

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-49**
(22) Přihlášeno: **22.01.2007**
(40) Zveřejněno: **30.07.2008**
(Věstník č. 31/2008)
(47) Uděleno: **03.06.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.07.2009**
(Věstník č. 28/2009)

(11) Číslo dokumentu:

300 665

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/132 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 4477387; CZ 298581; CZ 295584; CZ PV 2007-48; US 6153646.

(73) Majitel patentu:

PLIVA-Lachema a. s., Brno, CZ

(72) Původce:

Žaludek Bořek RNDr., Brno, CZ

Zatloukalová Libuše RNDr., Brno, CZ

Žák František Ing., Brno, CZ

Matějková Božena Ing., Brno, CZ

Tkadlečková Hana RNDr., Brno, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Sterilní kapalná farmaceutická kompozice a způsob její výroby

(57) Anotace:

Sterilní kapalná farmaceutická kompozice, zejména určená pro parenterální podání a k léčbě nádorových onemocnění citlivých na oxaliplatinu, obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku, farmaceuticky přijatelné vodné rozpouštědlo a stabilizující přísadu ve stabilizačně účinném množství, jejíž podstata spočívá v tom, že jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr v kombinaci s alespoň jednou látkou zvolenou z množiny zahrnující kyseliny odvozené od neutrálních alkoholických cukrů, jejich laktony a jejich soli, jakož i způsob výroby této kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se alespoň jeden neutrální alkoholický cukr rozpustí ve vodě, načež se v získaném roztoku rozpustí oxaliplatin a k získanému roztoku se přidá alespoň jedna kyselina odvozená od neutrálního alkoholického cukru a/nebo její laktan a/nebo její sůl a hodnota pH získaného roztoku se případně upraví přidávkou hydroxidu alkalického kovu a/nebo hydroxidu kovu alkalických zemin na hodnotu pH 3,5 až 7,5, načež se získaný roztok sterilizuje filtrací a rozplňuje do obalových jednotek a případně se inertizuje dusíkem nebo argonem.

CZ 300665 B6

Sterilní kapalná farmaceutická kompozice a způsob její výroby

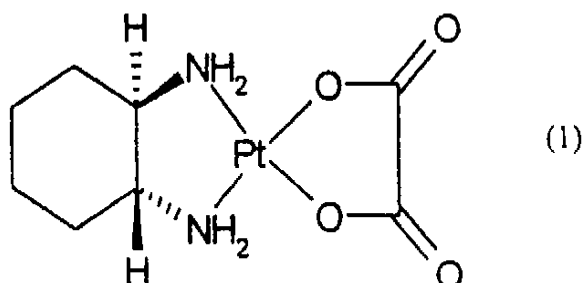
Oblast techniky

Vynález se týká sterilní kapalné farmaceutické kompozice vhodné pro parenterální podání obsahující jako účinnou látku oxaliplatinu, farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo a látky fyzikálně i chemicky stabilizující účinnou látku, jakož i způsobu výroby této kompozice.

Dosavadní stav techniky

Oxaliplatina je antineoplastická látka ze skupiny platinových derivátů, kde je atom platiny vázán v komplexu s 1,2-cyklohexandiaminem (dach) a oxalátovým ligandem. Oxaliplatina byla poprvé připravena v opticky čisté formě Kidanim v roce 1978 izolací ze směsi isomerů.

Chemicky se jedná o $\{trans-(1R,2R)-1,2\text{-cyklohexandiamin}\}-(\text{oxalato})\text{platnatý}$ komplex.



Oxaliplatina (1) je bílá jemně krystalická látka, omezeně rozpustná ve vodě (přibližně 8 mg/ml při 37 °C), prakticky nerozpustná v etheru a ethanolu.

Oxaliplatina vykazuje široké spektrum jak *in vitro* cytotoxicity, tak *in vivo* protinádorové aktivity na širokém spektru nádorových modelových systémů. Působí rovněž *in vitro* a *in vivo* u modelových systémů rezistentních na cisplatinu. V kombinaci s 5-FU bylo pozorováno synergistické cytotoxické působení jak *in vitro* tak *in vivo*.

V současné době je zatím nejrozšířenější celosvětově obchodovanou lékovou formou oxaliplatiny přípravek vyrobený lyofilizací roztoku oxaliplatiny a vhodné konstituční látky.

Před aplikací pacientovi je nutné provést rekonstituci lyofilizátu a naředění vzniklého roztoku infuzním médiem – 5% roztokem glukózy – na výslednou koncentraci 0,2 až 0,7 mg/ml.

Oxaliplatina se podává formou infúze do periferní žíly nebo centrálním žilním katetrem po dobu 2 až 6 hodin obvykle v dávce 85 mg/m².

Syntéza oxaliplatiny probíhá v několika krocích. Základní syntetická cesta je popsána v práci Kidani Y. a spol., *Gann* sv. 77, 637 (*Chem. Abstr.* sv. 94, 4129d), v japonské patentové přihlášce JP 53031648 A (*Chem. Abstr.* sv. 89, 199862y) a americkém patentu US 4 169 846.

První stupeň syntézy spočívá v reakci tetrachloroplatnatanu draselného s *trans*-(1R,2R)- izomerem 1,2-cyklohexandiaminu. Přitom dojde k substituci dvou chlorových ligandů v tetrachloroplatnatém aniontu za aminoskupiny dvouvazného ligandu za vzniku komplexu [PtCl₂(dach)]. Přitom se uzavře termodynamicky stálý pětičlenný kruh zahrnující centrální atom platiny s příznivým sférickým uspořádáním. V dalším stupni se připraví reakcí s dusičnanem stříbrným akvakomplex [Pt(dach)(H₂O)₂]⁺ a tento se nechá reagovat s kyselinou šťavelovou nebo šťavelanem

draselným. Přitom vznikne oxaliplatina, jejíž dvou vazný oxalátový ligand opět vytvoří s centrálním atomem platiny stabilní pětičlenný kruh.

5 Nevýhodou obecně používané literárně popsané syntetické cesty nebo i syntézy modifikované podle celé řady publikovaných vynálezů je použití velkého množství organických a anorganických činidel, které jako doprovodné nečistoty mohou kontaminovat výsledný produkt, tj. oxaliplatinu.

10 Jedná se zejména o ionty alkalických kovů (ionty sodné, popřípadě draselné a kovů alkalických zemin), ionty stříbrné a příslušné anionty tj. anionty chloridové, jodidové, dusičnanové, popřípadě acetátové a v neposlední řadě i zbytkové oxalátové ionty. Uvedené doprovodné nečistoty jsou pak na závadu jakosti léčivé formy, která se používá pro přípravu infuze.

