

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3629044号
(P3629044)

(45) 発行日 平成17年3月16日(2005.3.16)

(24) 登録日 平成16年12月17日(2004.12.17)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願平6-215153	(73) 特許権者	391015708
(22) 出願日	平成6年8月8日(1994.8.8)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(65) 公開番号	特開平7-53368		パニー
(43) 公開日	平成7年2月28日(1995.2.28)		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
審査請求日	平成13年6月18日(2001.6.18)		B C O M P A N Y
(31) 優先権主張番号	105,817		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
(32) 優先日	平成5年8月11日(1993.8.11)		54 ニューヨーク パーク アベニュー
(33) 優先権主張国	米国(US)		345
		(74) 代理人	100071755
			弁理士 斉藤 武彦
		(72) 発明者	マーレイ エイ カブラン
			アメリカ合衆国ニューヨーク州 1320
			6 シラキューズ グレンコーブ ロード
			1026

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白金(II)抗腫瘍剤の安定化溶液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) マロナト白金(II)化合物(カルボプラチン又はマロナト同種体)の抗腫瘍有効量、(b) 1, 1-シクロブタンジカルボン酸(又は対応するマロナト同種体)又はそのアルカリ金属塩の安定化量、(c) pHを4から7に保つに十分なpH変性剤、及び(d) 製薬上受け入れられるキャリアからなることを特徴とするマロナト白金(II)化合物の安定な注射可能組成物。

【請求項2】

pH変性剤が1, 1-シクロブタンジカルボン酸のナトリウム塩である請求項1記載の組成物。

【請求項3】

成分(a)の量が1から20mg/mlである請求項2記載の組成物。

【請求項4】

成分(b)の量が0.25から4mg/mlである請求項2記載の組成物。

【請求項5】

成分(d)が水、C₁₋₆アルキル基を含有するポリアルキレングリコール、デキストロース水溶液及びそれらの混合物から選ばれる請求項3記載の組成物。

【請求項6】

成分(d)が水である請求項2記載の組成物。

【請求項7】

成分 (a) がカルボプラチンである請求項 5 記載の組成物。

【請求項 8】

混合後に溶液を空気又は酸素でパージする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

(1) マロナト白金 (II) 化合物 (カルボプラチン又はマロナト同種体) の溶液に 1, 1-シクロブタンジカルボン酸 (又は対応するマロナト同種体) の安定化量を加え、(2) pH を調節し 4 から 7 に 保持することを特徴とするマロナト白金 (II) 化合物溶液の安定化法。

【請求項 10】

用いる 1, 1-シクロブタンジカルボン酸又はその塩の量が 0.25 から 20 mg/ml である請求項 9 記載の方法。 10

【請求項 11】

存在する 1, 1-シクロブタンジカルボン酸又はその塩の量が 1 から 20 mg/ml である請求項 9 記載の方法。

【請求項 12】

混合後に溶液を空気又は酸素でパージする請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

50% 以上の上部空間をもつ密封容器に最終溶液を保存する請求項 11 記載の方法。

【請求項 14】

容器を密封する前に上部空間を空気又は酸素で充填する請求項 13 記載の方法。 20

【請求項 15】

引き続く (3) 工程として、溶液を空気又は酸素でパージする請求項 11 記載の方法。

【請求項 16】

(1) マロナト白金 (II) 化合物をキャリアに溶解し、1, 1-シクロブタンジカルボン酸 (又は対応するマロナト同種体) 又はそのアルカリ金属塩を加え、pH を 4 から 7 に調節し、(2) 工程 (1) の生成物を空気又は酸素ガスの少なくとも 1 つでパージし、(3) パージした溶液を、少なくとも 50 容量% が液体では満たされないが、空気又は酸素で飽和されるように容器に入れることを特徴とするマロナト白金 (II) 化合物の溶液の安定化法。

【発明の詳細な説明】 30

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は白金 (I I) 抗腫瘍剤の安定化溶液に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】

カルボプラチン、1, 1-シクロブタンジカルボン酸ジアミン白金 (I I)、は白色ないし灰色の結晶粉末である。シスプラチン同様これは細胞毒性をもっており、卵巣癌を含む哺乳動物の種々の悪性腫瘍の治療に有効である。

C l e a r e 等に対する米国特許第 4, 140, 707 号及び 4, 657, 927 号にはカルボプラチンその他のマロナト白金化合物と標準スクリーニング腫瘍、固体サルコマ 1 80 の処置でその使用が開示されている。このグループの化合物はその構造中に $-(OOC)_2-C<$ 結合をもつことから「マロナト (malonato)」といわれる。 40

【0003】

シスプラチンと異なり、カルボプラチンは腎毒性、耳毒性及び神経毒性といったきびしい副作用は通常生じない。カルボプラチンはアクア化抵抗性があり、毒性が低い。これまでに小細胞肝癌、リン状細胞癌及び精巣癌を含む種々のヒトの癌の治療に用いられてきた。U. S. P h a r m a c i s t, 1989 年 9 月号、62-63 頁参照。

【0004】

カルボプラチンは通常患者に静脈注射する前に水、生理食塩水、デキストロース溶液及び／又は他の稀釈剤で稀釈して用いる凍結乾燥粉末として販売される。しかし水に対する溶 50

解度が比較的小さい（室温で 14 mg/ml ）ために再構成中のはねかえり現象（スプラッシュバック）等の問題を生ずる。またすべての抗腫瘍剤同様正常細胞と接触すると望ましくない作用を示しうる。

【0005】

濃縮された即用（ready-to-use (RTU)）型のカルボプラチン溶液は取扱い及び投与を促進する上で非常に望ましい。しかしこの化合物は単純な水溶液の場合即ち水だけと混合した場合長期間保存に対し物理的安定性を欠くという欠点がある。

Nijkerk等に対する米国特許第5,104,896号ではこの問題の解決が検討されている。それはカルボプラチンを 22 mg/ml 以下と無機緩衝剤 $0.01-0.1$ モルを含みpHを $2-6.5$ に維持したカルボプラチン溶液である。

10

【0006】

Cancev Chemother Pharmacol. 23:197-207 (1989)でA. Bosonquetはカルボプラチンの不安定性を論じた上水と塩化ナトリウムを用いて安定な溶液をつくることを提案している。EPO公開334,551 (1989年9月21日発行)でLevius等はカルボプラチン溶液には塩素イオンを用いるべきでないことを示唆している（3頁7行）。また彼らは薬剤濃度 $10-15\text{ mg/ml}$ のカルボプラチン水溶液はこの薬剤が凍結乾燥されていずまたその水が塩を含まない場合には安定であることを開示している（2頁22行）。

【0007】

【課題を解決するための手段】

20

本発明は安定なカルボプラチン組成物、その製造法及びこれら組成物と製法に基づく安定な生成物に関する。

本発明者等はカルボプラチン（又はマロナト同種体congener）の安定な $1,1$ -シクロブタンジカルボン酸（CBDC A）緩衝溶液が安定剤として次の少なくとも1つを用いることによって得られることを見出した：

- （1） $1,1$ -シクロブタンジカルボン酸（pH $4-8$ へ）、
- （2）この溶液を空気又は酸素でパージし、そして
- （3）薬瓶その他の容器の上部空間を空気又は酸素で覆う。

特に好ましい態様では上記（1）、（2）及び（3）のすべてを用いる。生ずる溶液はpHが約4から約8で、カルボプラチンを約1から約 15 mg/ml 含み、水を含有するキャリアを含み、50容量%の上部空間を持つ薬瓶に保存される。この溶液は 50°C で少なくとも4ヶ月間化学的及び物理的に安定である。

