаліплатину.

У патенті США №4,169,846 (Kidani et al.), виданому 2 жовтня 1979р., розкриті цисплатинові(II) комплекси ізомерів (цис-, транс-d і транс-1 ізомерів) 1,2-діаміноциклогексану, представленого загальною формулою



де стереоізомерія 1,2-діаміноциклогексану є цис-, транс-d або транс-1; а R^1 і R^2 представляють атоми галогену або R^1 і R^2 , взяті разом, утворюють групу, представлену формулою:



де R^3 представляє групу $>CH_2$, групу $>CHCH_3$ або групу $>CHCH_2CH_3$. Цис-оксалато(транс-1-1,2-діаміноциклогексан)платина(II) конкретно розкрита в прикладі 4(i). Стверджується, що сполуки на її основі володіють протипухлинною активністю.

У патенті США №5,290,961 (Okamoto et al.), виданому 1 березня 1994р., розкритий спосіб приготування різних платинових сполук, включаючи цис-оксалато(транс-1-1,2-циклогександіамін)платину(II). Аналогічне розкриття можна виявити і в EP 617043, опублікованому 28 вересня 1994р.

У патенті США №5,298,642 (Tozawa et al.), виданому 29 березня 1994р., розкритий спосіб оптичного аналізу розрізняювальної здатності активних платинових сполук з використанням методу хиральної високоефективної рідинної хроматографії. Конкретно розкрита розрізняювальна здатність цис-оксалато(транс-d і транс-1-1,2-циклогександіамін)платини(II). У патенті США №5,338,874 (Nikanishi et al.), виданому 16 серпня 1994р., розкрита оптично чиста цис-оксалато(транс-1-1,2-циклогександіамін)платина(II) і спосіб її приготування. Аналогічне розкриття можна виявити і в EP 567438, опублікованому 27 жовтня 1993р.

У патенті США №5,420,319 (Okamoto et al.), виданому 30 травня 1995р., розкриті цис-оксалато(транс-1-1,2-циклогександіамін)платина(II), що має високу міру оптичної чистоти, і спосіб її приготування. Аналогічне розкриття можна виявити і в EP 625523, опублікованому 23 листопада 1994р.

У EP 715854 (Masao et al.), опублікованому 12 червня 1996р., розкриті спосіб сумісного введення цис-оксалато(1R, 2R-діаміноциклогексан)платини(II), під аббревіатурою ("1-ОНР"), з одним або більше канцеростатичними засобами і канцеростатичний засіб, що містить один або більш сумісних агентів і 1-ОНР.

У патентній заявці Канади №2,128,641 (Kaplan et al.), опублікованій 12 лютого 1995р., розкриті стійкі розчини протипухлинних засобів на основі малонату платини(II), наприклад, карбоблатину, що містять стабілізуючі кількості 1,1-циклобутандикарбонової кислоти або її сіль і фармацевтично прийнятний носій, причому вказаний розчин має рН, приблизно рівний 4-8.

У WO 94/12193 (Ibrahim et al.), опублікованій 9 червня 1994р., розкрита композиція для спільного введення цисплатину і оксаліплатину, причому вказана композиція отримана внаслідок сушки виморожування і містить цисплатин і оксаліплатин в масовому співвідношенні порядку 2:1 1:2 і фармацевтично прийнятний хлоридний вільний від іонів кислотний буфер з нейтральною речовиною, що використовується як стабілізуючий чинник.

У EP 486998 (Tsurutani et al.), опублікованому 27 травня 1992р., розкрита композиція з пролонгованим вивільненням діючого початку, яка містить протипухлинний засіб, що містить платину, пов'язаний деацитильованим хітином. Аналогічне розкриття можна виявити і в патенті США №5,204,107, виданому 20 квітня 1993р.

У патентній заявці Австралії №29896/95 (Ibrahim et al.), опублікованій 7 березня 1996р. (патент-аналог WO 96/04904, опублікований 22 лютого 1996р.), розкритий фармацевтично стійкий лікарський препарат оксаліплатину, призначений для парентерального введення і що складається з розчину оксаліплатину у воді, концентрація якого коливається в межах від 1 до 5мг/мл, а рН в межах 4,5-6. Аналогічне розкриття можна виявити і в патенті США №5,716,988, виданому 10 лютого 1998р.

У патенті США №5,633,016 (Johnson), виданому 27 травня 1997р., розкриті лікарські композиції, що містять сполуки класу аналогів камптотечину і платинову координаційну сполуку, а також фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Аналогічне розкриття можна виявити і в WO 93/09782, опублікованій 27 травня 1993р.

У EP 393575 (Bach et al.), опублікованому 24 жовтня 1990р., розкритий спосіб комбінаційної терапії з використанням терапевтично ефективних кількостей цитозакисного співполімеру і одного або більше протипухлинних засобів прямої дії для лікування пухлинних захворювань.

У EP 801070 (Nakanishi et al.), опублікованому 15 жовтня 1997р., розкритий спосіб приготування різних платинових комплексів, включаючи цис-оксалато(транс-1-1,2-циклогександіамін)Pt(II).