15 Je totiž všeobecně známo, že se oxaliplatina ve vodných roztocích rozkládá za vzniku monomerních a dimerních akvakomplexů s centrálním atomem platiny v oxidačním čísle II. Rovněž se mohou tvořit degradační produkty s platinou v oxidačním čísle IV. Množství těchto degradačních produktů pak má významný vliv na toxikologický profil přípravku. S ohledem na současné použití oxaliplatiny v lékařské praxi – ve formě intravenózní infuze – jak je popsáno výše, je nanejvýš nutné zajistit vysokou a dlouhodobě zaručenou jakost a tím i bezpečnost léčivé formy.

20 Jednou z možností zajištění dlouhodobé jakosti přípravku je použití lyofilizace vhodné kompozice, neboť se jedná o proces v jehož průběhu se roztok kompozice nejprve zmrazí a poté se obsah rozpouštědla – zpravidla vody – redukuje sublimací za snížené teploty a posléze resorpcí na úroveň zabráňující průběhu degradačních chemických reakcí.

25 Z hlediska přípravy finální aplikační formy – kapalného infúzního roztoku – má lyofilizát zřejmě nevýhody. Je nutné jej nejprve rekonstituovat a potom teprve ředit na požadovanou koncentraci. V průběhu rekonstituce je v některých případech nutné – aby byl lyofilizační koláč zcela převeden do roztoku – roztok protřepat. Tato zdlouhavá manipulace s preparátem zvyšuje riziko kontaminace personálu a prostředí, což je nežádoucí s ohledem na jeho toxicitu. Zároveň se zvyšuje i možnost mikrobiální kontaminace přípravku samotného.

30 Rovněž evidentní nevýhodou lyofilizované formy je technologická i ekonomická náročnost její výroby. Farmaceutická výroba lyofilizovaných forem je totiž velmi nákladná a vyžaduje speciální zařízení a znalosti personálu.

40 Nevýhody spojené s komplikovanou přípravou finální aplikační formy rekonstitucí a ředěním lyofilizátu a ekonomickou náročností výroby lyofilizované formy řeší kapalná forma přípravku s oxaliplatinou. Zároveň však musí být zajištěna její dostatečná stabilita a terapeutická účinnost srovnatelná s lyofilizovanou formou.

45 Tohoto cíle se snažila řada autorů dosáhnout různými způsoby. Jednou ze zkoušených možností bylo zařazení více či méně účinných čistících procesů v průběhu vlastní syntézy účinné látky – oxaliplatiny a připravit produkt prostý kontaminujícími látkami, které mohou rozklad katalyzovat. Stříbrné ionty, které v roztoku oxaliplatiny zůstávají po odfiltrování chloridu stříbrného, byly dosrážovány podle EP 0 617 043 přidávkou jodidu sodného nebo draselného.

50 Autoři patentu JP 5 301 884 použili při čištění připraveného akvakomplexu reverzní osmózu, čímž získali finální produkt s výrazně sníženým obsahem doprovodných nečistot, jakými jsou výše zmiňované anionty a kationty.

V patentu EP 567 438 se popisuje způsob použití vysokotlaké kapalně chromatografie pro přípravu oxaliplatiny s vysokou čistotou.

Účinné čištění léčivé látky zvyšuje náklady na její přípravu a tím i cenu finální lékové formy, a to v důsledku ztrát při jednotlivých klasických čistících operacích, popřípadě i technické náročnosti navrhovaných řešení využívajících moderní separační postupy.

5 Příprava vysoce čisté oxaliplatiny umožnila získání kapalně lékové formy tvořené roztokem, který obsahoval pouze účinnou látku a vodu, jak je popisováno v patentové přihlášce WO 96 04904, která chrání farmaceuticky stabilní přípravek na bázi oxaliplatiny uzpůsobený pro okamžitou parenterální aplikaci, který tvoří roztok oxaliplatiny o koncentraci 1 až 5 mg/ml účinné látky ve vodě, který má pH v rozmezí 4,5 až 6,5, přičemž tento vodný roztok zůstává při skladování po přijatelnou dobu čirý, bezbarvý a prostý sraženiny a obsah účinné látky v něm neklesne pod 95 % původního množství.

10 Rozklad účinné látky může však být katalyzován i stopovým množstvím nečistot, které mohou být běžnými kontrolními metodami nepostřehnutelné a mohou být obsaženy i ve vyčištěné účinné látce.

15 Vodné roztoky oxaliplatiny proto nebyly vždy dostatečně stabilní, i když k jejich přípravě byla použita čištěná substance. Cílem dalšího studia se proto stalo zvýšení stálosti kapalného přípravku s oxaliplatinou přidavky různých stabilizátorů, které měly ochránit účinnou látku před negativními vlivy doprovodných nečistot iniciujících rozkladné reakce.

20 Předmětem WO 99 43355 je farmaceuticky stabilní kompozice tvořená roztokem oxaliplatiny, její použití v léčbě rakovinných nádorů a příprava spolu s metodou stabilizace roztoku oxaliplatiny. Tato metoda spočívá v přidavku účinného stabilizujícího množství pufru na bázi kyseliny šťavelové nebo její soli s alkalickým kovem k vodnému roztoku oxaliplatiny. Stabilizace je založena na Le Chatelierově principu posouvání reakční rovnováhy. Protože kyselina šťavelová vzniká rozkladem oxaliplatiny, předpokládá se, že její přídavek může v rovnovážné směsi rozklad potlačit. Kyselina šťavelová je však toxická a může poškozovat ledviny i jiné tělesné orgány. Vhodnost stabilizace roztoků oxaliplatiny kyselinou šťavelovou a/nebo jejími solemi je sporná i proto, že 30 nebere v úvahu, že se jedná o chelátovou vazbu ligandů v komplexu. O nevhodnosti tohoto způsobu stabilizace svědčí mimo jiné i to, že předmětem jiné patentové přihlášky (WO 03 004505) byla příprava oxaliplatiny dalším čištěním zbavované kyseliny šťavelové.

35 Jiný postup stabilizace přípravku na bázi oxaliplatiny je popsán v WO 03 047587. Stabilizace kapalně formulace prakticky spočívá v přidavku efektivního množství kyseliny mléčné, jejích solí nebo laktátového pufru jako stabilizační přísady do vodného roztoku oxaliplatiny.

