

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480029893.7

[51] Int. Cl.

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月22日

[11] 公开号 CN 1867344A

[22] 申请日 2004.10.13

[21] 申请号 200480029893.7

[30] 优先权

[32] 2003.10.13 [33] EP [31] 03090343.9

[32] 2003.10.20 [33] US [31] 60/512,083

[86] 国际申请 PCT/DE2004/002297 2004.10.13

[87] 国际公布 WO2005/039605 德 2005.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.12

[71] 申请人 措泽·B·扎拉马

地址 德国柏林

[72] 发明人 措泽·B·扎拉马

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司  
代理人 葛松生

权利要求书 3 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

含有氧代铂、其盐和衍生物的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种含有顺式一二铵二氯反式二羟合铂(IV)或其盐和/或衍生物,且为胶囊、片剂、乳膏、软膏和输液形式的药剂,尤其是化疗药剂以及所述药剂的制备。本发明还涉及该药剂用于治疗癌症疾病的用途。

1. 试剂盒，其含有顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV），尤其是其盐，和在空间上与其分开的选自片剂、胶囊、糖衣药丸、栓剂、软膏、乳膏、输液和/或注射液的药剂原料，以及任选的用于将试剂盒的内含物接触的信息，其中，原料是这样来选择的，即，在顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）与原料接触之后：

—胶囊含有氧代铂：二氧化硅：甘露糖醇或硬脂酸镁的比例为 0.1—10：0.1—10：0.1—10；

—片剂含有顺式氧代铂：乳糖：玉米淀粉、聚（邻羧基甲基）淀粉钠盐：磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O：纤维素粉末：硬脂酸镁的比例为 10—500：20—150：1—10：1—10：1—10：1—10：0.1—7；

—或者另一种片剂含有顺式一氧代铂：二氧化硅：硬脂酸镁的比例为 0.1—10：0.1—10：0.1—10；

—乳膏含有顺式一氧代铂：苜醇：十六烷基硬脂醇：聚乙二醇硬脂酸酯 1000：棕榈酸异丙酯：甘油：70%的山梨糖醇溶液：水的比例为 0.2—8：0.1—7：1—10：0.1—7：0.1—7：0.2—8：0.2—8：20—60；

—软膏含有顺式一氧代铂：丙二醇：聚乙二醇硬脂酸酯 1000：十六烷基硬脂醇：凡士林的比为 2—20：5—40：0.1—7：1—10：25—400；

—凝胶含有顺式一氧代铂：羟乙基纤维素：氯气溶胶：氢氧化钠：磷酸氢钠二水合物：水的比例为 2—20：100—600：5—40：0.1—7：20—60：3000—50000；

—栓剂含有顺式一氧代铂：二氧化硅：硬脂肪的比例为 0.1—10：0.1—10：30—300；

—或者另一种栓剂含有顺式一氧代铂：乳糖：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：高分散性二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—100：700—4000：200—600：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—10；

—或者另一种栓剂含有顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—100：1000—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7；

—或另一种栓剂含有顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—1000：1500—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7；

—注射液或输液含有顺式一氧代铂：苄醇：聚山梨酯 80：70%的山梨糖醇溶液：水的比例为 0.2—8：1—10：0.1—7：100—800：100—400；

—或者另一种注射液或输液含有顺式一氧代铂：甘露糖醇：水的比例为 0.1—7：5—40：1—10。

2. 根据权利要求 1 的试剂盒，其特征在于，其为化疗试剂盒。

3. 根据权利要求 1 或 2 的试剂盒用于制备治疗癌症的药剂的用途，其中，在用于患者之前，将顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）加入提供的原料中。

4. 通过混合根据权利要求 1 或 2 的试剂盒的成分制备的药剂。

5. 根据权利要求 4 的药剂，其特征在于，胶囊还含有二氧化硅和甘露糖醇或二氧化硅和硬脂酸镁和/或药学可接受的赋形剂，尤其是 Siosomen、脂质体和/或纳米胶囊。

6. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，胶囊含有 50mg 二氧化硅、50mg 甘露糖醇或 50mg 硬脂酸镁和 50mg 氧代铂，或者含有 50mg 顺式一氧代铂、39.5mg 乳糖或 39mg、2.5mg 或 2mg 玉米淀粉、2.5mg 聚（邻羧甲基）淀粉钠盐、2.5mg 磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O、2.5mg 纤维素粉末和 0.5mg 硬脂酸镁，或者含有顺式一氧代铂、50mg 二氧化硅和 50mg 硬脂酸镁。

7. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，胶囊含有 50mg 二氧化硅、50mg 甘露糖醇或 50mg 硬脂酸镁和 50mg 氧代铂，或者含有 50mg 顺式一氧代铂、39.5mg 乳糖或 39mg、2.5mg 或 2mg 玉米淀粉、2.5mg 聚（邻羧甲基）淀粉钠盐、2.5mg 磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O、2.5mg 纤维素粉末和 0.5mg 硬脂

酸镁，或者含有顺式一氧代铂、50mg 二氧化硅和 50mg 硬脂酸镁。

8. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，乳膏含有 50mg 顺式一氧代铂、20mg 苜醇、100mg 十六烷基硬脂醇、25mg 聚乙二醇硬脂酸酯 1000、20mg 棕榈酸异丙酯、40mg 甘油、50mg 山梨糖醇和 205mg 水。

9. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，软膏含有 50mg 顺式一氧代铂、120mg 丙二醇、5.5mg 聚乙二醇硬脂酸酯 1000、22mg 十六烷基硬脂醇和 851.5mg 凡士林。

10. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，凝胶含有 0.05g 顺式氧代铂、1.8g 羟基乙基纤维素、0.1g 氯气溶胶、0.005g 氢氧化钠、0.17g 磷酸氢钠二水合物和 97.875g 水

11. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，栓剂含有 0.02g 顺式一氧代铂、0.02g 二氧化硅和 1.85g 硬脂肪，或者栓剂含有 20mg 顺式一氧代铂、1055.40mg 乳糖、170mg 玉米淀粉、63.60mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80，或者栓剂含有 20mg 顺式一氧代铂、1350mg 乳糖·1H<sub>2</sub>O、170mg 玉米淀粉、65mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80，或者栓剂含有 50mg 顺式一氧代铂、1450mg 乳糖·1H<sub>2</sub>O、170mg 玉米淀粉、65mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80。

12. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，5mg/ml 的注射液或输液的制剂含有 5mg 顺式一氧代铂、9mg 苜醇、2mg 聚山梨酯 80、650mg 70% 的山梨糖醇溶液和 500mg 水。

13. 根据上述任一项权利要求的药剂，其特征在于，片剂含有 50mg 顺式一氧代铂、39.5mg 乳糖、2.5mg 玉米淀粉、2.5mg 聚（邻羧甲基）淀粉钠盐、2.5mg 磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O、2.5mg 纤维素粉末和 0.5mg 硬脂酸镁，或者含有 50mg 顺式一氧代铂、50mg 二氧化硅和 50mg 硬脂酸镁。

14. 根据权利要求 4—13 中任一项药剂用于预防或治疗癌症疾病的用途。

## 含有氧代铂、其盐和衍生物的药物组合物

本发明涉及一种含有顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）及与其分开的为胶囊、片剂、乳膏、软膏和输液形式的药物原料的药物试剂盒，以及该药剂的制备，本发明还涉及该药剂在治疗癌症疾病中的用途。