Оксаліплатин застосовується в цей час як для доклінічних, так і для клінічних випробувань як ліофілізований порошок, який відновлюється безпосередньо перед введенням пацієнту з водою для уприскування або з 5%-ним розчином глюкози, з подальшим розбавленням 5%-ним розчином глюкози. Ліофілізований продукт такого типу може, однак, мати деякі недоліки. По-перше, процес ліофілізації може бути відносно складним і таким, що дорого коштує при його здійсненні. Крім того, використання ліофілізованого продукту вимагає, щоб продукт був відновлений в момент застосування, а це передбачає імовірність виникнення помилки при підборі відповідного розчину для відновлення. Так, наприклад, помилкове використання 0,9%-ного розчину NaCl, який є широко відомим розчином для відновлення ліофілізованих продуктів або для розчинення рідких препаратів, при відновленні ліофілізованого

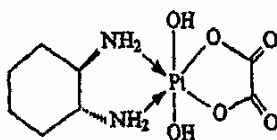
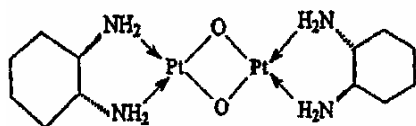
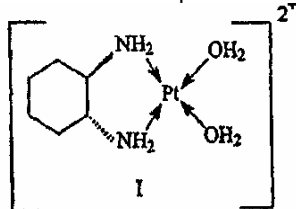
оксалиплатинового продукту могло б вплинути негативний чином на активний інгредієнт, що полягає в дуже швидкій реакції, що могло б привести не тільки до втрати оксалиплатину, але і до осадження різного роду супутніх речовин. Іншими недоліками ліофілізованого продукту є:

(а) відновлення ліофілізованого продукту підвищує імовірність мікробного забруднення стерильного продукту, який не вимагає відновлення;

(b) в порівнянні з розчином продукту, стерилізованого методом фільтрації або теплової (прискореної) стерилізації, існує підвищена імовірність невдалої стерилізації ліофілізованого продукту; і

(с) після відновлення ліофілізованого продукту існує імовірність його неповного розчинення, що приводить до появи часток, присутність яких небажана в продукті, який ін'єкується.

Було встановлено, що водні розчини оксалиплатину можуть згодом руйнуватися з утворенням як сторонніх включень різних кількостей дигідро(DACH)платину (формула I),

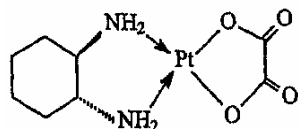


димеру дигідро(DACH)платину (формула II) і різновидів платини(IV) (формула III). Термін DACH означає діаміноциклогексан. Ця аббревіатура буде використана далі по тексту як еквівалент повної назви діаміноциклогексану. Оскільки рівень сторонніх включень, присутніх в будь-якому фармацевтичному складі, може вплинути на токсикологічний профіль складу, і в багатьох випадках впливає, було б бажано розробити більш стабільний склад розчину оксалиплатину, застосування якого або зовсім не приводить до появи описаних вище сторонніх включень, або, якщо і приводить, то в значно менших кількостях, ніж було відомо до цього часу.

Отже, існує потреба в таких готових до застосування складах розчинів оксалиплатину, в яких були б подолані описані вище недоліки і які були б фармацевтично стійкими при тривалих термінах зберігання, тобто протягом 2 і більше років. Таким чином, метою даного винаходу є подолання цих недоліків шляхом створення лікарського складу оксалиплатинового розчину в готовій до застосування формі.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до стійкого складу оксалиплатинового розчину, що містить оксалиплатин, ефективну стабілізуючу кількість буферного агента і фармацевтичне прийнятний носій.

Оксалиплатин, який відомий також під хімічним найменуванням цис-оксалато(транс-1-1,2-циклогександіамін)платина(II) (може називатися також [SP-4-2]-(1R, 2R)-(циклогексан-1,2-діамін- K^2N,N' (оксалато(2-)- K^2O^1,O^2) платина(II), (1,2-циклогександіамін-N,N')[етандіоато(2-)-O,O']-[SP-4-2-(1R-транс)](платина, цис-[оксалато(1R,2R-циклогександіамін)платина(II)], (1R, 2R)-[1,2 циклогександіамін-N,N']оксалато(2-)-O,O']платина, [SP-4-2(1R-транс)]-1,2-циклогександіамін-N,N'[етандіоато(2-)-O,O', 1-OHP і цис-оксалато(транс-1-1,2-діаміноциклогексан)платина(II)) і має хімічну структуру, показану нижче



являє собою цитостатичний протипухлинний засіб, який доцільно застосовувати при терапевтичному лікуванні різних видів чутливих карцином і новоутворень, таких, як наприклад, рак товстої кишки, рак яєчника, рак шкіри, карциноми ембріональних клітин (наприклад, тестикулярних клітин, медіастинальних клітин, шишкоподібного тіла), карциноми великих клітин легенів, не ходжкінська лимфома, рак молочної залози, карциноми верхніх дихальних шляхів і травного тракту, злоякісна меланобластома, печінково-клітинний рак, карциноми сечовипускального каналу, карциноми передміхурової залози, рак малих клітин легенів, рак підшлункової залози, рак жовчного міхура, рак анального отвору, рак прямої кишки, рак сечового міхура, рак тонкої кишки, рак шлунка, лейкемія і інші всілякі різновиди твердих новоутворень.

Приготування, фізичні властивості і сприятливі фармакологічні властивості оксалиплатину описані, наприклад, в патентах США №№ 4,169,846, 5,290,961, 5,298,642, 5,338,874, 5,420,319 і 5,716,988, європейській патентній заявці №715854 і патентній заявці Австралії №29896/95, повний зміст яких включений в даний опис як посилання.

Оксаліплатин присутній в лікарських складах, запропонованих відповідно до даного винаходу, переважно в кількості від приблизно 1 до приблизно 7мг/мл, переважно в кількості від приблизно 1 до приблизно 5мг/мл, більш переважно в кількості від приблизно 2 до приблизно 5мг/мл і, зокрема, в кількості порядку 5 мг/мл.