40 Předmětem ochrany US 2003 109515 je stabilní kapalná injekce obsahující kyselinu malonovou a/nebo její sůl a farmaceuticky akceptovatelné vehikulum. Vehikulum je definováno jako voda.

V patentových nárocích je dále upřesňována koncentrace kyseliny malonové nebo její soli, pH roztoku, množství oxaliplatiny (do 10 mg/ml), čistota a bod tání oxaliplatiny, způsob přípravy injekčního roztoku a jeho použití.

45 WO 01 15691 chrání kapalně přípravek obsahující oxaliplatinu o koncentraci nejméně 7 mg/ml v rozpouštědle obsahujícím dostatečné množství nejméně jednoho hydroxyderivátu vybraného ze skupiny zahrnující 1,2-propandiol, glycerol, maltitol, sacharózu a inositol. Předmětem patentové přihlášky však v tomto případě není stabilizace injekčních přípravků, ale spíše zvýšení rozpustnosti oxaliplatiny. „Dostatečné množství“ solubilizátorů v rozpouštědle činí nejméně 10%, přičemž 50 nejvyšších koncentrací oxaliplatiny (14,01 resp. 14,33 mg/ml) se podařilo dosáhnout v rozpouštědle tvořeném směsí stejných objemů 1,2-propandiolu a vody. WO 01 15691 se sice nezabývá stabilitou chráněných přípravků, na tuto přihlášku však navazuje WO 2002 047725 zabývající se kapalnými injekcemi oxaliplatiny o koncentraci nejméně 7 mg/ml sterilizované teplem, které obsahují stejné solubilizátory a jsou tak stálé, že snesou zahřívání na vysoké teploty.

55

Kromě látek vyjmenovaných v patentových nárocích WO 01 15691 byly zkoušeny i některé další polyhydroxysloučeniny, jako je laktóza, mannitol, sorbitol, polyalkylenglykoly a cyklodextriny. Ty se však podle údajů v textu přihlášky neosvědčily. Některé další zkoušené oligosacharidy sice údajně byly dobrými solubilizátory, jde však o látky s příliš vysokou cenou. WO 01 15691 také chrání různé typy balení přípravku vhodné pro parenterální podání, včetně infúzních vaků a předplněných injekčních stříkaček a rovněž i způsob přípravy kapalně lékové formy.

Patentová přihláška EP 1 466 599 usiluje o ochranu farmaceutické kompozice, která obsahuje vodu, oxaliplatinu a fyziologicky přijatelný cukr, přičemž tento cukr je dále specifikován jako glukosa, fruktóza, galaktóza, sacharóza, maltóza, trehalóza a dextran, resp. jejich směsi. Koncentrace cukru činí nejméně 5%, koncentrace oxaliplatiny má činit 5–25 mg/ml. Kromě cukrů může kapalná kompozice obsahovat ještě látky upravující osmotický tlak („ionizující“ pomocné látky), pH nebo konzervační přísady. Roztoky přitom mohou obsahovat kyseliny, které jsou dále specifikovány jako kyselina fosforečná, sírová, methansulfonová, ethansulfonová a p-toluensulfonová a jejich směsi.

Patentová přihláška EP 1 466 600 chrání kompozici obsahující oxaliplatinu, vodu a anorganickou nebo organickou kyselinu kromě kyseliny šťavelové, „jejíž anionty neovlivňují stabilitu roztoku“. Druh kyseliny je pak upřesněn na kyselinu fosforečnou, sírovou, methansulfonovou, ethansulfonovou a p-toluensulfonovou a jejich směsi. Dále je nároky chráněno použití jedné nebo více anorganických nebo organických kyselin (s výjimkou) kyseliny šťavelové k přípravě stabilního vodného roztoku oxaliplatiny a použití kyselin ke stabilizaci roztoků oxaliplatiny.

Nárok 3 uvádí, že kompozice může dále obsahovat pomocné látky upravující osmotický tlak nebo pH, resp. blíže nespecifikované konzervační látky. Nárok 6 udává široké rozmezí koncentrace oxaliplatiny 0,025–25 mg/ml.

Patentová přihláška US 2005 0090544 chrání stabilizaci kompozice obsahující oxaliplatinu určené pro parenterální podání pomocí kyseliny vinné, jejich solí a derivátů. Ekvivalentní přihláška WO 2005 020980 se přitom snaží chránit přídavek v podstatě jakýchkoliv „stabilizujících kyselin“ s výjimkou kyseliny šťavelové, mléčné a malonové do kapalně farmaceutické formulace s oxaliplatinou určené pro parenterální podání. Ve druhém nároku WO 2005 020980 jsou stabilizující kyseliny upřesněny na karboxylové, ve třetím na dikarboxylové, pak na kyselinu citrónovou, maleinovou, cukrovou (glukarová), jantarovou, jablečnou, vinnou a jejich směsi. Nakonec se výběr zužuje na kyselinu vinnou. Některé z kyselin vyjmenovaných v patentových nárocích však zřejmě nejsou jako stabilizátory použitelné, což dokládají příklady popsané přímo ve WO 2005 020980.

Při zkouškách stability se ukázalo, že kompozice s přídavkem kyseliny mléčné obsahovala po 5 týdnech přechovávání při 40 °C malé množství černých částic, patrně vyredukované kovové platiny a v kompozici připravené s použitím kyseliny cukrové se naopak objevilo větší množství bílých částic (viz tabulku 22 na str. 33 přihlášky WO 2005 020980). Nedostatečný stabilizující účinek některých dalších kyselin vyjmenovaných z patentových nárocích WO 2005 020980 vyplývá z jiných dokumentů. Použití kyseliny jantarové bylo popsáno již dříve v referenčních příkladech provedení v patentové přihlášce US2003 0109515, dokonce s odkazem na patent US 6 306 902, neobjevilo se však v žádném dokumentu v patentových nárocích. Použití kyselého citrátového pufru o pH 3 tvořeného kyselinou citrónovou a její solí bylo rovněž popsáno v patentovém spisu, i když se opět neobjevilo v patentových nárocích i viz výše citovaný WO 99 43355, str. 16, tabulka 2 a jeho americký ekvivalent US 6 306 902).

WO 2005 102312 chrání farmaceutickou kapalnou formulaci pro parenterální podání zahrnující více než 5 mg/ml oxaliplatiny, vodu a efektivní množství solubilizačního činidla – cyklodextrinu. Vynález dále zahrnuje použití farmaceutické formulace v léčbě rakovinného onemocnění a metodu přípravy této farmaceutické formulace.