30

【0008】

本発明の組成物、生成物及び方法は従来技術に比しいくつかの利点を有する。カルボプラチンの凍結乾燥物その他の粉末型を用いたときのスプラッシュバック等の問題が本発明の即用（RTU）注射処方稀釈性溶液を用いることによって防ぐことができる。

本発明のRTU処方は製造費用が安く、投与前に稀釈以外の追加の操作を必要としない。

【0009】

本発明の新処方の安定性（即ち 24°C 又は周囲温度で18ヶ月まで安定）は有効期間のチェックや従来品のような頻繁な廃棄を必要としないことを意味する。温度と光感応性についての最小限の注意を払うだけで本発明のカルボプラチン溶液は容易に使用しまた維持できる。

40

これら及び他の作用効果は以下の記載から明らかとなろう。

特に断らない限りすべての%は全組成物重量に基づく重量%である。すべての表において「透明」、「沈澱なし」は同義である。

【0010】

活性成分：

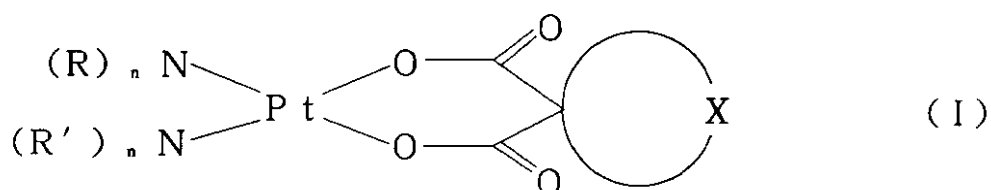
本発明で用いる活性成分は1以上のマロナト白金（II）化合物である。「カルボプラチン」は明細書全体を通じ、2つの単座配位のアンモニア又はアミンリガンド及び $1,1$ -シクロアルキルジカルボン酸残基をもつ1つの2座配位のマロナトリガンドを含有するす

50

すべての配位化合物を含むものとして用いる。
好ましい化合物は式 I に相当するものである。

【0011】

【式 1】



10

【0012】

上記において R 及び R' は独立に H, C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル、C₅ - 1₂ アリール、C₅ - 1₂ アルカリール、C₅ - 1₂ アラルキル、C₁ - 6 アルコキシアルキルおよび C₅ - 1₂ アミノ酸残基から選ばれ、n は 2 又は 3 であり、X は環状の C₃ - 6 アルキル又はアルケニル基である。

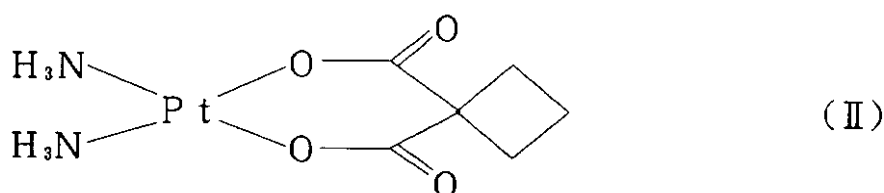
20

R = R' = H で、n = 3 で、X がシクロアルキル基であることが好ましい。

(構造式 I I の) カルボプラチン及びその異性体及び周知の誘導体を用いることが特に好ましい。

【0013】

【式 2】



30

【0014】

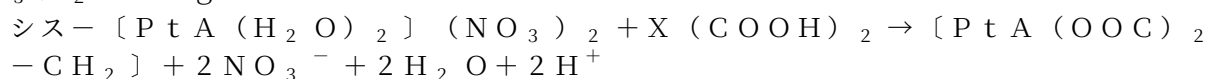
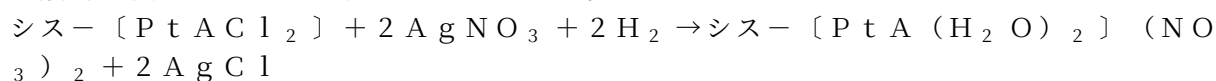
上記において「周知の誘導体」とは溶媒和物、錯体、水和物、幾何異性体、置換した核をもつ同類体等を意味する。

40

本発明で用いるシスプラチン及び他の治療化合物は米国特許第 4, 140, 707 号及び 4, 657, 927 号に記載された方法で製造できる。

【0015】

一般的な反応スキームは次のとおりである。



上記において A は 1 つの 2 座配位のアミンリガンド又は 2 つの単座配位のアミンリガンド

50

であり、Xは上記のとおりである。

【0016】

カルボプラチンの抗癌剤としての有用性は周知である。

安定系：

(1) 1, 1-シクロブタンジカルボン酸 (C B D C A) 及び塩：

C B D C Aはカルボプラチンを製造する好ましい方法における試薬である。これはその安定化されていない溶液の水溶性成分である。

C B D C Aの有用な塩にはアルカリ金属塩がある。ナトリウム塩が好ましく、特にキャリアが水又は1以上のポリアルキレングリコールであるときはナトリウム塩が好ましい。

【0017】

C B D C Aとそのナトリウム塩はその高い相溶性の故にカルボプラチン用の緩衝剤として検討されたことがある。しかしこれらが白金 (I I) 化合物の安定剤として検討された例はない。

好ましい態様の一つにおいて、この安定剤系は安定剤としてのC B D C Aの使用とpH変性剤としてのそのナトリウム塩の使用を含む。

この酸又は1以上の塩は約0.25から約4mg/mlの最終C B D C A濃度をpH約4から約8で与えるに十分な量でカルボプラチン又は他のマロナト白金 (I I) 化合物の溶液に加えられる。好ましい量は約1から約2mg/mlである。

【0018】

(2) 空気又は酸素パージ

空気即ち室温において約78%の窒素と約21%の酸素のガス状混合物ないし純酸素 (O₂) が用いられる。好ましいパージ用ガスは酸素である。

酸素と空気の混合物も用いる。これら混合物の酸素濃度は約25%と約95%の間が好ましい。アルゴン等の非窒素性ガスも用いる。

パージガス中の窒素濃度を約78%より高くすることは避けるべきである。

「パージ」とは所望のガスを大気圧下にバブリングその他の手段で溶液に通して最適量の酸素で液体及び上部空間を飽和することをいう。

【0019】

パージ工程の時間は臨界的ではない。しかし通常薬剤含有溶液を約1から約5時間パージすることが好ましい。典型的な時間は2時間である。約25-30℃の周囲温度又は室温が通常用いられる。

パージ技術を用いる際、容器中の液体が全体容積の50%以下即ち液体で満たされていない空気酸素容積又は上部空間が容器の全容積 (液体及び気体) の50%以上であることが (必須ではないが) 好ましい。

【0020】

(3) 上部空間 (ヘッドスペース) の空気又は酸素での充填

容器の上部空間即ち液体容積上の空間を空気又は酸素で満たすことが別の安定化法である。ここで充填又は覆うとは薬瓶 (バイアル)、ビン又は他の密閉容器の空気又は酸素で飽和した液体上の空間からすべての周囲又は大気ガスを押し出す技術を含むものである。その直後に容器を密閉する。

この操作時間は通常約1時間から5時間である。約2ないし3時間が好ましい。

パージ工程で述べたように、78%より多い窒素を含有するガスの使用は避けねばならない。

【0021】

これらの3つの技術は各々単独でマロナト結合を融着するカルボプラチン又は他の類似の白金 (I I) 薬剤を含む溶液の安定化に用いられる。しかし上記 (1) と (2) を一緒に用いること又は (2) と (3) を一緒に用いることが好ましい。