患癌症时，由于身体内细胞的变性而引起新组织无控制的生长。癌细胞具有侵入其它组织并对其产生破坏的能力。肿瘤疾病或癌症疾病的主要种类包括肉瘤、癌、白血病和淋巴瘤。在工业社会中，肿瘤疾病和癌症疾病属于常见的死亡原因。因此，人们花费了很大的精力去研究用于治疗癌症疾病的治疗方法。然而，大量的治疗方法仅取得了有限的成功。尤其是在限制药剂剂量进行给药中，一方面，仅通过公知的药剂非常难以控制有机体中在身体内已经形成的癌，另一方面，所使用的抗癌剂通常具有大量不期望的副作用。

除了用于治疗癌症疾病的基因治疗的药剂以外，几年来人们选择金属或金属化合物，例如砒、钼、金，特别是铂用于治疗各种癌症。许多所使用的这些化合物，例如铂一化合物，除了常见的副作用以外还具有高的毒性，尤其是具有肾毒性。此外，特别是铂一化合物，例如顺式一铂一化合物，具有特别不期望的副作用，例如强烈的腹泻、强烈的呕吐、体重的下降，尤其是头部长毛。另外，骨髓的活性—尤其是免疫力活性—会降低。

所有的这些副作用会导致患者提前终止该用于危险疾病的治疗方式并选择其它的治疗方式去治疗其疾病的状况。

在癌症治疗中所有的情况均是治疗的患者采用口服给药的药剂。因此，例如患者的口服化疗是基于这样一个事实而被良好地接受了，即其能在很大程度上继续他们正常的生活且这些治疗具有相对微弱的副作用。2001年，在肿瘤学中使用的药物治疗中大约25%—30%是口服配方。该口服配方使用的范围取决于其用于治疗的不同癌症机理。用于口服抗癌治疗的公知例子例如是给药细胞毒性剂、抗血管生成产品、改变细胞循环机理的药剂、信号传递

抑制剂和激素抑制剂。

因此，口服化疗良好的接受性使其在现有技术中被用于多数的给药试验，用于给药的药剂、口服剂，其显示出良好的抗癌活性，同时仅具有少量的毒性。因此，其为多数的实验提供了具有微弱副作用的基于铂、钒、金，以及尤其是铂成分的有效药剂。公知的化疗有很大的毒性，因此在运输、交付和储存中具有相当的危险性。

众多的氧代铂（顺式一氧代铂）化合物已经被公开用作癌症影响剂。例如溶解在缓冲或 NaCl 溶液中的顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV），其在实验室中使用。可以在人体中使用的盖仑制剂在现有技术中并未公开或仅少量公开。众所周知，盖仑制剂对在人类或动物患者中的效果具有影响。在现有技术中缺少关于盖仑原料具体成分的数据，而顺式一氧代铂在活的有机体中是有效的。

迄今为止，并不缺乏基于铂一化合物的用于口服的药剂，尤其是可化疗使用的化合物，其具有微弱的毒性，尤其是肾毒性活性。此外，迄今为止还没有研究出患者可接受的含铂的药剂，例如尤其是可以用于治疗皮肤癌症疾病的乳膏或软膏。

因此，本发明的任务是提供一种不具有上述缺陷的化疗剂，其中所使用的氧代铂化合物具有微弱的毒性、尤其是肾毒性，并可以良好地在癌症治疗中用作口服剂、乳膏或软膏，其中，氧代铂化合物以确切的盖仑制剂形式直接使用，使得安全有效的氧代铂可以用于化疗。

本发明通过如下的药剂盒解决了本发明的任务，该药剂盒含有：顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）（顺式一氧代铂、氧代铂），尤其是其盐；在空间上与其分开的选自片剂、胶囊、糖衣药丸、栓剂、乳膏、软膏、输液和/或注射液的药剂原料；以及任选的用于使其接触或用于试剂盒中的内容物的联用的信息，其中，原料是这样来选择的，即，在顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）与原料接触或混合之后：