Podle patentové přihlášky WO 2006 048194 má stabilizující účinek na kapalnou lékovou formu oxaliplatinu pro parenterální podání přídavek octanu sodného, resp. acetátového pufru, který však musí být přítomný ve velmi malé koncentraci; 0,005 – 0,00005 M. Nejlepší výsledky stabilizace byly dosaženy, pokud pH směsi bylo v rozmezí 4–6.

5

Koncentrace oxaliplatinu ve stabilizovaném roztoku může pohybovat v rozmezí 0,1 – 10 mg/ml, s výhodou 2–5 mg/ml.

10

Jak je ukázáno výše ke stabilizaci a/nebo solubilizaci oxaliplatinu ve vodě byla použita řada pomocných látek, organických nebo anorganických kyselin, mono-, di- a oligosacharidů, polymerních látek, někdy s překvapivě protichůdnými chemickými vlastnostmi, s cílem primárně stabilizovat účinnou látku – oxaliplatinu bez ohledu na negativní vliv doprovodných nečistot účinné látky. Stabilizující látky byly zřejmě vybírány náhodně, bez pochopení příčin rozkladu léčivé látky. Proto často jsou výsledky popisované v citovaných patentových přihláškách rozporné. Sloučenina, která je v patentových nárocích jednoho dokumentu chráněna jako účinný stabilizátor, se podle výsledků zkoušek prováděných jinými autory neosvědčila. Rozpornost a nereprodukovatelnost výsledků lze vysvětlit různým obsahem katalyticky účinných nečistot v léčivé látce. Tyto nečistoty jsou vesměs přítomné ve stopových množstvích, která nejsou stanovitelná běžně používanými analytickými postupy, takže se při kontrole jakosti oxaliplatinu nezjistí.

20

Kapalné kompozice oxaliplatinu tvořené roztokem účinné látky ve vodném vehikulu jsou jen zdánlivě jednoduché. Ve skutečnosti jde o velmi složitý systém, jehož komponenty vzájemně interagují a tyto jejich interakce ovlivňují chování a vlastnosti systému. Rozklad oxaliplatinu ve vodných systémech je ovlivňován řadou fyzikálních i chemických faktorů. Tento rozklad vede ke vzniku různých produktů, které jsou buď neúčinné nebo v horším případě mají závažné nepříznivé účinky.

25

Významnou rozkladnou reakcí je odštěpení oxalátového ligandů a jeho nahrazení vodou za vzniku akvakomplexů. Obsahuje-li roztok některé látky schopné vytvářet platinové komplexy může být oxalátová skupina, případně molekuly vody v primárně vzniklém akvakomplexu, nahrazeny i jinými ligandy, např. ligandy karboxylátovými, jsou-li v roztoku přítomné karboxylové kyseliny a/nebo jejich soli.

30

Jiné rozkladné reakce jsou spojeny se změnou oxidačního stavu platiny v komplexu – buď oxidací na komplex tetravalentní platiny nebo naopak redukcí komplexu na kovovou platinu, která se pak může vylučovat ve formě černých zbarvených částic.

35

V roztoku oxaliplatinu v čisté vodě jsou tyto rozkladné reakce sice poměrně pomalé, jejich rychlost však není zanedbatelná a může ji významně zvyšovat přítomnost katalyticky účinných přísad.

40

Odštěpování oxalátového ligandů je hydrolytickou reakcí, která může být obecně katalyzována kyselinami nebo bázemi.

45

Ve vodném prostředí jsou kyseliny nebo báze úplně nebo částečně ionizovány přičemž vzniká konjugovaná dvojice kyselina–báze. Do určité míry je přítom ionizována samotná voda, která vytváří konjugovaný pár tvořený hydroniovým kationtem a hydroxidovým aniontem. Na oba ionty se váží vodíkovými můstky další molekuly vody, takže vznikají hydratované hydroniové nebo hydroxylové ionty, jako je např. $H_3O_3^+$ a $H_5O_4^+$ nebo $H_7O_4^-$, které se pak účastní hydrolytických reakcí. Jsou-li v roztoku další látky, jako jsou karboxylové kyseliny, vznikají v systému ještě složitější rovnováhy, na kterých vedle hydratovaných hydroniových a hydroxylových iontů participují i páry karboxylová kyselina, $R-COOH$, a její konjugovaná báze, $R-COO^-$. Katalytický účinek kyselin a bází závisí na jejich koncentraci a na jejich síle. V rovnovážných systémech závisí koncentrace kyselin a jejich konjugovaných bází, na hodnotě pH prostředí. Mírou síly

50

kyselin je hodnota jejich disociační konstanty pK_a . Čím kyselina snáze disociuje, tím je silnější a tím je naopak slabší její konjugovaná báze.

5 Je tedy zřejmé, že úpravou pH přídavky kyselin resp. pufru tvořených směsí kyseliny a její soli lze ovlivnit i účinnost acidobázické katalýzy při rozkladu vodných roztoků oxaliplatiny. Teoreticky by vodné roztoky oxaliplatiny měly být nejstálejší při neutrální hodnotě pH.

10 Odštěpování kyseliny šťavelové z molekuly oxaliplatiny je dvoustupňovým rovnovážným procesem. V prvním stupni se nejprve rozštěpí oxalátový pětičlenný kruh a vznikne monodentátní oxalátový intermediát, z něhož se ve druhém stupni odštěpí oxalátový iont za vzniku diakvakomplexu. Rychlosti obou reakcí jsou závislé na koncentraci hydroxylových iontů, otevírání oxalátového kruhu je asi 6 x rychlejší než odštěpení oxalátu (E. Jerrelmam *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 2002 97(10): 2116 – 2121). Vzhledem k této rovnovážné reakci je optimum stability vodných roztoků oxaliplatiny posunuto do slabě kyselé oblasti pH, tj. 4–6. Pokud je však acidita roztoků oxaliplatiny ještě větší, pak se stálost platinového komplexu snižuje v důsledku kyselé katalýzy rozkladu.

20 Báze přítomné v roztoku mohou ve vzniklých akvakomplexech nahradit vodu. Přitom vznikají různé karboxylátové komplexy. Čím je přítom báze silnější, tím je pravděpodobnost vzniku komplexu vyšší. Kyselina šťavelová je relativně silnou dikarboxylovou kyselinou, jejíž disociační konstanty pK_a jsou podle údajů Merck Indexu 1,27 pro disociaci do prvního stupně a 4,28 pro disociaci do druhého stupně. Odpovídající monoaniont je proto slabou bází a bazicita dianiontu je srovnatelná nebo i nižší než bazicita aniontů organických kyselin používaných při přípravě běžných pufrů.