Термін "буферний агент", в тому значенні, в якому він застосовується в даному описі, означає будь-який кислотний або основний агент, який здатний стабілізувати оксаліплатинові розчини і, отже, запобігти або затримати утворення небажаних сторонніх включень, наприклад, дигідро(DACH)платину або димеру дигідро(DACH)платину. Цей термін включає такі агенти, як щавлева кислота або солі лужних металів (наприклад, літію, натрію, калію і т.п.) щавлевої кислоти і її подібних або їх суміші. Буферним агентом переважно є щавлева кислота або оксалат натрію, а найбільш переважним є щавлева кислота.

Буферний агент присутній в лікарських складах, запропонованих відповідно до даного винаходу, в ефективній стабілізуючій кількості. Буферний агент присутній переважно в молярній концентрації в межах від приблизно 5×10^{-2} моль до приблизно 1×10^{-2} моль, переважно в молярній концентрації в межах від приблизно 5×10^{-5} моль до приблизно 5×10^{-3} моль, більш переважно в молярній концентрації в межах від приблизно 5×10^{-5} моль до приблизно 2×10^{-3} моль, найбільш переважно в молярній концентрації в межах від приблизно 1×10^{-4} моль до приблизно 2×10^{-3} моль, особливо в молярній концентрації в межах від приблизно 1×10^{-4} моль до приблизно 5×10^{-4} моль, і, зокрема, в молярній концентрації в межах від приблизно 2×10^{-4} моль або приблизно 4×10^{-4} моль.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" в тому значенні, в якому він застосовується в даному описі, відноситься до різних розчинників, які можуть бути використані для приготування лікарських складів оксаліплатинових розчинів, запропонованих відповідно до даного винаходу. Загалом, носієм є вода, один або більше інших відповідних розчинників або суміш води з одним або більше іншими відповідними розчинниками. Переважно носієм є або вода, або суміш води з одним або більше іншими відповідними розчинниками, а найбільш переважним носієм є вода. Водно, що застосовується є переважно чиста вода, тобто стерильна вода для ін'єкції. Характерні приклади інших відповідних носіїв (розчинників), які можуть бути використані відповідно до даного винаходу, включають поліалкіленгліколи, наприклад, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полібутиленгліколь і т.п., і їх суміші; етанол, 1-вініл-2-піролідонполімер (повідон) і цукрові розчини фармацевтично прийнятних лактози, декстрази (глюкоза), сахарози, манози, маниту, циклодекстринів і т.п. або їх сумішей.

Концентрація водню (pH) лікарських складів оксаліплатинових розчинів, запропонованих відповідно до даного винаходу, коливається взагалі в межах від приблизно 2 до приблизно 6, переважно в межах від приблизно 2 до приблизно 5 і більш переважно в межах від приблизно 3 до приблизно 4,5.

Лікарські складі оксаліплатинових розчинів, які представляють особливий інтерес, включають описані в супроводжуючих прикладах, і, таким чином, лікарські складі, як вони по суті визначені в супроводжуючих прикладах, являють собою додаткову ознаку даного винаходу.

Як було згадано вище, оксаліплатин є цитостатичним протипухлинним засобом, який доцільно застосовувати при терапевтичному лікуванні всіляких видів чутливих канцером і новоутворень. Таким чином, відповідно до даного винаходу запропонований також спосіб лікування рака або твердого новоутворення у ссавця, який включає введення вказаному ссавцеві ефективної кількості фармацевтичного складу оксаліплатинового розчину, запропонованого відповідно до даного винаходу.

Даний винахід відноситься також до використання фармацевтичного складу оксаліплатинового розчину, запропонованого відповідно до даного винаходу, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування рака або твердого новоутворення у ссавця.

Даний винахід відноситься також до способу стабілізації розчину оксаліплатину, що включає додання ефективної стабілізуючої кількості буферного агента до вказаного розчину. У переважному варіанті здійснення цього способу розчином є водний розчин, а буферним агентом є щавлева кислота або її сіль лужного металу.

Даний винахід відноситься також до способу приготування лікарських складів оксаліплатинових розчинів, запропонованих відповідно до даного винаходу, який включає змішування фармацевтично прийнятного носія, буферного агента і оксаліплатину.

Переважний варіант здійснення способу приготування лікарських складів оксаліплатинових розчинів, запропонованих відповідно до даного винаходу, включає наступні стадії:

- (a) змішування фармацевтично прийнятного носія і буферного агента переважно при приблизно 40°C;
- (b) розчинення оксаліплатину у вказаній суміші переважно при приблизно 40°C;
- (c) охолодження суміші, отриманої на стадії (b), переважно до приблизно кімнатної температури і розведення фармацевтично прийнятним носієм до кінцевого об'єму;
- (d) фільтрація розчину, отриманого на стадії (c); і
- (e) необов'язкова стерилізація продукту, отриманого на стадії (d).

Потрібно помітити, що хоч згаданий вище спосіб може бути здійснений як в присутності, так і у відсутності інертної атмосфери, він переважно здійснюється в інертній атмосфері, наприклад, в азоті.

У переважному варіанті здійснення способу приготування лікарських складів оксаліплатинових розчинів, запропонованих відповідно до даного винаходу, стерилізація продукту, отриманого на згаданій вище стадії (d), проводиться фільтрацією або впливом тепла (прискорена стерилізація), переважно впливом тепла.

Даний винахід відноситься також до упакованого фармацевтичного продукту, що містить лікарський склад оксаліплатинового розчину, запропонований відповідно до даного винаходу, в герметичній упаковці. Герметичною упаковкою є переважно ампула, флакон, мішечок для вливання або шприц. Якщо герметичною упаковкою є шприц, то шприц в цьому випадку переважно являє собою градуйований шприц, який дозволяє проводити введення вимірних (відмірних) кількостей лікарських складів оксаліплатинових розчинів, запропонованих відповідно до даного винаходу, і, зокрема, дозволяє проводити введення вимірних (відмірних) кількостей таких лікарських складів розчину безпосередньо в мішечок для вливання.