一含有比例为 0.1—10：0.1—10：0.1—10 的氧代铂：二氧化硅：甘露糖醇或硬脂酸镁的胶囊；

—含有比例为 10—500：20—150：1—10：1—10：1—10：1—10：0.1—7 的顺式氧代铂：乳糖：玉米淀粉、聚（邻羧基甲基）淀粉钠盐：磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O：纤维素粉末：硬脂酸镁的片剂；

—或含有比例为 0.1—10：0.1—10：0.1—10 的顺式一氧代铂：二氧化硅：硬脂酸镁的片剂；

—含有比例为 0.2—8：0.1—7：1—10：0.1—7：0.1—7：0.2—8：0.2—8：20—60 的顺式一氧代铂：苜醇、十六烷基—硬脂醇：聚乙二醇硬脂酸酯 1000：棕榈酸异丙酯：甘油：70%的山梨糖醇溶液：水的乳膏；

—含有比例为 2—20：5—40：0.1—7：1—10：25—400 的顺式一氧代铂：丙二醇：聚乙二醇硬脂酸酯 1000：十六烷基—硬脂醇：凡士林的软膏；

—含有比例为 2—20：100—600：5—40：0.1—7：20—60：3000—50000 的顺式一氧代铂：羟乙基纤维素：氯气溶胶：氢氧化钠：磷酸氢钠二水合物：水的凝胶；

—含有比例为 0.1—10：0.1—10：30—300 的顺式一氧代铂：二氧化硅：硬脂肪的栓剂；

—或者含有比例为 10—100：700—4000：200—600：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—10 的顺式一氧代铂：乳糖：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：高分散性二氧化硅：聚山梨酯 80 的另一种栓剂；

—或者含有比例为 10—100：1000—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7 的顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：二氧化硅：聚山梨酯 80 的另一种栓剂；

—或者含有比例为 10—1000：1500—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7 的顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：二氧化硅：聚山梨酯 80 的另一种栓剂；

—含有比例为 0.2—8：1—10：0.1—7：100—800：100—400 的顺式一氧

代铂：苄醇：聚山梨酯 80：70%山梨糖醇溶液：水的注射液或输液；

—或者含有比例为 0.1—7：5—40：1—10 的顺式一氧代铂：甘露糖醇：水的另一种注射液或输液。

出人意料的是，在试剂盒中顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）与盖仑原料 — 即没有顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）的片剂、胶囊、糖衣药丸、栓剂、乳膏、软膏、输液和/或注射液 — 在空间上的分离，导致由药盒的各成分通过接触或混合而制备或得到的化疗剂，比公知的试剂简单和安全可靠。

在用于患者之前，将顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）与片剂、胶囊、糖衣药丸、栓剂、乳膏、软膏、输液和/或注射液的原料 — 即没有氧代铂或顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）的盖仑载体 — 彼此混合，形成可用于治疗癌症的药剂。

与含有毒性氧代铂或顺式一氧代铂的常规药剂相反，试剂盒中氧代铂或顺式一氧代铂与药物原料或载体分开放置，可以安全地使用。在使用之前即在储存和运输中已经含有氧代铂和原料的药剂，例如输液，在运输和储存的所有时间中，均具有毒性物质，在本例中为大输液的形式。这样大体积的有毒药剂比小的浓缩量的氧代铂更难以处理，因为小的量可以在安瓿中或在安全的小体积的容器中少量储存。因此，以往人们通过在用于患者之前混合，将氧代铂混入到原料中，导致无法安全可靠地使用的药剂，因为由于没有工业助剂而无法充分混合；还可以看出，正在或已经在将实验室工具用于临床和研究设备中，使得临床医师通过可获得的工具或由医院人员或患者采用混合中的常规方法，即可在化学治疗的准备中，由试剂盒的各成分获得所需的产物。特别令人吃惊的是，使用所定义的片剂、胶囊、糖衣药丸、栓剂、乳膏、软膏、输液和/或注射液的原料作为用于顺式一氧代铂的载体，可以获得安全有效的药剂。本发明定义的原料，使得通过试剂盒的成分的混合可以得到安全的准备好待用的药剂。