25 Vznikne-li rozkladem oxaliplatiny oxalátový aniont a v roztoku je přítomen aniont jiné organické kyseliny, který je silnější bází, může být rovnováha při zpětné reakci narušena, takže místo monodentátního oxalátového komplexu vznikne odlišný karboxylátový komplex. Má-li kyselina v molekule další skupinu, která se může vázat na centrální platinový atom, může pak vznikat nový bidentátní cyklický komplex, který je stabilnější než acyklické komplexy. Průběh konkur-
30 renčních reakcí pochopitelně závisí i na koncentraci báze, která v rovnovážném systému závisí jednak na množství přidaných komponent, jednak na pH roztoku určujícím stupeň disociace.

Vznik platinových akvakomplexů náhradou oxalátového ligandů za molekuly vody je pochopitelně ovlivňován i koncentrací resp. aktivitou vody v okolí molekuly léčivé látky. Ve zředěných
35 vodných roztocích by koncentrace vody měla být stejná. To je však velmi zjednodušený pohled, který nebere v úvahu strukturu kapalné vody. Voda je tvořena klastry molekul propojenými vodíkovými můstky, které jsou v dynamické rovnováze s volnými molekulami vody. Ty pak jsou reakčním partnerem při hydrolytických reakcích. Koncentrace volných molekul vody a tedy i výsledek hydrolytického rozkladu závisí na pevnosti molekulových klastrů. Tu ovlivňuje v prvé
40 řadě teplota, vliv na ni mohou mít i látky obsažené v roztoku.

Některé látky strukturu vody destabilizují. Mezi tyto destabilizující – „chaotropní“ – látky patří např. guanidiniové nebo thiokyanidové ionty. Jiné látky, někdy nazývané kosmotropní, naopak strukturu vody stabilizují.

45 Patří mezi ně jednak různé ionty, ale i některé neionogenní látky. Jsou to látky dobře rozpustné ve vodě, které vytváří s molekulami vody silné vodíkové vazby. Patří mezi ně např. různé polyhydroxysloučeniny. Studován byl zejména jejich vliv na stabilitu bílkovin, kde se ukázalo, že potlačují difúzi vody v okolí molekuly. Tím zvyšují její termodynamickou stabilitu a současně
50 potlačují reaktivitu.

Vedle acidobázické katalýzy se může při rozkladu oxaliplatiny uplatnit i nežádoucí katalytický účinek přítomných kovových iontů. Tyto kovové ionty obvykle nepůsobí na léčivé látky přímo, ale katalyzují vznik volných radikálů, které pak léčivou látku napadají. Tak např. v přítomnosti
55 železitých iontů může ve vodném prostředí docházet ke vzniku hydroxylových nebo superoxido-

vých radikálů, které pak různé látky oxidují. Oxidací oxaliplatiny přitom vzniká komplex tetra-valentní platiny, který má zcela odlišné vlastnosti. Tím se opět snižuje koncentrace účinné látky v kompozici.

- 5 Přítomnost stopových koncentrací železa ve vodných farmaceutických kompozicích se přitom nedá vyloučit, protože většina používaných zařízení i rozvodů vody pro injekce je vyrobena z oceli.

10 V kapalných kompozicích různých léčiv určených pro parenterální podání se kovové nečistoty obvykle maskují přídavky chelatujících látek typu EDTA. U léčiv jako je oxaliplatina, která mají samy charakter kovového komplexu, se však přitom musí brát v úvahu i možnost vytěsnění původních ligandů a nahrazení ligandem přidané chelátotvorné látky. To pak má za následek snížení obsahu účinné látky a tím i terapeutického účinku. Velmi pevné komplexy EDTA s dvouvalentní platinou jsou přitom známy a studovány od padesátých let minulého století. Pro potlačení nežádoucího katalytického účinku kovových iontů na stabilitu platinových cytostatik je proto 15 třeba používat látky, které mohou maskovat nežádoucí ionty v roztoku, avšak nerozkládají terapeuticky účinné komplexy platiny.

20 Autoři předkládaného vynálezu při rozboru chování oxaliplatiny ve vodných roztocích a studiu negativních vlivů doprovodných nečistot i přidávaných látek na stabilitu kompozice dospěli k významným originálním poznatkům umožňujícím navrhnout způsob stabilizace kapalné kompozice obsahující jako účinnou látku oxaliplatinu a připravit tímto způsobem stále sterilní lékové formy látky vhodné pro parenterální podání, a to aniž by musela být použitá substance čištěna speciálními separačními technikami.

25

Podstata vynálezu

30 Předmětem vynálezu je sterilní kapalná farmaceutická kompozice, zejména určená pro parenterální podání a k léčbě nádorových onemocnění citlivých na oxaliplatinu, obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku, farmaceuticky přijatelné vodné rozpouštědlo a stabilizující přísadu ve stabilizačně účinném množství, jejíž podstata spočívá v tom, že jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr v kombinaci s alespoň jednou látkou zvolenou z množiny zahrnující kyseliny odvozené od neutrálních alkoholických cukrů, jejich laktony a jejich soli.

35

Kompozice výhodně jako stabilizující přísadu obsahuje mannitol a/nebo sorbitol a alespoň jednu kyselinu odvozenou od mannitolu a/nebo sorbitolu a/nebo její laktón a/nebo její sůl. Kompozice výhodně jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr a alespoň jednu kyselinu odvozenou od neutrálního alkoholického cukru, která je ve vodném roztoku 40 v rovnovážném stavu s jejím laktónem. Kompozice výhodně jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr a kyselinu glukonovou a/nebo kyselinu gulonovou a/nebo kyselinu manonovou a/nebo jejich laktony a/nebo jejich soli. Kompozice výhodně jako soli kyselin odvozených od neutrálních alkoholických cukrů obsahuje soli alkalických kovů a/nebo soli kovů alkalických zemin těchto kyselin, výhodněji sodné a/nebo draselné a/nebo 45 horečnaté a/nebo vápenaté soli uvedených kyselin. Kompozice výhodně jako farmaceuticky přijatelné vodné rozpouštědlo obsahuje vodu, výhodněji vodu v kvalitě vody pro injekce. Výhodně je celkový obsah alespoň jednoho neutrálního alkoholického cukru, výhodně mannitolu a/nebo sorbitolu, roven 5 až 50 mg/ml kompozice, výhodněji 10 až 25 mg/ml kompozice. Výhodně je celkový obsah alespoň jedné kyseliny odvozené od neutrálního alkoholického cukru a/nebo jejího 50 laktónu a/nebo její soli roven 0,0005 až 0,5 mg/ml kompozice. Kompozice výhodně obsahuje oxaliplatinu v množství 3 až 6 mg/ml kompozice. Výhodně má kompozice hodnotu pH 3,5 až 7,5.