【0022】

キャリア：

白金 (I I) 化合物の溶媒として用いられるキャリアは通常水である。純水 (たとえば注

10

20

30

40

50

射用の滅菌水)が好ましい。

水とある種のポリアルキレングリコール及び糖溶液等の1以上の補助キャリアとの混合物も用いる。典型的には本発明の溶液中の最終の水含量は約0.5から約99.5%の範囲であり、グリコール等の補助的キャリアは全キャリア含量に基づき約10から約90重量%の濃度で用いられる。

【0023】

好ましいグリコールは約300から約900の分子量をもつポリアルキレングリコールでC₁ - C₆アルキル基に基づくものである。従ってポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール等のポリエーテルグリコールが用いる。

ポリプロピレングリコール及びポリエチレングリコール(PEG-400)がより好ましい。15容量%の水と85容量%のPEG-400又は85容量%のプロピレングリコールとの混合物が最も好ましい。

10

【0024】

糖溶液には等張性調節剤として機能するデキストロース、サクロース、マンノースその他の糖の製薬上受け入れられる糖の溶液がある。5%のデキストロース水溶液(「D5W」)は最も好ましい補助キャリアの1つである。

【0025】

本発明の溶液は水性又は非水性濃厚RTU型のいずれでも供しうる。従って適量の補助キャリアの使用は任意である。白金化合物の有効性又は安定剤の効果に悪影響を与えない他のキャリアを上記キャリアの一部又は全部のかわりに用いる。

20

【0026】

緩衝剤：

本発明で用いる白金(II)化合物は上記(1)、(2)又は(3)の1以上の技術を用いるため還元分解を受けにくい。しかしこれら溶液の安定性は、溶液pHを最適範囲に保ちその結果緩衝剤として作用する1以上のpH調節剤の存在により更に高められる。

通常溶液のpHは約4と約7の間にあることが好ましい。

カルボプラチン単独の周囲pHは約6.5である。CBDCAを添加するとpHが4以下に低下してしまう。それ故塩基性緩衝剤又はpH変性剤を用いてpHを上げる必要がある。

【0027】

30

通常、緩衝剤はカチオン部が製薬上受け入れられる単純な無機塩基である。ナトリウム、カリウム及びカルシウムの酸化物及び水酸化物が好ましい。水酸化ナトリウムが特に好ましい。

水酸化ナトリウムその他の緩衝剤の最適量はCBDCA/白金(II)化合物混合物を約4から約8、好ましくは約5から約7、最も好ましくは約5.5から約6.5の安定pHが得られるまで滴定することにより決めうる。

塩基性添加剤とCBDCAの両者の存在が所望の溶液pHを得るために必要であり、CBDCAは緩衝剤と考えられる。しかし、本発明系におけるCBDCAの主たる機能はカルボプラチン又は他の白金(II)化合物の安定剤としてのものである。

【0028】

40

投与：

本発明の処方が用いられる投与量は、たとえばPhysician's Desk Referenceに述べられているサウンドメディカルジャッジその他のガイド原理によって通常求めることができる。

通常、本発明の溶液は癌の治療のために動物、好ましくはヒトに投与される。典型的な投与量は約1から約200mg/kg/ドースの範囲で、通常周期的に約1~約3回投与される。

この溶液は静脈注射に適している。即用濃度(RTU)溶液として供給される。これらの濃縮物は注射前に1から60容量の水その他の適当な稀釈剤で稀釈されるべきである。

注射が好ましい投与法でだが経口その他の他のルートも用いる。

50

【0029】

保存：

白金（I I）抗腫瘍剤の長期安定性が本発明の第1の目的である。従ってこれらの化合物の分解を促すことが知られた条件の使用は避けるべきである。過度の光、低いpH（4未満）及び高温は避けるべき3つの条件である。

本発明の組成物の約60℃までの温度での安定性につきここで述べる。試料をテストし25℃で数週間から1年の期間安定であることがわかった。

高いストレスを受けた溶液で見られるわずかな色変化は通常薬剤力価の安定性や効能の重大な低下を示すものではない。しかしにごっていたり沈澱のある溶液の使用は望ましくない。これらの沈澱粒子は静脈投与を妨害するおそれがある。

10

【0030】

【実施例】

次の例は本発明を例証するものである。

例1： 水溶液安定性に対する1，1-シクロブタンジカルボン酸（CBDC A）濃度の効果

カルボプラチンの安定性に対するCBDC A濃度の効果を50℃と60℃で調べた。10mg/mLまでのカルボプラチン水溶液を8，4，2，1，0.5，0.25及び0mg/mLのCBDC A濃度でつくった。

CBDC Aを含有する各溶液のpHをNaOHで6.0に調節した。CBDC Aなしの各溶液のpHは調節しなかった。カルボプラチンの周囲pHは～6.1であり、5.5から7.0に変わる。

20

これらの溶液を空気でパージ（バブリング）し、洗浄したNo. 04515/00 Wheaton 6mL薬瓶に、10mLの使い捨てシリンジとGelman No. 4192無菌0.2μmフィルターを用い濾過して注入した。各薬瓶は3mLの溶液を含み約50%の空気上部空間を残していた。すべての試験薬瓶をDai-kyo No. 759フルオロレシン被覆ストッパーで栓をしWheaton 20mmアルミニウム密封部材で密封した。25℃と40℃で長期安定性試験（8.5ヶ月及び9ヶ月）を行った。結果を表に示す。

【0031】

【表1】

30

第1表：25℃及び40℃でのカルボプラチンの物理的安定性

第1A表：

CBDCAの種々の濃度と上部空間ガスのpH6のカルボプラチンの10mg/mL
水溶液に対する効果

CBDCA実験

グループI：8ヶ月，16日，25℃：空気上部空間50%

CBDCA濃度 (mg/mL)	溶液の色	溶液の透明性
8	無色	沈澱なし
4	無色	沈澱なし
2	無色	沈澱なし
1	無色	沈澱なし
0.5	無色	沈澱なし
0.25	無色	沈澱なし
0	麦わら色	沈澱なし

10

20

グループII：8ヶ月，16日，25℃：各々の上部空間ガス

上部空間ガス	CBDCA (mg/mL)	溶液の色	溶液の透明性
N ₂	1	麦わら色	沈澱なし
空気	1	無色	沈澱なし
O ₂	1	無色	沈澱なし
N ₂	0	コハク色	沈澱なし
空気	0	麦わら色	沈澱なし
O ₂	0	無色	沈澱なし

30

【0032】

【表2】

第1B表：

空気上部空間をもつpH6のカルボプラチンの10mg/mL水溶液±1mg/mL
CBDCAの25℃の化学及び物理安定性に対する薬瓶充填容量の効果（空気パージ
溶液）

グループIII：9ヶ月，3日，25℃：種々の充填容量

薬瓶充填容積 (mℓ)	CBDCA (mg/mℓ)	溶液の色	溶液の透明性
2	1	無色	沈殿なし
4	1	無色	沈殿なし
6	1	無色	沈殿なし
8	2	無色	沈殿なし
10	1	無色	沈殿なし
12	1	無色	沈殿なし
2	0	無色	沈殿なし
4	0	無色	沈殿なし
6	0	無色	沈殿なし
8	0	無色	沈殿なし
10	0	麦わら色	沈殿なし
12	0	麦わら色	沈殿なし

10

20

【0033】

【表3】

第1C表：

空気上部空間をもち1mg/mL CBDCAを含有するカルボプラチンの10mg/
mL水溶液の化学及び物理安定性に対するpHの効果

グループIV：9ヶ月，27日，25℃：pHを変化

pH	溶液の色	溶液の透明性
4	無色	沈殿なし
5	無色	沈殿なし
6	無色	沈殿なし
7	無色	沈殿なし
8	無色	沈殿なし

30

40

【0034】

【表4】

第1D表：

40℃での6ヶ月及び8週間安定性に対するCBDCAの効果

シクロブタンジカルボン酸（CBDCA）の濃度をかえた新鮮なカルボプラチンを用いた。試料はNaOHでpH調節し空気でパージした。各薬瓶は6mlのタイプIガラス薬瓶に3.3mlのカルボプラチン溶液を含んでいた。上部空間は空気で充填した。