为了改善药剂的效果并降低副作用，优选的是将药物原料（氧代铂）以高的浓度运输到期望发挥效果的场所，并在现场显著降低的浓度下可以减少

副作用。根据本发明，可以在氧代铂中混合本发明定义的载体材料，从而可以有利地分布于身体中。优选分辨出有效种类的载体并选择性地释放有效物质氧代铂。

通过本发明的载体有控制的释放，可以获得稳定的效果，并可以延长每次给药间的间隔，或降低服药的频率。在给药方式中，可以使用片剂或含有有效物质的膏药或注射制剂。对于每一种上述的给药方式均使用完全特殊的技术，使得有效物质受控制地释放。片剂例如在胃—肠道中至多保持 1 天；有效物质自由释放的时间延长为多于一天并不实用，并且也无法通过本发明定义的载体实现。

在制备不同药剂形式时，必须将有效物质与助剂一起处理。助剂本身是无药效的，即主要没有毒性的顾虑。同时，还必须保证有效物质有效地保存在制备好的药剂中。通过本发明定义的载体可以进行安全的制备，在助剂与有效物质之间不会发生化学反应。

用于这些问题的例子以及与在安甬中注射液中相关的考虑：根据有效物质在水中良好的溶解性和良好稳定性的情况，可以制备纯水的安甬溶液，不管本发明定义的溶液具有适宜的 pH 值还是保持稳定（缓冲），根据癌症，即有效部位的大小进行考虑和测试。

优选的是顺式—二铵二氯反式二羟合铂（IV）、氧代铂或顺式—氧代铂的盐，这是由于其令人惊讶的良好水溶性，这使得其在生物体中给药时产生令人惊讶的分布，例如在胃癌中或在眼癌中。通过含有顺式—二铵二氯反式二羟合铂（IV）和/或其盐或衍生物的药剂（引入本发明定义的原料中），可以有效地治疗癌症。令人吃惊地发现，含有顺式—二铵二氯反式二羟合铂（IV）、顺式—氧代铂或氧代铂和本发明定义的原料的药物化合物，与例如顺式—铂化合物相比，仅具有微弱的毒性活性，尤其是几乎没有或完全没有肾毒性。含有顺式—氧代铂和本发明定义的原料的药剂，与可比较的顺式—铂化合物相比，还具有在身体中较小的半衰期，即，重要的物质转化器官例如肝或肾由于本发明的化合物而受到较小的负担。令人吃惊的是，通过本发明注射液注射顺式—氧代铂 20 天后，肾还能释放这些化合物，然而，在使用顺式—铂

的对比注射后，铂在肾中的数量水平大约在注射后 1 小时达到这样高。特别优选使用盐，尤其是钾、锂、钠、镁、钡、锌、锰、银、铜、钒或钙盐，其中阴离子可以是例如氯离子、硫酸根、磷酸根、硝酸根或碳酸根等。对于本领域技术人员来说，还有其它一些可以形成盐的元素也是公知的，例如元素周期表中 1-5 主族的元素，以及 1-8 副族的元素；在元素周期表中的上述元素全都可以形成顺式一氧代铂的盐。

在衍生物中，可以是例如烷基和/或芳基衍生物，其在盐中阳离子和/或阴离子的地位通过烷基和/或芳基残基取代得到。优选的芳基残基例如是苯基、萘基或蒽基残基；优选的烷基残基例如是甲基、乙基或丙基残基。

此外，通过试剂盒成分混合得到的本发明化合物显示出生物转化的趋势，即，首先例如以口服或注射形式将药剂，尤其是含有顺式一二铵二氯反式二羟合铂(IV)的化疗剂用药，其以有效的适宜剂量对所选择的癌症产生作用，而没有明显的毒副作用，尤其是与顺式一铂化合物相比。在某个时间间隔后，该铂(IV)一化合物通过在有机体内部的处理而转化为铂(II)一化合物，再次对确定的癌症产生特定的效果。优选铂(IV)一和铂(II)一化合物在抗癌效果上具有不同的特异性。