55 Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby uvedené sterilní kapalné farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se alespoň jeden neutrální alkoholický cukr rozpustí ve vod-

ném rozpouštědle, načež se v získaném roztoku rozpustí oxaliplatina a k získanému roztoku se přidá alespoň jedna kyselina odvozená od neutrálního alkoholického cukru a/nebo její lakton a/nebo její sůl a hodnota pH roztoku se případně upraví přidávkem hydroxidu alkalického kovu a/nebo hydroxidu kovu alkalických zemin na hodnotu pH 3,5 až 7,5, načež se získaný roztok sterilizuje filtrací a rozplňuje do obalových jednotek a případně se inertizuje dusíkem nebo argonem.

Stabilizujícími látkami jsou současně neutrální alkoholické cukry, jako například sorbitol nebo mannitol, a karboxylové, zejména monokarboxylové kyseliny odvozené ze struktury výše uvedených cukrů, například kyselina glukonová nebo kyselina gulonová nebo kyselina manonová a/nebo jejich laktony a/nebo jejich soli. Tyto látky jsou v kompozici přítomné společně a jejich účinek na stabilitu oxaliplatiny ve vodném roztoku se synergicky umocňuje. I když bude vynález blíže popsán pomocí odkazů na sorbitol a mannitol a na od nich odvozené kyseliny a jejich laktony a soli, platí uvedené skutečnosti i pro další definované alkoholické cukry, od nich odvozené kyseliny a jejich laktony a jejich soli.

Sorbitol a mannitol se v kapalně kompozici pro parenterální podání používají v koncentraci 5 – 50 mg/ml kompozice, s výhodou v koncentraci 10–25 mg/ml kompozice.

Koncentrace kyseliny glukonové nebo gulonové nebo manonové se může pohybovat v rozmezí 0,0005 – 0,5 mg/ml kompozice. Koncentrace oxaliplatiny může činit 1 – 10 mg/ml kompozice, s výhodou 3 – 6 mg/ml kompozice.

Výhodou vyjmenovaných kyselin je jejich výskyt ve formě laktonů, které se teprve ve vodném prostředí jen částečně ionizují a vytvářejí v roztoku rovnovážnou směs laktonů a kyselin. Například kyselina glukonová může do směsi přidána ve formě glukono- δ -laktonu. Přitom se v roztoku ustaví rovnováha mezi δ -laktonem, γ -laktonem a volnou kyselinou. Ustavení rovnováhy je rychlé, jak vyplývá z měření změn optické otáčivosti, sledování spektroskopických změn nebo změn pH roztoku (Y. Pocker, E. Green, Hydrolysis of D-Glucono- δ -lactone. I. Generál Acid-Base Catalysis, Solvent Deuterium Isotope Effects, and Transition State Characterization. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, P5(1): 113–119). Glukono- δ -lakton je definovanou krystalickou látkou, která krystaluje z roztoků kyseliny glukonové při jejich zahušťování. Naproti tomu je kyselina glukonová na trhu běžně ve formě 50% vodného roztoku, k získání krystalické kyseliny je třeba volit specifické postupy. Pro použití v lékových formách má příprava roztoku kyseliny glukonové rozpouštěním δ -laktonu výhodu v tom, že glukono- δ -lakton a způsoby jeho zkoušení jsou popsány v lékopise, zatímco samotná kyselina glukonová nikoliv. Termín kyselina glukonová je proto dále používán jako roztok získaný rozpouštěním glukono- δ -laktonu ve vodě.

Mannitol nebo sorbitol jsou pomocnými látkami, které jsou pro přípravu injekčních lékových forem komerčně dostupné ve vysoké kvalitě. I když nemají dostatečné solubilizační účinky, jejich výhodou proti jiným alkoholickým cukrům nebo podobným solubilizátorům s hydroxylovými skupinami jako je například maltitol je to, že požadavky na jakost i postupy jejich zkoušení jsou předepsány v lékopisech.

Mannitol nebo sorbitol působí v kompozicích podle vynálezu tak, že stabilizují strukturu vody a tím snižují aktivitu vody v okolí reakčního centra molekuly oxaliplatiny při hydrolýze. Za určitých podmínek by však použití těchto látek mohlo mít na stabilitu oxaliplatiny nežádoucí účinek. Eshaque a kol. ukázali, že ve vodných roztocích obsahujících cisplatinu a velký přebytek mannitolu (10 g mannitolu na 0,2 g cisplatiny) může při pH 7 docházet během několika dnů k vytvoření platinového komplexu, v němž je ligandem samotný mannitol. Vznik komplexu s mannitem přitom předcházela hydrolýza cisplatiny na diakovkomplex. (M. Eshaque, M.J. McKay, T. Theophanides, D-Mannitol Platinum Complexes. *Wadley Medical Bulletin* – od r. 1977 *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 1977, 7(1):338–348). Poměry v roztocích oxaliplatiny jsou odlišné, ovšem s možností vzniku podobných komplexů platiny s alkoholickými cukry je třeba počítat a tuto

možnost minimalizovat. V první řadě je třeba optimalizovat koncentraci mannitolu nebo sorbitolu v roztoku.

5 Ta by měla být dostatečně vysoká, aby byla dostatečně stabilizována struktura vody a přitom co možná natolik nízká, aby se snížila pravděpodobnost vzniku komplexu platiny s alkoholickým cukrem. Vedle toho je třeba potlačit hydrolyzu oxaliplatiny na akvakomplexy snížením pH. Toho lze dosáhnout pomocí různých kyselin a/nebo pufru. Jak je z výše uvedených patentových přihlášek patrné, nelze přistupovat k volbě vhodného činidla obecně, neboť jsou popsány negativní vlivy celé řady kyselin a/nebo jejich solí na stabilitu oxaliplatiny ve vodném roztoku. Avšak
10 podle vynálezu lze s výhodou k tomuto účelu použít kyselinu D-glukonovou nebo směs kyseliny D-glukonové a její soli. Kyselina glukonová a/nebo její soli mají pro stabilizaci oxaliplatiny řadu výhodných vlastností. Jde o polyhydroxysloučeninu, která může podobně jako mannitol nebo sorbitol do určité míry stabilizovat strukturu vody a tím snižovat dostupnost molekul vody jako reakční komponenty při hydrolyze platinového komplexu. Je to středně silná monokarboxylová
15 kyselina s disociační konstantou 3,70, takže ani její konjugovaná báze se nevyznačuje silnou bazicitou. S platinou sice může vytvářet komplexy a takové komplexy byly dokonce připraveny jako protinádorové léčivo (Kidani *et al.* US 4 477 387) s výhodnými vlastnostmi, příprava však vyžaduje předchozí převedení na diakvakomplex, je značně časově náročná a vyžaduje použití nejméně ekvimolárního množství sodné soli kyseliny glukonové. Reakce přitom neprobíhá kompletně, reakční směs obsahuje vedle připravovaného diglukonátového komplexu ještě značné množství výchozího diakvakomplexu a intermediárního monoakva-monoglukonátokomplexu.
20