Потрібно помітити також, що описані вище лікарські складі оксаліплатинових розчинів, запропоновані відповідно до даного винаходу, як більш детально описано нижче, володіють деякими перевагами в

порівнянні з нині відомими лікарськими складами оксаліплатину.

На відміну від ліофілізованої порошкової форми оксаліплатину, готові до застосування лікарські складки, запропоновані відповідно до даного винаходу, виготовляються менш і менш трудомістким способом, що дорого коштує.

Крім того, лікарські складки, запропоновані відповідно до даного винаходу, не вимагають якої-небудь додаткової підготовки або обробки, наприклад, відновлення, перед введенням. Таким чином, виключена імовірність виникнення помилки при підборі відповідного розчинника для відновлення, як це має місце у разі ліофілізованого продукту.

Було встановлено також, що лікарські складки, запропоновані відповідно до даного винаходу, є більш стійкими під час процесу їх виробництва, чим раніше відомі водні лікарські складки оксаліплатину, що означає, що менше сторонніх включень, наприклад, дигідро(DACH)платин або димер дигідро(DACH)платину, утворюються в запропонованих лікарських складах, ніж в раніше відомих водних лікарських складах оксаліплатину.

Лікарські складки, запропоновані відповідно до даного винаходу, можуть також бути стерилізовані фільтрацією або впливом тепла (прискорена стерилізація) без згубної дії на якість лікарських складів.

Ці і інші переваги лікарських складів, запропонованих відповідно до даного винаходу, стануть більш очевидними після вивчення даного опису і формули винаходу.

Лікарські складки згідно з даним винаходом вводяться, як правило, пацієнтам, в число яких входять, але не обмежуються ними, ссавці, наприклад, людина, звичайними методами, відомими в даній області техніки. Так, наприклад, лікарські складки можуть вводитися пацієнтам парентерально (наприклад, внутрішньовенно, інтраперитонеально і т.п.). Лікарські складки переважно вводяться парентерально і, зокрема, внутрішньовенно. При вливанні внутрішньовенно лікарський склад, як правило, вводиться протягом періоду до 5 днів, переважно протягом періоду до 24 годин і більш переважно протягом періоду від 2 до 24 годин.

Фахівцям в даній області техніки повинно бути очевидним, що лікарські складки оксаліплатинових розчинів, запропоновані відповідно до даного винаходу, можуть вводитися з іншими терапевтичними і/або профілактичними засобами і/або лікарськими засобами, які, з медичної точки зору, не є несумісними з ними.

Процентний вміст активного компонента, тобто оксаліплатину, в лікарських складах, запропонованих відповідно до даного винаходу, може варіюватися таким чином, щоб отримати відповідне дозування. Доза, що вводиться конкретному пацієнту, може мінятися в залежності від оцінки лікаря з використанням як критеріїв наступних чинників: метод введення, тривалість лікування, комплекція і фізичний стан пацієнта, серйозність стану, ефективність активного компонента і сприйнятливість до нього пацієнта. Таким чином, ефективна дозована кількість активного компонента може бути легко визначена лікарем після вивчення всіх критеріїв і винесення його самої кращої оцінки на благо пацієнта. Загалом, активний компонент лікарських складів, запропонованих відповідно до даного винаходу, може вводитися пацієнтам в дозах, які коливаються в межах від приблизно 10мг/м^2 до приблизно 250мг/м^2 , більш переважно від приблизно 20мг/м^2 до приблизно 200мг/м^2 і найбільш переважно від приблизно 30мг/м^2 до приблизно 180мг/м^2 . Переважна схема прийому оксаліплатину включає введення повторних доз оксаліплатину 1-5-денними циклами через інтервали від 1 до 5 тижнів.

Подані нижче приклади додатково ілюструють винахід, який, однак не обмежується ними. Всі показники температури виражені в градусах Цельсія ($^{\circ}\text{C}$).

Лікарські складки в прикладах 1-14, дані яких приведені в таблицях 1A і 1B, були приготовані з використанням наступної загальної методики.

Відміряти гарячу воду (40°C) для ін'єкції (W.F.I.) і пропускати через неї пухирці фільтрованого азоту протягом приблизно 30 хвилин.

Перенести відповідну кількість W.F.I., у відповідну змішувальну судину при одночасному збереженні атмосфери азоту. Залишити W.F.I., що залишилася для розбавлення до кінцевого об'єму.

Відважити відповідний буферний агент (або у вигляді твердої речовини, або переважно у вигляді водного буферного розчину з відповідною молярною концентрацією) у відповідний контейнер і перенести в змішувальну судину (ополоснути контейнер частиною W.F.I., що залишилася). Перемішувати, наприклад, в магнітній мішалці з нагрітою плитою, протягом приблизно 10 хвилин або, якщо це необхідно, до розчинення всіх твердих речовин при підтримці температури розчину на рівні 40°C .

Відважити оксаліплатин у відповідний контейнер і перенести в змішувальну судину (ополоснути контейнер гарячою (40°C) W.F.I., що залишилася). Перемішувати, наприклад, в магнітній мішалці з нагрітою плитою, до розчинення всіх твердих речовин при підтримці температури розчину на рівні 40°C .

Залишити розчин для охолодження до кімнатної температури, потім розбавити його до кінцевого об'єму W.F.I., що залишилася.

Відфільтровувати розчин у вакуумі через 0,22-мікрометровий фільтр (наприклад, фільтр моделі Millipore GV діаметром 47мм).

Наповнити розчином в умовах атмосфери азоту відповідні стерилізовані і контейнери (наприклад, флакони або ампули), що герметично закупорюються з використанням наповнювального комплексу, наприклад, стерильного 0,2-мікрометрового гідрофільного наповнювального комплексу одноразового користування (Minisart NML, Sartorius), причому контейнери, що герметично закупорюються потрібно продути азотом перед заповненням, а перед герметизацією потрібно продути азотом вільний простір над вмістом.