CBDCA (mg/ml)	外観	pH	濃度 (mg/ml)	カルボプラチン残存%
---------------	----	----	------------	------------

グループI－6ヶ月

8	透明	6.00	10.071	104.4
4	透明	6.01	9.887	99.4
2	透明	6.03	9.97	100.6
1	透明	6.04	9.944	97.4
0.5	麦わら色	6.09	9.999	104.3
0.25	麦わら色	6.03	9.915	98.9
0	黄色	5.85	9.946	99.0

10

20

グループII－8週間

8	透明	6.13	9.921	102.8
4	透明	6.09	10.014	100.7
2	透明	6.08	10.004	100.9
1	透明	6.07	10.044	98.4
0.5	透明	6.18	10.136	105.7
0.25	透明	6.16	10.077	100.5
0	透明	5.13	10.08	100.4

30

【0035】

【表5】

第1E表：

6ヶ月40℃安定性に対する充填容積の効果

液体充填 容積 (mL)	外観	CBDCA (mg/mL)	pH	カルボプラチン濃度 (mg/mL)	残存%
-----------------	----	------------------	----	----------------------	-----

グループI - (備考I参照)

12	麦わら色 沈殿なし	1	5.99	9.273	95.8%
10	麦わら色 沈殿なし	1	6.09	9.342	96.5%
8	麦わら色 沈殿なし	1	6.10	9.183	94.9%
6	麦わら色 沈殿なし	1	6.11	9.276	95.9%
4	麦わら色 沈殿なし	1	6.11	9.322	96.3%
2	麦わら色 沈殿なし	1	6.18	9.421	97.4%

グループII - (備考II参照)

12	コハク色 沈殿なし	0	5.68	9.602	97.2%
10	コハク色 沈殿なし	0	5.60	9.533	96.5%
8	コハク色 沈殿なし	0	5.63	9.496	96.1%
6	コハク色 沈殿なし	0	5.58	9.321	94.4%
4	コハク色 沈殿なし	0	5.61	9.457	95.7%
2	コハク色 沈殿なし	0	5.65	9.806	99.3%

備考I：シクロブタンジカルボン酸 (CBDCA) 1 mg/mLを含む新鮮な 10 mg/mL 溶液の pH を NaOH で 6.2 に調節した。全試料を空気パージし指示した溶出まで充填した。

備考II：新鮮な 10 mg/mL カルボプラチン (CBDCA なし) の pH は周囲条件 (調節せず) とした。全試料を空気パージし指示した容量まで充填した。

【0036】

【表6】

10

20

30

40

第1F表：

6ヶ月40℃溶液安定性に対するpHの効果

新鮮な10mg/mlカルボプラチン溶液を1mg/mlのシクロブタンジカルボン酸(CBDCA)を用いてつくった。pHは各試料でかえかつ調節した。全試料を空気パージし6mlタイプIガラス薬瓶に3.3ml充填した。上記空間に空気を充填した。試料番号は最初のpHで示す。全試料で1mg/mlCBDCAを用いた。

pH	外観	pH	カルボプラチン濃度 (mg/ml)	残存%
4	麦わら色 沈澱なし	4.13	10.060	96.4
5	透明 沈澱なし	5.06	10.141	97.1
6	透明 沈澱なし	6.07	9.986	96.4
7	透明 沈澱なし	6.75	9.713	89.6
8	麦わら色 沈澱なし	6.99	9.015	92.6

10

20

全試料をHPLCで分析して初期カルボプラチン濃度を求めた。所定の間隔で外観(即ち目視透明性、沈澱の存在、色)及びpHを記録した。次いでカルボプラチンの分析をした。最初の値に基づき各試料のカルボプラチン残存%を計算した。

【0037】

第2表：カルボプラチンの定量分析用HPLC法

カラム：A11tech 10ミクロンNH₂，4.6×150mm

30

検出：230nm

注入容量：20ml

試料濃度：約1mg/mL

希釈剤：Milli-Q水

外部標準：約1mg/mLカルボプラチン

温度：30℃

モービル相：アセトニトリル85%／Milli-Q水15%

流動速度：2.0mL/分

操作時間：15-18分

典型的保持時間：カルボプラチン10分

40

試料を60℃で1，2，4及び8週間、50℃で2，4，8及び16週間保存した。これら試料のデータを第3表及び第4表に示す。

【0038】

【表7】

第3表：

空気上部空間50%をもつpH6の10mg/mLカルボプラチン水溶液の化学及び
物理安定性に対するCBDCA*の濃度の効果

保存条件	CBDCA (mg/mL)	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の透明性
もと	8	6.00	9.65	100	無色	透明
もと	4	6.00	9.94	100	無色	透明
もと	2	6.01	9.91	100	無色	透明
もと	1	6.00	10.21	100	無色	透明
もと	0.5	6.08	9.59	100	無色	透明
もと	0.25	6.06	10.03	100	無色	透明
もと	0	7.17	10.05	100	無色	透明
1W60 °C	8	6.08	9.86	102.2	無色	透明
1W60 °C	4	6.09	9.79	98.5	無色	透明
1W60 °C	2	6.12	9.87	99.6	無色	透明
1W60 °C	1	6.01	9.9	96.9	無色	透明
1W60 °C	0.5	6.09	9.84	102.6	無色	透明
1W60 °C	0.25	6.25	9.93	99.1	無色	透明
1W60 °C	0	6.52	9.85	98.1	麦わら色	透明

【0039】

【表8】

第3表(続):

保存条件	CBDCA (mg/ml)	pH	カルボプラチン mg/ml	残存%	溶液の色	溶液の透明性
2W60°C	8	5.96	9.51	98.6	無色	透明
2W60°C	4	5.95	9.89	99.4	無色	透明
2W60°C	2	5.98	9.61	96.9	無色	透明
2W60°C	1	6	9.66	94.6	無色	透明
2W60°C	0.5	6.03	9.65	100.6	無色	透明
2W60°C	0.25	5.93	9.31	92.9	無色	透明
2W60°C	0	5.59	9.72	96.7	黄色	透明
2W60°C	8	6.22	8.83	91.5	麦わら色	透明
2W60°C	4	6.17	9.09	91.4	麦わら色	透明
2W60°C	2	6.15	9.14	92.2	麦わら色	透明
2W60°C	1	6.1	9.29	91	黄色	透明
2W60°C	0.5	6.09	9.26	96.5	黄色	透明
2W60°C	0.25	5.97	9.29	92.7	黄色	透明
2W60°C	0	5.52	9.28	92.4	コハク色	にごった 重沈殿
8W60°C	8	6.17	8.16	84.6	麦わら色	透明
8W60°C	4	6.12	8.58	86.3	麦わら色	透明
8W60°C	2	6.05	8.58	86.5	麦わら色	透明
8W60°C	1	5.99	8.61	84.3	黄色	透明
8W60°C	0.5	5.94	8.76	91.3	黄色	透明
8W60°C	0.25	5.85	8.95	89.3	コハク色	透明
8W60°C	0	5.59	8.85	88.1	褐色	にごった 重沈殿