尤其是在本发明定义的原料中含有顺式一二铵二氯反式二羟合铂(IV)的盐的化疗剂，具有良好的溶解性并因此具有非常良好的生物利用性。因此其可以以较低的浓度使用，并与可对比的碱相比，还具有高的效果和更少的副作用。良好的溶解性使得盐适合用于与其它的活性有效物质、维他命或其它的抗癌剂组合。首先，该盐在酸性介质中能溶解，例如在人体和大多数动物的胃中。与相应的碱相反，盐一旦与胃酸接触就发生溶解，从而得到数倍的改善，因而例如在胃中对胃癌也可以产生效果。因此，本发明的化合物还特别优选用于胃一肠道，这是由于其仅形成少量的加合物。然而，该形成的少量加合物不仅会限制在消化道的区域，而且还影响到本发明化合物在肾和肝中的行为。由于在本发明中的加合物是有害的，因此为了避免具有副作用的产物，可以通过减少和改变在有机体中的本发明化合物而实现。

可以通过混合、分散、压紧、压榨或研磨实现接触。混合优选根据聚集

体的状态和作为干燥、湿润或潮湿混合物的混合成分的性质，通过搅拌、掺和、碾压、揉捏、乳化、悬浮、溶解、超声波冲击等进行。混合装置（混合器）基本可以区分为静态和动态混合器。在第一步中通过湍流实现，其为涌流中液体的一种特殊形式的构造，其在动态混合器中积极地获得。混合器的类型例如是螺旋桨混合器、涡轮混合器、叶片混合器、槽式混合器、行星式混合器、研磨混合器、螺杆混合器、碾磨混合器、离心混合器、对流混合器、线式混合器、鼓式混合器、锥式混合器、螺纹混合器、陀螺混合器、冷却混合器、真空混合器、流动混合器、重力混合器、液体混合器、以及风动混合器。压紧可以尤其是在没有粘合剂情况下或通过添加添加剂来进行。在本发明中，分散是将其以很小的微粒分布在填料（例如原料）在液体介质中存在的聚集物中，并同样通过分散介质将其润湿。此外，为了分散还需要静态和均匀的以这种方式分布到介质的体积元素中。分散的重要的分步骤包括：1. 通过悬浮介质润湿氧代铂粒子；2. 聚集体的分布等；3. 必要时，对凝集保持稳定。

优选试剂盒是，其中胶囊附加含有：二氧化硅和甘露糖醇或二氧化硅和硬脂酸镁和/或药学可接受的赋形剂，尤其是 Siosomen、脂质体和/或纳米胶囊（Nanokapseln）。

此外，优选试剂盒是，其中，在顺式一氧代铂与原料接触之后胶囊含有 50mg 二氧化硅、50mg 甘露糖醇或 50mg 硬脂酸镁和 50mg 氧代铂；或者含有 50mg 顺式一氧代铂、39.5mg 乳糖或者 39mg、2.5mg 或 2mg 玉米淀粉、2.5mg 聚（邻羧基甲基）淀粉钠盐、2.5mg 磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O、2.5mg 纤维素粉末和 0.5mg 硬脂酸镁；或者含有顺式一氧代铂、50mg 二氧化硅和 50mg 硬脂酸镁。在另一个优选的试剂盒中，在顺式一氧代铂与原料接触之后乳膏含有 50mg 顺式一氧代铂、20mg 苜醇、100mg 十六烷基硬脂醇、25mg 乙二醇硬脂酸酯 1000、20mg 棕榈酸异丙酯、40mg 甘油、50mg 山梨糖醇和 205g 水。另外，优选试剂盒是，其中在顺式一氧代铂与原料接触之后软膏含有 50mg 顺式一氧代铂、120mg 丙二醇、5.5mg 乙二醇硬脂酸酯 1000、22mg 十六烷基硬脂醇和 851.5mg 凡士林。