Піддати розчин автоклавній обробці, тобто прискореній стерилізації, протягом 15 хвилин при 121°C з використанням, наприклад, автоклава моделі SAL (PD270).

Потрібно відзначити, що, хоч описаний вище процес переважно здійснюється в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері азоту, даний винахід може бути здійснений також і у відсутність інертної атмосфери.

Інгредієнт	Приклад 1 0,00001моль оксалат натрію	Приклад 2 0,00005моль оксалат натрію	Приклад 3 0,0001моль оксалат натрію	Приклад 4 0,0003моль оксалат натрію	Приклад 5 0,0005моль оксалат натрію	Приклад 6 0,001моль оксалат натрію	Приклад 7 0,002моль оксалат натрію
Оксаліплатин	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г
Вода для ін'єкції	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл
Кількість оксалату натрію	1,340мг	6,700мг	13,40мг	40,20мг	67,00мг	134,00мг	268,00мг

Примітка: Контейнери, що герметично закупорюються, які були використані для приведених в прикладах 1-7 лікарських складів, являли собою 20-мілілітрові ампули з прозорого скла.

Таблиця 1В

Інгредієнт	Приклад 8 0,00001моль щавлева кислота	Приклад 9 0,00005моль щавлева кислота	Приклад 10 0,0001моль щавлева кислота	Приклад 11 0,0003моль щавлева кислота	Приклад 12 0,0005моль щавлева кислота	Приклад 13 0,001моль щавлева кислота	Приклад 14 0,002моль щавлева кислота
Оксаліплатин	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г	5,000г
Вода для ін'єкції	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл	1000мл
Кількість щавлевої кислоти*	1,260мг	6,300мг	12,60мг	37,80мг	63,00мг	126,10мг	252,10мг

Примітка: Контейнери, що герметично закупорюються, які були використані для приведених в прикладах 8-14 лікарських складів, являли собою 20-мілілітрові ампули з прозорого скла.

* Щавлева кислота додається у вигляді дигідрату: приведена тут маса відноситься до дигідрату щавлевої кислоти, що додається.

Лікарські склади, приведені в прикладах 15 і 16 і представлені в таблиці 1С, були приготовані відповідно до методики, викладеної вище відносно приготування лікарських складів по прикладах 1-7.

Таблиця 1С

Інгредієнт	Приклад 15 0,0002моль щавлевої кислоти	Приклад 16 0,0004моль щавлевої кислоти
Оксаліплатин	7,500г	7,500г
Вода для ін'єкції	1500мл	1500мл
Кількість щавлевої кислоти*	37,82мг	75,64мг

Примітка: Контейнери, що герметично закупорюються, які були використані для приведених в прикладах 15-16 лікарських складів, являли собою 20-мілілітрові ампули з прозорого скла.

* Щавлева кислота додається у вигляді дигідрату: приведена тут маса відноситься до дигідрату щавлевої кислоти, що додається.

Лікарський склад,ведений в прикладі 17 і представлений в таблиці 1D, був приготований відповідно до методики, викладеної вище відносно приготування лікарських складів по прикладах 1-14, за винятком того, що: (а) контейнери, що герметично закупорюються заповнювалися розчином при відсутності азоту (тобто в присутності кисню); (b) контейнери, що герметично закупорюються не продувалися азотом до наповнення; (с) вільний простір над вмістом контейнерів не продувався азотом перед їх герметизацією; і (d) як контейнери, що герметично закупорюються використовувалися не ампули, а флакони.

Таблиця 1D

Інгредієнт	Приклад 17 0,0002моль щавлевої кислоти
Оксаліплатин	10,000г
Вода для ін'єкції	2000мл
Кількість щавлевої кислоти*	50,43мг

Примітка: частина 1000мл фармацевтичного складу розчину за прикладом 17 була розлита в 5-мілілітрові флакони з прозорого скла (4мл розчину на флакон), які були герметично закупорені пробкою від West Flurotec [далі з посиланням на приклад 17(а)], а частина 1000мл фармацевтичного складу розчину, що залишилася за прикладом 17 була розлита в 5-мілілітрові флакони з прозорого скла (4мл розчину на флакон), які були герметично закупорені пробкою від Helvoet Omniflex [далі з посиланням на приклад (b)].

* Щавлева кислота додається у вигляді дигідрату. приведена тут маса відноситься до дигідрату щавлевої кислоти, що додається.

Приготування 0,0005-мольного буферного розчину оксалату натрію

Відміряти більше за 2000мл води для ін'єкції (W.F.I.) і пропускати через неї пухирці фільтрованого азоту протягом приблизно 30 хвилин.

Перенести 1800мл W.F.I. в 2000-міліметрову колбу Шотта (Schott) при одночасному збереженні атмосфери N₂. Залишити частину (200мл), що залишилася для розбавлення до кінцевого об'єму.

Відважити оксалат натрію (134,00мг) в фарфорову лодочку для зважування і перенести в колбу Шотта

(ополоснув приблизно 50мл W.F.I.).

Перемішувати суміш в магнітній мішалці з нагрітою плитою до розчинення всіх твердих речовин.

Перенести розчин в 2000-міліметрову мірну колбу і розбавити його W.F.I. до 2000мл, після чого перед закупорюванням пробкою вільний простір над вмістом колби потрібно продути азотом.

З використанням описаної вище методики приготування 0,0005-мольного буферного розчину оксалату натрію були приготовані різні інші буферні розчини оксалату натрію, дані про яких представлені вище в таблицях 1 A, 1B, 1C і 1D.