* 1, 1-シクロブタンジカルボン酸

20mmテフロン表面をもつ栓つきの6ccタイプIガラス薬瓶に対し3.3mLの溶液

NaOHでpH6に調節

【0040】

【表9】

10

20

30

40

第4表：

空気上部空間50%をもつpH6の10mg/mLカルボプラチン水溶液の化学及び
物理安定性に対するCBDCA*の濃度の効果

保存条件	CBDCA (mg/mL)	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の透明性
2W50°C	8	5.91	9.13	94.6	無色	透明
2W50°C	4	5.91	9.49	95.5	無色	透明
2W50°C	2	5.91	9.03	91.1	無色	透明
2W50°C	1	5.88	9.51	93.2	無色	透明
2W50°C	0.5	5.99	9.88	103	無色	透明
2W50°C	0.25	6.01	9.54	95.1	無色	透明
2W50°C	0	5.88	9.66	96.2	麦わら色	透明
4W50°C	8	6.17	9.63	99.7	無色	透明
4W50°C	4	6.11	9.71	97.7	無色	透明
4W50°C	2	6.13	9.71	98	無色	透明
4W50°C	1	6.16	9.72	95.3	無色	透明
4W50°C	0.5	6.22	9.74	101.5	無色	透明
4W50°C	0.25	6.20	9.69	96.7	無色	透明
4W50°C	0	5.94	9.76	97.2	黄色	透明

10

20

30

【0041】

【表10】

第4表(続) :

保存条件	C B D C A (mg/ml)	p H	カルボプラチン mg/ml	残存%	溶液の色	溶液の透明性
8W50°C	8	6.07	9.29	96.2	無色	透明
8W50°C	4	6.08	9.45	95	無色	透明
8W50°C	2	6.09	9.44	95.3	無色	透明
8W50°C	1	6.02	9.47	95.3	麦わら色	透明
8W50°C	0.5	6.05	9.45	92.8	麦わら色	透明
8W50°C	0.25	5.95	9.53	98.6	麦わら色	透明
8W50°C	0	5.94	9.72	95.1	黄色	透明
16W50°C	8	6.12	8.78	91	無色	透明
16W50°C	4	6.11	8.99	90.4	無色	透明
16W50°C	2	6.08	9.11	92	麦わら色	透明
16W50°C	1	6.01	9.11	89.3	麦わら色	透明
16W50°C	0.5	5.98	8.96	93.3	麦わら色	透明
16W50°C	0.25	5.84	9.12	90.9	麦わら色	透明
16W50°C	0	5.65	9.11	90.7	コハク色	中沈澱

* 1, 1-シクロブタンジカルボン酸

20mmテフロン表面をもつ栓つきの6ccタイプI ガラス薬瓶当たり溶液3.3 mL。

NaOHでpH6に調節

【0042】

カルボプラチンの10mg/mL水溶液に極めて少量のC B D C Aを加えた場合でも上昇した温度において溶液(pH約6, ~50%, 空気上部空間)の物理安定性に対し効果を示した。前記表に示したようにC B D C Aを添加しない溶液は60°Cで4から8週間後、50°Cで16週間後に色がコハク色ないし褐色になった。褐色の無定形沈澱が認められた。反対に、C B D C Aを加えた溶液は色がずっと明るく60°Cで8週間又は50°Cで16週間沈澱を生じなかった。

添加した最低濃度のC B D C A(0.25mg/mL)でより60°Cでの8週間又は50°Cでの16週間の保存中目視できる沈澱形成はなかった。

【0043】

第3表に示した60°C4及び8週間データ及び第4表に示した50°C8週間及び16週間データから明らかなように、C B D C A濃度が増加すると色形成の強さが漸進的に低下する。

両温度においてカルボプラチンの化学安定性は存在するC B D C A濃度には影響されないようにみえた。第1表に示したようにC B D C Aを加えないカルボプラチン溶液のpHは検討中低下傾向を示した。しかしC B D C Aを含有する溶液のpHは極めて高い安定性を保持した。これは加えたC B D C Aが(NaOHを用いてpHを調節したことと相まって)緩衝効果をもつことを示しているといえる。

【0044】

例2:(ガスでパージした)溶液安定性に対する上部空間ガスの性質の効果

カルボプラチンの水溶液の安定性に対する窒素、酸素及び空気の効果を50℃及び60℃で調べた。カルボプラチン溶液はCBDCAを1mg/mL加えた上10mg/mLで調製した。pHは10N及び1NのNaOHで6.0に調節した対照溶液は10mg/mL (CBDCAを用いず、周囲pH~6.4)で調製した。

次いで酸素、空気又は窒素を1時間溶液にバブリングして溶液をガスで飽和させた。パージした溶液をGelman No. 4192無菌0.2µmフィルターを用い、洗浄したNo. 04515/00 Wheaton 6mL薬瓶(3mL, 充填容量50%)に濾過した。充填後、残った上部空間に各パージガスを充填した。上部空間ガスの損失又は汚染を防止するため薬瓶を直ちにDaikyo No. 759フルオロレシン被覆栓で栓をした。全部の薬瓶をWheaton 20mmアルミニウム密封部材で密封した。試料を60℃で1, 2, 4及び8週間、50℃で2, 4, 8及び16週間保存した。

これら試料のデータを第5表及び第6表に示す。

【0045】

【表11】

第5表:

pH6, CBDCA* ±1mg/mL, 60℃でのカルボプラチン10mg/mL
水溶液の化学及び物理安定性に対する上部空間ガスの効果

保存期間 (週)	CBDCA	薬瓶上部 空間ガス	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
0**	あり	窒素	6.00	10.07	100	無色	透明
0	あり	空気	6.00	10.18	100	無色	透明
0	あり	酸素	6.00	10.14	100	無色	透明
0	なし	窒素	6.44	9.87	100	無色	透明
0	なし	空気	6.44	9.87	100	無色	透明
0	なし	酸素	6.44	9.87	100	無色	透明
1	あり	窒素	6.10	9.93	98.5	コハク色	透明
1	あり	空気	6.10	9.77	96	無色	透明
1	あり	酸素	6.09	10.11	99.6	無色	透明
1	なし	窒素	5.82	9.63	97.5	褐色	褐色沈澱
1	なし	空気	5.73	9.61	97.3	麦わら色	透明
1	なし	酸素	5.81	9.72	98.4	無色	透明
2	あり	窒素	6.07	6.32	62.8	無色	黒色沈澱
2	あり	空気	5.95	9.54	93.7	麦わら色	透明
2	あり	酸素	5.98	9.60	94.6	無色	透明
2	なし	窒素	5.75	9.35	94.6	褐色	褐色沈澱
2	なし	空気	5.93	9.37	94.9	黄色	透明
2	なし	酸素	5.97	9.59	97.1	麦わら色	透明

10

20

30

40

50

【0046】

【表12】

第5表(続)：

保存期間 (週)	CBDCA	薬瓶上部 空間ガス	pH	カルボプラチン mg/ml	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
4	あり	窒素	6.80	0.14	1.4	無色	黒色沈殿
4	あり	空気	5.90	9.27	91	黄色	透明
4	あり	酸素	5.89	9.45	93.3	麦わら色	透明
4	なし	窒素	5.56	8.80	89.1	褐色	褐色沈殿
4	なし	空気	5.64	8.96	90.8	黄色	透明
4	なし	酸素	5.79	8.64	88	麦わら色	透明
8	あり	窒素	6.75	0.1	0.9	無色	黒色沈殿
8	あり	空気	5.78	8.33	8.18	黄色	透明
8	あり	酸素	5.77	8.41	82.9	麦わら色	透明
8	なし	窒素	5.40	7.59	76.8	褐色なし	褐色沈殿
8	あり	酸素	5.77	8.41	82.9	麦わら色	透明
8	なし	窒素	5.40	7.59	76.8	褐色なし	褐色沈殿
8	なし	空気	5.57	8.26	83.6	コハク色	軽沈殿
8	なし	酸素	5.42	8.44	85.5	麦わら色	透明