Při studiu možností stabilizace kapalných farmaceutických kompozic oxaliplatiny se ukázalo, že
25 přídavek malého množství kyseliny glukonové resp. směsi kyseliny glukonové a její soli ke kompozici zaručí úpravu a stabilizaci hodnoty pH, takže hydrolyza oxaliplatiny na diakvakomplex je potlačena, ale koncentrace glukonátu v roztoku neumožní efektivní navázání glukonátového ligandu.

30 Stabilizující efekt kyseliny glukonové se přitom projevuje zejména v případě, že kompozice obsahuje látky stabilizující strukturu vody a tím snižující aktivitu vody v okolí molekul platino-
vého komplexu.

Použití kyseliny glukonové má ještě jeden důležitý účinek na stabilitu kompozice. Zatímco glukonátové komplexy platiny vznikají v roztocích oxaliplatiny jen obtížně, může kyselina glukono-
35 vá snadno vytvářet stabilní komplexy s kovovými ionty, které mohou být v kompozici přítomné ve stopovém množství.

Jde především o komplexy iontů trojmocného železa, ale i iontů niklu, kobaltu, chrómu, mědi
40 apod. (D.T. Sawyer, Metal-Gluconate Complexes, *Chem. Rev.* 1964, 64, 633–643), které se mohou dostávat do roztoku z kovových materiálů používaných ve výrobě.

Podobný efekt jako kyselina D-glukonová mají na stabilitu vodných kompozic oxaliplatiny i kyselina mannonová nebo gulonová. Tyto kyseliny ani jejich laktony nejsou zatím zařaze-
45 ny mezi lékopisné excipienty, což komplikuje jejich využití při výrobě farmaceutické formulace.

Příprava stabilizované sterilní kompozice podle vynálezu se provádí tak, že se ve vodě pro injekce rozpustí alespoň jeden cukr vybraný ze skupiny alkoholických cukrů, s výhodou mannitol nebo sorbitol, a to v koncentraci 5 až 50 mg/ml s výhodou 10 až 25 mg/ml. Přidá se oxaliplatina
50 léčivá látka v koncentraci 1 až 10 mg/ml, s výhodou 3 a 7 mg/ml. Za stálého míchání vznikne čirý roztok, k němuž se dále přidá vodný roztok kyseliny glukonové v množství odpovídajícímu 0,0005 až 0,5 mg/ml tak, aby výsledné pH roztoku leželo v rozmezí 3,5 až 7,5, s výhodou 4 až 5. Vzniklý roztok se přefiltruje přes filtr o porozitě 0,22 mikrometrů a rozplní do čirých bezbarvých lahviček ze skla I. hydrolytické třídy tak, aby využitelná dávka účinné látky v jedné lahvičce byla 50 mg nebo 100 mg. Lahvičky se uzavřou gumovým zátkami z bromobutylové směsi
55 a zajistí hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým krytem.

Příklady provedení

- 5 Níže uvedené příklady vysvětlují složení a způsob výroby sterilní kapalné kompozice vhodné pro parenterální podání obsahující jako účinnou látku oxaliplatinu. farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo a látky fyzikálně i chemicky stabilizující účinnou látku, aniž by tím byl rozsah vynálezu omezován.

10 **Příklad 1 (srovnávací)**

- Ve vodě pro injekce se rozpustí 25 mg/ml mannitolu a oxaliplatina léčivá látka v množství 5 mg/ml. Za stálého míchání vznikne čirý roztok. Vzniklý roztok se přefiltruje přes filtr o porozitě 0,22 mikrometrů a rozplní do čirých bezbarvých lahviček ze skla 1. hydrolytické třídy.
- 15 Lahvičky se uzavřou gumovými zátkami z bromobutylové směsi a zajistí hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým krytem.

20 **Příklad 2 (srovnávací)**

- Ve vodě pro injekce se rozpustí 12,5 mg/ml mannitolu a oxaliplatina léčivá látka v množství 5 mg/ml. Za stálého míchání vznikne čirý roztok. Vzniklý roztok se přefiltruje přes filtr o porozitě 0,22 mikrometrů a rozplní do čirých bezbarvých lahviček ze skla 1. hydrolytické třídy.
- 25 Lahvičky se uzavřou gumovými zátkami z bromobutylové směsi a zajistí hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým krytem.

Příklad 3

- 30 Ve vodě pro injekce se rozpustí 25 mg/ml mannitolu a oxaliplatina léčivá látka v množství 5 mg/ml. Za stálého míchání vznikne čirý roztok, k němuž se dále přidá vodný roztok rovnovážné směsi glukonolaktonu a kyseliny glukonové připravený rozpuštěním 1 g/100ml glukonolaktonu tak, aby výsledné pH roztoku leželo v rozmezí 4 až 5. Vzniklý roztok se přefiltruje přes filtr o porozitě 0,22 mikrometrů a rozplní do čirých bezbarvých lahviček ze skla 1. hydrolytické třídy.
- 35 Lahvičky se uzavřou gumovými zátkami z bromobutylové směsi a zajistí hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým krytem.

40 **Příklad 4**

- Ve vodě pro injekce se rozpustí 12,5 mg/ml mannitolu a oxaliplatina léčivá látka v množství 5 mg/ml. Za stálého míchání vznikne čirý roztok, k němuž se dále přidá vodný roztok rovnovážné směsi glukonolaktonu a kyseliny glukonové připravený rozpuštěním 1 g/100 ml glukonolaktonu tak, aby výsledné pH roztoku leželo v rozmezí 4 až 5. Vzniklý roztok se přefiltruje přes filtr o porozitě 0,22 mikrometrů a rozplní do čirých bezbarvých lahviček ze skla 1. hydrolytické třídy.
- 45 Lahvičky se uzavřou gumovým zátkami z bromobutylové směsi a zajistí hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým krytem.