Приклад 18

З метою порівняння водний лікарський склад оксаліплатину, наприклад, розкритий в патентній заявці Австралії №29896/95, опублікованій 7 березня 1996р., був приготований таким чином:

Відміряти більше за 1000мл води для ін'єкції (W.F.I.) і пропускати через неї пухирці фільтрованого азоту протягом приблизно 30 хвилин. Перемішувати суміш в магнітній мішалці з нагрітою плитою до розчинення всіх твердих речовин.

Перенести 800мл W.F.I. в 1000-міліметрову колбу Шотта при одночасному збереженні атмосфери N₂. Залишити частину, що залишилася W.F.I. (200мл) для розбавлення до кінцевого об'єму.

Відважити оксаліплатин (5,000г) в невелику хімічну склянку (25мл) і перенести в колбу Шотта, ополоснув склянку приблизно 50мл гарячої W.F.I.

Перемішувати суміш в магнітній мішалці з нагрітою плитою до розчинення всіх твердих речовин при одночасній підтримці температури на рівні 40°C.

Залишити розчин для охолодження до кімнатної температури, потім перенести в 1000-мілілітрову мірну колбу і розбавити розчин до 1000мл охолодженої (приблизно до 20°C) W.F.I.

Розчин був відфільтрований в 1000-міліметровій колбі через 0,22-мікрометровий фільтр моделі Millipore GV діаметром 47мм з використанням вакуумної магістралі.

Потім розчин був залитий у вимиті і стерилізовані 20-мілілітрові скляні ампули з використанням наповнювального комплекту, наприклад, стерильного 1,2-мікрометрового гідрофільного наповнювального комплекту одноразового користування (Minisart NML, Sartorius). Перед заповненням ампули були продуті азотом, а перед закупорюванням азотом було продuto і вільний простір над вмістом ампул.

Двадцять три ампули були залишені без автоклавної обробки [далі з посиланням на приклад 18(a)], тобто вони не були піддані прискореній стерилізації, а 27 ампул [далі з посиланням на приклад 18(b)], що залишилися були піддані автоклавній обробці протягом 15 хвилин при 121°C з використанням автоклава моделі SAL (PD 270).

Дослідження стійкості

При проведенні досліджень стійкості, хід яких описаний нижче, для оцінки стійкості різних лікарських складів розчинів оксаліплатину були використані наступні хроматографічні методи.

Процентний вміст різновидів платини(IV), нестановлених сторонніх включень і оксаліплатину визначався методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням колонки Hypersil™ моделі C18 і пересувної фази, що містить розбавлену ортофосфорну кислоту і ацетонітрил. При таких умовах різновиди платини(IV) і оксаліплатину мали час втримання приблизно 4,6 і 8,3 хвилини відповідно.

Процентний вміст дигідро(DACH)платину і димеру дигідро(DACH)платину, а також нестановлених сторонніх включень, приведених в таблицях 4-8, визначався методом ВЕРХ з використанням колонки Hypersil™ моделі BDS C18 і пересувної фази, що містить фосфатний буфер і ацетонітрил. При таких умовах дигідро(DACH)платин і димер дигідро(DACH)платину мали час втримання приблизно 4,6 і 8,3 хвилини відповідно, причому оксаліплатин елюював з фронтом розчинника.

Оксаліплатин в різних водних буферах

Розчин 2мг/мл оксаліплатину в 0,0005-мольному буферному розчині оксалату натрію (0,0670мг/мл оксалату натрію) був приготований з використанням тієї ж описаної вище методики приготування, яка застосовувалася для прикладів 1-14, і була проаналізована стійкість цього розчину, а також всіляких інших оксаліплатинових розчинів (2мг/мл) в діапазоні водних буферних розчинів, що звичайно використовуються. Результати, отримані після температурного напруження кожного розчину протягом приблизно одного місяця при 40°C, представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Буфер	Первинна проба, % від теоретичного	Проба після ~1 місяця при 40°C, % від теоретичного
0,0005моль оксалат натрію	102,1	98,8
0,1моль цитрат, рН 3	100,4	63,6
0,1моль цитрат, рН 5	95,8	24,7
0,1моль ацетат, рН 5	100,3	76,5
0,1моль трис, рН 7	80,1	1,0
0,1моль трис, рН 9	22,1	0,0
0,1моль гліцин, рН 3	96,8	0,1
0,1моль гліцин, рН 9	49,7	0,0
0,1моль фосфат, рН 7	98,4	19,0

Ці результати свідчать про те, що оксаліплатин не був стійким в різних водних буферних розчинах, що звичайно використовуються, таких як буферах на основі цитрату, ацетату, трис, гліцину і фосфату, після температурного навантаження розчину. Однак було встановлено, що стійкі водні розчини оксаліплатину можуть бути отримані, коли використовується буферний агент, наприклад, щавлева кислота або її сіль лужного металу, наприклад, оксалат натрію.

Оксаліплатинові розчини, піддані автоклавній обробці в оксалатовому буфері

Розчин 2мг/мл оксаліплатину в 0,01-мольному буфері оксалату натрію (1,340мг/мл оксалату натрію) з

контрольною рН розчину приблизно 4 був приготований відповідно до методики, викладеної вище відносно приготування лікарських складів по прикладах 1-14. Результати перевірки цього розчину на стійкість після 0, 1, 2 і 3 циклів автоклавної обробки (причому тривалість кожного циклу становила 15 хвилин при 121°C) узагальнені в таблиці 3.