* 1, 1-シクロブタンジカルボン酸

20mm No.759テフロン表面の栓つき6ccタイプI (No.4515) ガラス薬瓶

当たり3.3 mLの溶液。

NaOHでpH6に調節

【0047】

【表13】

10

20

30

第6表：

pH 6, CBDCA* $\pm 1 \text{ mg/mL}$, 50°Cでのカルボプラチン 10 mg/mL
水溶液の化学及び物理安定性に対する上部空間ガスの効果

保存期間 (週)	CBDCA	薬瓶上部 空間ガス	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
2	あり	窒素	6.35	7.53	74.8	無色	黒色沈澱
2	あり	空気	6.94	9.68	95	無色	透明
2	あり	酸素	6.98	9.86	96.6	無色	透明
4	あり	窒素	6.46	2.78	27.6	無色	黒色沈澱
4	あり	空気	5.99	9.89	97.1	麦わら色	透明
4	あり	酸素	5.96	10.0 9	99.6	無色	透明
8	あり	窒素	6.80	0.21	2	無色	黒色沈澱
8	あり	空気	5.95	9.34	91.6	麦わら色	透明
8	あり	酸素	5.93	9.53	93.9	無色	透明
8	なし	窒素	5.57	8.95	90.6	褐色	褐色沈澱
8	なし	空気	5.70	9.18	93	黄色	透明
8	なし	酸素	5.57	9.29	94.1	麦わら色	透明
16	あり	窒素	7.03	0.11	1.1	無色	黒色沈澱
16	あり	空気	5.93	8.94	87.8	麦わら色	透明
16	あり	酸素	5.85	9.03	89	無色	透明
16	なし	窒素	6.28	2.17	22	無色	黒色及び 銀色沈澱
16	なし	空気	5.60	8.75	88.6	黄色	軽沈澱
16	なし	酸素	5.52	8.82	89.4	麦わら色	透明

* 1. 1-シクロブタンジカルボン酸。20mm Na759テフロン表面の栓つき
6ccタイプ1 (Na4515) ガラス薬瓶当たり3.3 mLの溶液。NaOHでpH 6に調節

【0048】

第5表及び第6表の結果はカルボプラチン水溶液の物理及び化学安定性に対し薬瓶上部空間ガスが顕著な効果をもつことを明瞭に示している。試料の窒素ページによって酸素のカルボプラチンに対する比を低下させた場合60°Cで1-2週間以内に(第5表)、また50°Cで4-16週間以内に(第6表)沈澱(不溶性分解/転化生成物)が生ずる。CBDCAを含有する溶液に対し窒素ページし加温下に保存すると高いカルボプラチン力価損失をもたらし、上澄液は(沈澱の結果)無色で残った。これらは白金酸化物と思われる重質で暗黒色の沈澱を含んでいた。

【0049】

CBDCAを加えず同様に窒素ページ(酸素なし)した溶液は通常、18ヶ月以上より低

10

20

30

40

50

温（4－30℃）で保存した溶液中に観察されるオリゴマー混合物と同定される物質と同様のモルホロジーをもつきれいな褐色の無定形沈澱をもたらした。第4表に示すようにC B D C Aを加えず50℃で16週間保存した窒素パージ（酸素なし）した溶液は白金酸化物及び金属白金特有の黒色及び銀色沈澱を生じた。

50℃及び60℃で、空気上部空間（C B D C Aあり及びなしで薬瓶充填容量～50%）をもつカルボプラチン溶液は、対応する窒素パージ（空気なし）した溶液に比し沈澱生成が少なくまたずっと高いカルボプラチン力価保持性を示した。また空気の上部空間をもち1mg/mLのC B D C Aを含有するカルボプラチン溶液は、C B D C A濃度の効果を検討した実験でみられたと同じ色の低下及び沈澱の抑制を示した

【0050】

酸素パージ試料は加えたC B D C Aの存否にかかわらず10mg/mLカルボプラチン水溶液の物理安定性の効果がある。これは60℃8週間及び50℃16週間でわずかな色形成（即ち麦わら色）及び沈澱形成の抑制を示している第3表及び第4表のデータで裏付けられる。カルボプラチンの力価保持性は1mg/mLのC B D C Aの存否いずれの場合も空気パージ溶液と酸素パージ溶液とで同様である。

【0051】

例3：溶液安定性に対する薬瓶充填容量の効果

カルボプラチン水溶液の安定性に対する薬瓶充填容量（即ち非充填上部空間）の効果を50℃及び60℃で調べた。10mg/mLのカルボプラチンの溶液を（それぞれC B D C A 1mg/mLを用いて）つくった。pHを10N及び1NNaOHで6.0に調節した

。対照溶液を10mg/mL（C B D C Aなし、周囲pH～5.7）でつくった。すべての溶液を1時間空気をパージ（バブリング）して空気を飽和した。パージ後、溶液をGelman No. 4192無菌0.2µmフィルターを用い洗浄したNo. 04514/00 Wheaton 10mL薬瓶（全容量14mL）中に濾過した。薬瓶充填容量（即ち全液体容量）は2, 4, 6, 8, 10及び12mLだった。薬瓶をDaikyō No. 759フルオロレシン被覆栓でとめ、Wheaton 20mmアルミニウムシールで密封した。試料を60℃で1, 2, 4及び8週間後及び50℃で2, 4, 8及び16週間後に分析した。データを第7表及び第8表に示す。より長期間の安定性をもつ試料はより低温（4.24及び40℃）に置いた。最初の試料及び安定化した試料を化学的及び物理的に分析した。

【0052】

【表14】

10

20

30

第7表：

空気上部空間（空気パージした溶液）をもつpH6，CBDCA* ± 1 mg/mL
でのカルボプラチンの10 mg/mL水溶液の60℃の化学及び物理安定性に対する
薬瓶充填容量の効果

保存期間 (週)	CBDCA	液体充填 容量(mL)	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
も	あり	2	6.24	9.68	100	無色	透明
も	あり	4	6.24	9.68	100	無色	透明
も	あり	6		9.68	100	無色	透明
も	あり	8		9.68	100	無色	透明
も	あり	10	6.24	9.68	100	無色	透明
も	あり	12	6.24	9.68	100	無色	透明
も	なし	2	5.67	9.88	100	無色	透明
も	なし	4	5.67	9.88	100	無色	透明
も	なし	6	5.67	9.88	100	無色	透明
も	なし	8	5.67	9.88	100	無色	透明
も	なし	10	5.67	9.88	100	無色	透明
も	なし	12	5.67	9.88	100	無色	透明
1	あり	2	6.32	9.55	98.7	無色	透明
1	あり	4	6.23	9.49	98.1	無色	透明
1	あり	6	6.20	9.48	98	無色	透明
1	あり	8	6.15	9.55	98.6	無色	透明
1	あり	10	6.19	9.44	97.5	無色	透明
1	あり	12	6.20	9.41	97.2	無色	透明
1	なし	2	5.72	9.82	99.5	無黄	透明
1	なし	4	5.77	9.77	99	無黄	透明
1	なし	6	5.73	9.77	98.9	無黄	透明
1	なし	8	5.74	9.76	98.8	無黄	透明
1	なし	10	5.74	9.83	99.5	無黄	透明
1	なし	12	5.77	9.73	98.5	無黄	透明
2	あり	2	6.22	9.31	96.2	麦わら色	透明
2	あり	4	6.20	9.23	95.4	麦わら色	透明
2	あり	6	6.20	9.21	95.2	麦わら色	透明
2	あり	8	6.20	9.22	95.3	麦わら色	透明
2	あり	10	6.19	9.13	94.4	麦わら色	透明
2	あり	12	6.20	9.11	94.1	麦わら色	透明
2	なし	2	5.75	9.54	96.6	黄	透明
2	なし	4	5.71	9.57	97.4	黄	透明
2	なし	6	5.59	9.48	96.0	黄	透明
2	なし	8	5.65	9.41	95.2	黄	透明
2	なし	10	5.58	9.37	94.8	コハク色	にごった沈
2	なし	12	5.57	9.35	94.6	コハク色	にごった沈