50 **Příklad 5 (srovnávací)**

- Ve vodě pro injekce se rozpustí oxaliplatina léčivá látka v množství 5 mg/ml. Za stálého míchání vznikne čirý roztok. Vzniklý roztok se přefiltruje přes filtr o porozitě 0,22 mikrometrů a rozplní do čirých bezbarvých lahviček ze skla 1. hydrolytické třídy. Lahvičky se uzavřou gumovým zátkami z bromobutylové směsi a zajistí hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým krytem.
- 55

Příklad 6

Stabilitní studie

- 5 Lahvičky připravené dle příkladů 1 až 5 byly založeny do akcelerované stabilitní studie v poloze „zátkou nahore“ za podmínek 40 °C a 75 % relativní vlhkosti.

V počátku studie a po 3 měsících bylo provedeno vyhodnocení vzorků na obsah účinné látky a čistotu. Analýzy byly provedeny metodou kapalinové chromatografie.

10

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1

Tabulka: Výsledky analýz v počátku studie, a po 3 měsících zátěže

15

Příklad	Obsah účinné látky (mg/ml)		Obsah kyseliny šťavelové (% hmotnostní)		Suma nečistot (% hmotnostní)	
	T ₀	3M	T ₀	3M	T ₀	3M
Příklad 1	100	98,6	0,11	0,14	0,12	0,45
Příklad 2	100	97,7	0,11	0,13	0,12	0,36
Příklad 3	100	98,8	0,11	0,15	0,12	0,32
Příklad 4	100	98,4	0,11	0,15	0,12	0,21
Příklad 5	100	97,4	0,17	0,19	0,19	0,32

20

Data uvedená v Tabulce jednoduše demonstrují fakt, že kompozice připravené podle příkladů 1 a 2 obsahují po 3 měsících skladování za zvýšené teploty a zvýšené relativní vlhkosti nižší koncentraci produktu hydrolytického štěpení – kyseliny šťavelové – ve srovnání s prostým roztokem oxaliplatinu ve vodě pro injekce (srovnávací příklad 5).

25

Dále, kompozice připravené podle příkladů 3 a 4, tedy i s přidavkem roztoku rovnovážné směsi glukonolaktanu a kyseliny glukonové vykazují po 3 měsících skladování za zvýšené teploty a zvýšené relativní vyšší čistotu (vyjádřenou jako suma nečistot) dokonce i ve srovnání s příklady 1 a 2. Z toho je zřejmá jednoznačná výhoda použití ne pouze alkoholického cukru jako stabilizátoru, ale s výhodou směsi alkoholického cukru a rovnovážné směsi glukonolaktanu a kyseliny glukonové.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

1. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice, zejména určená pro parenterální podání a k léčbě nádorových onemocnění citlivých na oxaliplatinu, obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku, farmaceuticky přijatelné vodné rozpouštědlo a stabilizující přísadu ve stabilizačně účinném množství, **v y z n a ě n á t í m**, že jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr v kombinaci s alespoň jednou látkou zvolenou z množiny zahrnující kyseliny odvozené od neutrálních alkoholických cukrů, jejich laktany a jejich soli.

40

2. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že jako stabilizující přísadu obsahuje mannitol a/nebo sorbitol a alespoň jednu kyselinu odvozenou od mannitolu a/nebo sorbitolu a/nebo její laktan a/nebo její sůl.

45

3. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n á t í m**, že jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr a alespoň jednu kys-

linu odvozenou od neutrálního alkoholického cukru, která je ve vodném roztoku v rovnovážném stavu s jejím laktonem.

- 5 4. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n á t í m**, že jako stabilizující přísadu obsahuje alespoň jeden neutrální alkoholický cukr a kyselinu glukonovou a/nebo kyselinu gulonovou a/nebo kyselinu manonovou a/nebo jejich laktony a/nebo jejich soli.
- 10 5. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a ě n á t í m**, že jako soli kyselin odvozených od neutrálních alkoholických cukrů obsahuje soli alkalických kovů a/nebo soli kovů alkalických zemin těchto kyselin.
- 15 6. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle nároku 5, **v y z n a ě n á t í m**, že jako soli kyselin odvozených od neutrálních alkoholických cukrů obsahuje sodné a/nebo draselné a/nebo horečnaté a/nebo vápenaté soli uvedených kyselin.
- 20 7. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6, **v y z n a ě n á t í m**, že jako farmaceuticky přijatelné vodné rozpouštědlo obsahuje vodu.
- 25 8. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle nároku 7, **v y z n a ě n á t í m**, že jako farmaceuticky přijatelné vodné rozpouštědlo obsahuje vodu v kvalitě vody pro injekce.
- 30 9. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 8, **v y z n a ě n á t í m**, že celkový obsah alespoň jednoho neutrálního alkoholického cukru, výhodně mannitolu a/nebo sorbitolu, je roven 5 až 50 mg/ml kompozice.
- 35 10. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle nároku 9, **v y z n a ě n á t í m**, že celkový obsah alespoň jednoho neutrálního alkoholického cukru, výhodně mannitolu a/nebo sorbitolu, je roven 10 až 25 mg/ml kompozice.
- 40 11. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 10, **v y z n a ě n á t í m**, že celkový obsah alespoň jedné kyseliny odvozené od neutrálního alkoholického cukru a/nebo jejího laktonu a/nebo její soli je roven 0,0005 až 0,5 mg/ml kompozice.
- 45 12. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 11, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje oxaliplatinu v množství 1 až 10 mg/ml kompozice.
- 50 13. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle nároku 12, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje oxaliplatinu v množství 3 až 6 mg/ml kompozice.
14. Sterilní kapalná farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 13, **v y z n a ě n á t í m**, že má hodnotu pH 3,5 až 7,5, výhodně 4 až 5.
15. Způsob výroby sterilní kapalně farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 14, **v y z n a ě n ý t í m**, že se alespoň jeden neutrální alkoholický cukr rozpustí ve vodě, načež se v získaném roztoku rozpustí oxaliplatinu a k získanému roztoku se přidá alespoň jedna kyselina odvozená od neutrálního alkoholického cukru a/nebo její lakton a/nebo její sůl a hodnota pH získaného roztoku se případně upraví přidávkou hydroxidu alkalického kovu a/nebo hydroxidu kovu alkalických zemin na hodnotu pH 3,5 až 7,5, načež se získaný roztok sterilizuje filtrací a rozplňuje do obalových jednotek a případně se inertizuje dusíkem nebo argonem.