Таблиця 3

Число циклів автоклавної обробки	Проба, мг/мл	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.	Різновиди платини(IV), % об./об.	Загальний вміст домішок, % об./об.
0	2,03	ND<0,01	ND<0,01	0,02	0,02
1(15хв/121°C)	1,96	ND<0,01	ND<0,01	0,06	0,05
1(15хв/121°C)	2,01	ND<0,01	ND<0,01	0,09	0,10
1(15хв/121°C)	1,97	ND<0,01	ND<0,01	0,12	0,15

ND = не виявлене

Розчин мг/мл оксаліплатину в 0,0002-мольному буферному розчині щавлевої кислоти і розчин 5мг/мл оксаліплатину в 0,0004-мольному буферному розчині щавлевої кислоти були приготовані (як той, так і інший в присутності і у відсутності кисню) відповідно до методики, викладеної вище відносно приготування лікарських складів по прикладах 1-16. Результати перевірки цих розчинів на стійкість після 0, 1, 2 і 3 циклів автоклавної обробки (причому тривалість кожного циклу становила 15 хвилин при 121°C) і трьох 15-хвилинних циклів автоклавної обробки при 121°C і четвертого циклу автоклавної обробки тривалістю 75 хвилин при 121°C (усього 120 хвилин) узагальнені в таблиці 3А.

Таблиця 3А

5мг/мл оксаліплатину в:	Час при 121°C, хв.	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.	Різновиди Pt(IV), % об./об.	Загальний вміст нестворених домішок, % об./об.	Загальний вміст домішок при ВЕРХ, % об./об.
0,0002моль щавлевої кислоти, отриманій в атмосфері азоту	0	0,10	ND<0,01	ND<0,003	ND<0,03	0,10
	15 (1 цикл)	0,13	ND<0,01	ND<0,003	T<0,03	0,13
	30 (2 циклу)	0,10	ND<0,01	T<0,01	T<0,03	0,10
	45 (3 циклу)	0,10	ND<0,01	T<0,01	T<0,03	0,10
	120 (4 циклу)	0,09	ND<0,01	T<0,01	T<0,03	0,09
0,0002моль щавлевої кислоти, отриманій в атмосфері кисню	0	0,14	ND<0,01	0,02	T<0,05	0,16
	15 (1 цикл)	0,13	ND<0,01	0,01	T<0,05	0,14
	30 (2 циклу)	0,11	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,14
	45 (3 циклу)	0,12	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,15
	120 (4 циклу)	0,12	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,16
0,0004моль щавлевої кислоти, отриманій в атмосфері азоту	0	0,14	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,14
	15 (1 цикл)	0,14	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,14
	30 (2 циклу)	0,12	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,12
	45 (3 циклу)	0,11	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,11
	120 (4 циклу)	0,12	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,12
0,0004моль щавлевої кислоти, отриманій в атмосфері кисню	0	0,13	ND<0,01	0,02	ND<0,05	0,15
	15 (1 цикл)	0,13	ND<0,01	0,01	T<0,05	0,14
	30 (2 циклу)	0,13	ND<0,01	0,01	T<0,05	0,014
	45 (3 циклу)	0,11	ND<0,01	0,01	T<0,05	0,12
	120 (4 циклу)	0,11	ND<0,01	T<0,01	T<0,05	0,11

ND = не виявлене

T = слід

Приведені вище результати свідчать про те, що лікарські складки оксаліплатинових розчинів, запропоновані відповідно до даного винаходу, можуть бути піддані прискореній стерилізації, без згубного впливу на якість фармацевтичного складу.

Дослідження стійкості лікарських складів, приготованих по прикладах 1-17

Лікарські складки оксаліплатинових розчинів, приготовані по прикладах 1-14, були залишені на зберігання на 6 місяців при 40°C, а результати перевірки на стійкість узагальнені в таблицях 4 і 5.

Таблиця 4

Приклад №	Молярна концентрація оксалату натрію	Час при 40°C	Виміряна рН	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.	Невстановлені домішки, % об./об.
1	0,00001	На початку	5,26	0,20	0,15	0,03
	0,00001	1 місяць	5,25	0,21	0,15	0,13
2	0,00005	На початку	5,75	0,18	0,12	0,04
	0,00005	1 місяць	5,32	0,16	0,11	0,12
3	0,0001	На початку	5,64	0,14	0,11	0,05
	0,0001	1 місяць	5,33	0,14	0,08	0,11
4	0,0003	На початку	5,77	0,09	0,07	0,06
	0,0003	1 місяць	5,74	0,10	0,07	0,10
5	0,0005	На початку	5,71	0,06	0,06	0,06
	0,0005	1 місяць	5,68	0,08	0,05	0,08
6	0,001	На початку	5,48	0,04	0,04	0,06
	0,001	1 місяць	5,85	0,05	0,03	0,07
7	0,002	На початку	5,90	0,06	0,03	0,06
	0,002	1 місяць	6,02	0,03	Слід <0,03	0,05

Таблиця 5

Приклад №	Молярна концентрація щавлевої кислоти	Час при 40°C	Виміряна рН	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.	Невстановлені домішки, % об./об.
8	0,00001	На початку	5,92	0,22	0,17	0
	0,00001	1 місяць	5,23	0,27	0,19	0,04
9	0,00005	На початку	4,40	0,15	0,05	0
	0,00005	1 місяць	4,71	0,16	0,03	0,02
10	0,0001	На початку	3,70	0,13	Слід <0,03	0
	0,0001	1 місяць	4,10	0,12	ND<0,01	0,02
	0,0001	3 місяця	3,94	0,13	ND<0,01	Слід <0,03
	0,0001	6 місяців	4,17	0,13	ND<0,01	Слід <0,03
11	0,0003	На початку	3,47	0,13	ND<0,01	0
	0,0003	1 місяць	3,52	0,11	ND<0,01	0,01
	0,0003	3 місяця	3,56	0,12	ND<0,01	Слід <0,03
	0,0003	6 місяців	3,48	0,10	ND<0,01	Слід <0,03
12	0,0005	На початку	3,28	0,13	ND<0,01	0
	0,0005	1 місяць	3,35	0,10	ND<0,01	0,01
	0,0005	3 місяця	3,30	0,13	ND<0,01	Слід <0,03
	0,0005	6 місяців	3,34	0,11	ND<0,01	Слід <0,03
13	0,001	На початку	3,05	0,13	ND<0,01	0
	0,001	1 місяць	3,02	0,11	ND<0,01	0,01
14	0,002	На початку	2,85	0,14	ND<0,01	0
	0,002	1 місяць	2,70	0,13	ND<0,01	0,01