【0053】

【表15】

10

20

30

40

第7表(続):

保存期間 (週)	CBDCA	液体充填 容量(mL)	pH	カルボプラチン mg/ml	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
4	あり	2	6.19	8.85	91.5	麦わら色	透明
4	あり	4	6.20	8.79	90	麦わら色	透明
4	あり	6	6.22	8.81	91	麦わら色	透明
4	あり	8	6.17	8.73	90.3	黄褐色	透明
4	あり	10	6.17	8.69	89.8	黄褐色	透明
4	あり	12	6.19	8.55	88.4	黄褐色	透明
4	なし	2	5.72	9.16	92.8	黄褐色	透明
4	なし	4	5.71	9.06	92.2	黄褐色	透明
4	なし	6	5.63	9.13	92.4	コハク色	透明
4	なし	8	5.61	9.05	90.4	褐色	透明
4	なし	10	5.66	8.87	89.8	褐色	透明
4	なし	12	6.40	4.32	43.8	コハク色	透明
8	あり	2	5.93	7.70	79.6	黄色	透明
8	あり	4	5.92	7.69	79.5	黄色	透明
8	あり	6	5.89	7.67	79.3	黄色	透明
8	あり	8	5.88	7.66	79.1	黄色	透明
8	あり	10	5.86	7.45	76.9	コハク色	透明
8	あり	12	6.58	0	0	無色	透明
8	なし	2	5.39	8.02	81.1	コハク色	透明
8	なし	4	5.32	7.96	80.6	コハク色	透明
8	なし	6	5.32	7.89	79.9	褐色	透明
8	なし	8	5.26	7.76	78.5	褐色	透明
8	なし	10	6.43	0.68	6.9	無色	透明
8	なし	12	6.43	0	0	無色	透明

CBDCA=1, 1-シクロブタンジカルボン酸

* 20mm Na759テフロン表面の栓つき10ccタイプIガラス薬瓶に入れた溶液、
NaOHでpH6に調節

【0054】

【表16】

第8表：

空気上部空間をもつpH6，CBDCA* ±1mg/mLでのカルボプラチン10
mg/mL水溶液の50℃の化学及び物理安定性に対する薬瓶充填容量の効果

保存期間 (週)	CBDCA	薬瓶充填 容量	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
2	あり	2mL	6.49	9.48	97.9	無色	透明
2	あり	4mL	6.49	9.53	98.5	無色	透明
2	あり	6mL	6.48	9.55	98.6	無色	透明
2	あり	8mL	6.31	9.52	98.4	無色	透明
2	あり	10mL	6.29	9.53	98.5	無色	透明
2	あり	12mL	6.31	9.48	98	無色	透明
2	なし	2mL	6.13	9.9	100.2	麦わら色	透明
2	なし	4mL	6.1	9.82	99.4	麦わら色	透明
2	なし	6mL	6.05	9.49	95.7	麦わら色	透明
2	なし	8mL	5.92	9.79	99.1	麦わら色	透明
2	なし	10mL	6.02	9.8	99.2	麦わら色	透明
2	なし	12mL	6.1	9.84	99.6	麦わら色	透明
4	あり	2mL	6.29	9.48	98	無色	透明
4	あり	4mL	6.21	9.43	97.5	無色	透明
4	あり	6mL	6.27	9.39	97.1	無色	透明
4	あり	8mL	6.32	9.45	97.7	無色	透明
4	あり	10mL	6.03	9.5	98.2	無色	透明
4	あり	12mL	6.30	9.49	98.1	無色	透明
4	なし	2mL	6.10	9.83	99.5	麦わら色	透明
4	なし	4mL	6.23	9.79	99.1	麦わら色	透明
4	なし	6mL	6.05	9.69	98.1	麦わら色	透明
4	なし	8mL	5.91	9.74	98.7	黄褐色	透明
4	なし	10mL	5.98	9.71	98.3	黄褐色	透明
4	なし	12mL	5.94	9.71	98.4	黄褐色	透明
8	あり	2mL	6.22	9.09	93.9	麦わら色	透明
8	あり	4mL	6.20	9.10	94.1	麦わら色	透明
8	あり	6mL	6.17	9.09	93.9	麦わら色	透明
8	あり	8mL	6.17	9.06	93.7	麦わら色	透明
8	あり	10mL	6.15	9.05	93.5	麦わら色	透明
8	あり	12mL	6.14	9.09	94	麦わら色	透明
8	なし	2mL	5.93	9.50	96.2	黄褐色	透明
8	なし	4mL	6.06	9.29	94	黄褐色	透明
8	なし	6mL	5.75	9.30	94.2	黄褐色	沈澱
8	なし	8mL	5.66	9.39	95.1	黄褐色	沈澱
8	なし	10mL	5.63	9.34	94.5	コハク色	沈澱
8	なし	12mL	5.62	9.34	94.6	コハク色	沈澱

【0055】

【表17】

10

20

30

40

第8表(続) :

保存期間 (週)	CBDCA	薬瓶充填 容量	pH	カルボプラチン mg/ml	残存%	溶液の色	溶液の 透明性
16	あり	2mL	6.07	8.67	89.6	麦わら色	透明
16	あり	4mL	6.07	8.67	89.6	麦わら色	透明
16	あり	6mL	6.07	8.66	89.5	麦わら色	透明
16	あり	8mL	6.07	8.63	89.2	黄色	透明
16	あり	10mL	6.10	8.65	89.4	黄色	透明
16	あり	12mL	6.11	8.67	89.6	黄色	透明
週/°C							
16/50°C	なし	2mL	5.56	9.08	92	黄色	にごった 重沈澱
16/50°C	なし	4mL	5.52	9.04	91.4	黄色	軽沈澱
16/50°C	なし	6mL	5.47	8.96	90.7	黄色	軽沈澱
16/50°C	なし	8mL	5.43	8.92	90.4	コハク色	中沈澱
16/50°C	なし	10mL	5.41	8.89	90	コハク色	中沈澱
16/50°C	なし	12mL	5.40	8.87	89.8	褐色	重沈澱

* 1, 1-シクロブタンジカルボン酸

× 20mmテフロン表面の栓つき10ccタイプIガラス薬瓶に入れた溶液、
NaOHでpH6に調節、全薬瓶容量は14mL。

【0056】

50°C及び60°Cで10mg/mLのカルボプラチン水溶液(CBDCAなし、当初周囲pH~5.7)中で形成した沈澱の量は10cc薬瓶中に充填した溶液の容量(最大充填容量~14mL)に直接関係した。充填容量が増加すると(相対的に酸素:カルボプラチン比が減少)、色強さ、沈澱量が共に増加した。これはカルボプラチンの安定性が存在する酸素の量(比)に相関し上部空間ガスの安定性に対する効果を示している。

第6表のデータは10-12mLの溶液(CBDCA添加なし)の高い薬瓶充填容量(低い酸素有効量)は60°Cで8週間後にかなりの力価損失をもたらし、黒色及び銀色の沈澱(白金の酸化物及び金属白金と思われる)を生じたことを示している。