ND = не виявлене

Лікарські складки оксалиплатинових розчинів, приготованих по прикладах 15 і 16, були залишені на зберігання на 9 місяців при 25°C і відносній вологості (RH) 60% і при 40°C і відносній вологості (RH) 75%, а результати перевірки на стійкість узагальнені в таблиці 6.

Таблиця 6

Приклад №	Молярна концентрація шавлевої кислоти	Час	Вимірювання pH	Дигідро(DACH)платини, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платини, % об./об.	Різновиди Pt(IV), % об./об.	Загальний вміст домішок при ВЕРХ, % об./об.
15	0,0002	На початку	3,83	0,10	ND<0,01	ND<0,003	0,10
	0,0002	1 місяць (25°C/60% RH)	3,75	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12
	0,0002	1 місяць (40°C/75% RH)	3,78	0,13	ND<0,01	Слід<0,01	0,13
	0,0002	3 місяця (25°C/60% RH)	4,13	0,10	ND<0,01	Слід<0,01	0,10
	0,0002	3 місяця (40°C/75% RH)	4,16	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12
	0,0002	6 місяців (25°C/60% RH)	3,45	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12
	0,0002	6 місяців (40°C/75% RH)	3,52	0,11	ND<0,01	Слід<0,01	0,11
	0,0002	9 місяців (25°C/60% RH)	3,62	0,14	ND<0,01	Слід<0,01	0,14
	0,0002	9 місяців (40°C/75% RH)	3,64	0,11	ND<0,01	Слід<0,01	0,11
16	0,0004	На початку	3,45	0,10	ND<0,01	Слід<0,01	0,10
	0,0004	1 місяць (25°C/60% RH)	3,40	0,13	ND<0,01	Слід<0,01	0,13
	0,0004	1 місяць (40°C/75% RH)	3,44	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12
	0,0004	3 місяця (25°C/60% RH)	3,59	0,11	ND<0,01	Слід<0,01	0,11
	0,0004	3 місяця (40°C/75% RH)	3,71	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12
	0,0004	6 місяців (25°C/60% RH)	3,24	0,11	ND<0,01	Слід<0,01	0,11
	0,0004	6 місяців (40°C/75% RH)	3,26	0,11	ND<0,01	Слід<0,01	0,11
	0,0004	9 місяців (25°C/60% RH)	3,26	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12
	0,0004	9 місяців (40°C/75% RH)	3,31	0,12	ND<0,01	Слід<0,01	0,12

ND = не виявлене

Лікарські складки оксалиплатинових розчинів, приготованих по прикладах 17(a) і 17(b), були залишені на зберігання на 1 місяць при 25°C і відносній вологості (RH) 60% і при 40°C і відносній вологості (RH) 75%, а результати перевірки на стійкість узагальнені в таблиці 7.

Таблиця 7

Приклад №	Молярна концентрація щавлевої кислоти	Час	Виміряна рН	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.	Різновиди Pt(IV), % об./об.	Невстановлені домішки, % об./об.
17(a)	0,0002	На початку	3,81	0,13	ND<0,01	0,02	Слід <0,05
	0,0002	1 місяць (25°3/60% RH)	3,82	0,12	ND<0,01	0,03	Слід <0,05
	0,0002	1 місяць (40°3/75% RH)	3,79	0,13	ND<0,01	0,05	0,13
17(b)	0,0002	На початку	3,53	0,14	ND<0,01	0,03	0,05
	0,0002	1 місяць (25°3/60% RH)	3,72	0,12	ND<0,01	0,07	0,16
	0,0002	1 місяць (40°3/75% RH)	3,73	0,12	ND<0,01	0,09	0,07

ND = не виявлене

Результати цих досліджень на стійкість свідчать про те, що буферні агенти, наприклад оксалат натрію і щавлева кислота, є надзвичайно ефективними при контролі рівнів вмісту сторонніх включень, наприклад, дигідро(DACH)платину і димеру дигідро(DACH)платину, в лікарських складах, запропонованих відповідно до даного винаходу.

Стійкість в порівняльному прикладі 18

Не підданий буферизації лікарський склад оксаліплатинового розчину за прикладом 18(b) був залишений на зберігання на один місяць при 40°C, а результати цієї перевірки на стійкість узагальнені в таблиці 8.

Таблиця 8

Час при 40°C	Виміряна рН	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.	Невстановлені домішки, % об./об.
На початку	5,47	0,27	0,16	0,04
1 місяць	5,27	0,23	0,16	0,14

Крім того, відповідно до методики, викладеної вище відносно приготування фармацевтичного складу за прикладом 18(a), були приготовані три окремі партії асептично приготованого (тобто приготованого в асептичних умовах, але не підданого автоклавній обробці) розчину (2мг/мл оксаліплатину в чистій воді) і залишені на зберігання при температурі навколишнього середовища на приблизно 15 місяців. Результати цієї перевірки на стійкість узагальнені в таблиці 9.

Таблиця 9

Партія №	Температура	Дигідро(DACH)платин, % об./об.	Димер дигідро(DACH)платину, % об./об.
A	Навколишнього середовища	0,34	0,29
B	Навколишнього середовища	0,36	0,28
C	Навколишнього середовища	0,38	0,29