【0057】

50°C及び60°Cで保存した添加CBDCAなしのカルボプラチン溶液はすべての充填容量で沈澱を生じた(沈澱形成時間は温度が高いか充填容量が大きいほど早くまた存在する量も多い)。極めて高い充填容量(即ち10-12mL)の薬瓶を除き、50°C及び60°Cで形成した沈澱は褐色の無定形型のオリゴマー混合物が主体だった。分解した多くの試料中に円形のマルタクロス(maltese cross)状結晶が観察された。

【0058】

例4: 溶液安定性(空気パージ溶液)に対するpHの効果

10mg/mLのカルボプラチンの水溶液安定性に対するpHの効果は50°C及び60°Cで調べた。CBDCAを1mg/mLの温度で各溶液に加えた。溶液のpHを1N及び1

10

20

30

40

50

0 N NaOHを用いて4, 5, 6, 7及び8に調節した。添加C B D C Aなしの溶液についてのpHの効果は、カルボプラチンを他の化合物に転換せずにpHを調節することが困難なので（たとえばHClを加えるとシスプラチンに転換する）、実験しなかった。

各溶液を1時間空気をバブリングしてパージし、次いでGelman No. 4192の0.2 µm無菌フィルターを用い洗浄したNo. 04515/00

Wheaton 6 mL薬瓶に濾過した。各薬瓶にカルボプラチン溶液3 mLを充填した（8充填容量50%）。

薬瓶をDaikyo No. 759フルオロレシン被覆栓でとめ、Wheaton 20 mmアルミニウム密封部材で密封した。試料を60℃で1, 2, 4及び8週間、50℃で2, 4, 8及び16週間保存した。データを第9表に示す。

10

【0059】

【表18】

第9表：

空気上部空間をもつCBDCA、1mg/mLを含むカルボプラチンの10
mg/mLの水溶液の化学及び物理安定性に対するpHの効果

保存条件	pH	カルボプラチン mg/mL	残存%	溶液の色	溶液の透明性
もと	4.02	10.43	100	無色	透明
もと	5.00	10.45	100	無色	透明
もと	6.06	10.36	100	無色	透明
もと	7.06	10.24	100	無色	透明
もと	8.00	9.73	100	無色	透明
1W60°C	3.82	9.41	90.2	麦わら色	透明
1W60°C	4.89	10.3	98.6	無色	透明
1W60°C	5.94	10.1	97.5	無色	透明
1W60°C	6.72	9.83	96	無色	透明
1W60°C	7.00	8.92	91.6	無色	透明
2W60°C	4.12	10.38	99.5	黄色	透明
2W60°C	5.06	10.14	97.1	麦わら色	透明
2W60°C	6.10	9.95	96.1	麦わら色	透明
2W60°C	6.70	9.53	93.1	麦わら色	透明
2W60°C	6.81	8.67	89.1	麦わら色	透明
4W60°C	4.30	9.24	88.5	コハク色	透明
4W60°C	5.12	9.62	92.1	黄色	透明
4W60°C	6.07	9.20	88.8	麦わら色	透明
4W60°C	6.53	8.71	85.1	麦わら色	透明
4W60°C	6.64	7.59	77.9	麦わら色	透明
8W60°C	4.54	9.43	90.4	褐色	透明
8W60°C	5.20	9.20	88.1	コハク色	透明
8W60°C	6.03	8.42	81.3	黄色	透明
8W60°C	6.44	7.98	77.9	黄色	透明
8W60°C	6.56	7.14	73.4	コハク色	透明

【0060】

【表19】

10

20

30

40

第9表(続) :

保存条件	pH	カルボプラチン mg/ml	残存%	溶液の色	溶液の透明性
2W50°C	4.00	10.32	99	麦わら色	透明
2W50°C	5.06	10.38	99.4	無色	透明
2W50°C	6.12	10.36	100	無色	透明
2W50°C	6.98	10.17	99.3	無色	透明
2W50°C	7.49	9.60	98.7	無色	透明
4W50°C	4.05	10.01	96	黄色	透明
4W50°C	5.03	9.44	90.4	麦わら色	透明
4W50°C	6.09	10.03	96.8	無色	透明
4W50°C	6.77	9.75	95.1	無色	透明
4W50°C	7.18	9.10	93.5	無色	透明
8W50°C	4.05	10.01	65.9	黄色	透明
8W50°C	5.03	10.00	95.8	麦わら色	透明
8W50°C	6.09	9.81	94.8	無色	透明
8W50°C	6.77	9.43	92.2	無色	透明
8W50°C	7.18	8.88	91.2	麦わら色	透明
16W50°C	4.53	9.73	93.3	コハク色	透明
16W50°C	5.16	9.67	92.6	黄色	透明
16W50°C	6.06	9.68	93.5	麦わら色	透明
16W50°C	6.55	8.80	85.9	麦わら色	透明
16W50°C	6.73	8.23	84.5	麦わら色	透明

* W=週

20mmテフロン表面の栓つき6ccタイプIガラス薬瓶当たり溶液3.3 mL。

NaOHで種々のpHに調節。

【0061】

添加C B D C A 1mg/mLを含むカルボプラチンの10mg/mL水溶液(空気上部空間として薬瓶充填容量~50%)の化学及び物理安定性に対するpHの効果を示す。最初のpH(即ちpH4-8)とは独立に、60°Cで8週間、50°Cで16週間全溶液が透明性と沈澱のない状態を保った。これは物理安定性に対しC B D C Aの添加が有効であることを示している。

加温下に保存した溶液の色、最も低い初期pH(pH4)で最も強かった。初期pH6-7の試料の色形成が最も小さかった。

化学安定性(カルボプラチン力価保持)はpHが4から8に増加するとわずかに低下した(50°C8及び16週のデータと60°C8週のデータが最も明瞭である)。初期pH4-7の溶液にとって、分解した試料のpHは比較的变化しなかった(即ち<0.5pH単位変化)。これらの予備検討で得た物理及び化学データから4-7の形成pHが全体の化学

10

20

30

40

50

及び物理安定性にとって最適であることが分かる。

【0062】

全体の結果：

ここに示したデータはC B D C Aと空気又は酸素のパーセントと容器の上部空間のかなりの量の空気又は酸素（即ち10容量%から50容量%又はそれ以上）が満足する化学及び物理安定性をもつ保存性カルボプラチン溶液をもたらすことを示してゐる。これらの安定性は、溶液が最低限の色形成（一般に、透明、コハク色、黄色又は緑色）を示した固体沈澱を全く又は殆ど形成しないことによって裏付けられる。

水酸化ナトリウム、さらに所望によりC B D C Aでの緩衝化又はpH保持は有効である。

カルボプラチン濃度の5－40%のC B D C A濃度は色と沈澱の生成を抑制する。

10

本発明の範囲を離れることなく当業者は適宜の変形をなしうる。

フロントページの続き

- (72)発明者 ラワン プサンチ
アメリカ合衆国ニューヨーク州 13084 ラファイエット ルート20 6842
- (72)発明者 ロバート ケイ ペローン
アメリカ合衆国ニューヨーク州 13090 リバプール トムウッド ドライブ 7353
- (72)発明者 スコット アール ステンバーグ
アメリカ合衆国ニューヨーク州 13027 バルドウインズビル バン バレン ロード 7215
- (72)発明者 シーラム アグハーカー
アメリカ合衆国ニューヨーク州 13066 ファイエットビル ウォターフォード ウッド ウエー 5104
- (72)発明者 ジョセフ ビー ボガーダス
アメリカ合衆国ニューヨーク州 13104 マンリウス ペンストック ウエー 8239

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特開昭63-239292 (JP, A)
特開昭49-48621 (JP, A)
欧州特許出願公開第334551 (EP, A1)
特開平3-56420 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K
CA(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)