在另一个优选的试剂盒中，在顺式一氧代铂与原料接触之后凝胶含有 0.05g 顺式一氧代铂、1.8g 羟乙基纤维素、0.1g 氯气溶胶、0.005g 氢氧化钠、0.17g 磷酸氢钠二水合物和 97.875g 水。

在另一个优选的试剂盒中，在顺式一氧代铂与原料接触之后栓剂含有 0.02g 顺式一氧代铂、0.02g 二氧化硅和 1.85g 硬脂肪；或者栓剂含有 20mg 顺式一氧代铂、1055.40mg 乳糖、170mg 玉米淀粉、63.60mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80；或者栓剂含有 20mg 顺式一氧代铂、1350mg 乳糖·1H<sub>2</sub>O、170mg 玉米淀粉、65mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80；或者栓剂含有 50mg 顺式一氧代铂、1450mg 乳糖·1H<sub>2</sub>O、170mg 玉米淀粉、65mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80。

在另一个优选的试剂盒中，在顺式一氧代铂与原料接触之后制剂含有 5mg 顺式一氧代铂的 5mg/ml 注射液或输液、9mg 苄醇、2mg 聚山梨酯 80、650mg 70% 的山梨糖醇溶液和 500mg 水。

本发明的药剂可以通过试剂盒制备，其根据情况直接与 DNA 结合。根据本发明的顺式一氧代铂化合物具有八面体的结构。因此，本发明中的顺式一氧代铂既可以形成内束 DNA 络合物，也可以形成中间束 DNA 络合物。由于顺式一氧代铂的特定结构与顺式一铂不同，因此本发明的化合物与 DNA 一束形成多种结合物。通过内束交联络合物和中间束交联络合物，本发明的化合物在抗癌治疗中显示出特定的细胞抑制有利的效果。本发明化合物的 DNA 一加合物具有一个高负载的铂中央原子并还具有两个连接在该中央原子上的另外的向心配体。通过本发明的铂(IV)一络合物的八面体结构，其可以为特定的、长效的 DNA 化合物，其还可以具有比例如顺式一铂与 DNA 的结合更有效的效果。另一个优越之处是，与顺式一铂相反，在可比较的浓度下顺式一氧代铂并不会抑制蛋白酶，例如胰蛋白酶或  $\alpha$ -化学胰蛋白酶。本发明的含有顺式一氧代铂(IV)的药剂的效果和效率基本不取决于药剂的使用形式。

该药剂可以经口、口服、直肠、皮下、肌肉内、静脉内和腹膜内给药。此外，本发明化合物与公知的顺式一铂化合物相比的额外的优点是，本发明化合物的治疗效果能持续较长时间，另外本发明的化合物在癌症生长的不同病期均是高效的，且顺式一氧代铂化合物比可比较的顺式一铂化合物在治疗中能维持更长的正面效果。在溶解性、遗传药理学、生物利用性以及体内的分解和吸收中的性质，使得可以通过本发明的药剂，而不是公知的含有铂的药剂去有效地治疗癌症疾病。

在本发明一个优选的实施方式中，通过混合试剂盒的成分制得的本发明的药剂是一种用于癌症预防和/或治疗的化疗药剂。本发明中的癌症预防，是指避免癌症的形成、抑制含癌组织的生长或停止含癌组织的生长，以及防止或减少癌症的代谢、防止或减少癌症细胞侵入被包围的组织，以及降低或抑制与癌症生长有关的血管生成。因此，化疗药剂可以用于防止癌症，例如在还没有癌存在时，其还可以用于预防，从而提早阻止癌的生长。

当本发明的药剂用于预防时，可以作为疫苗使用。对于本领域的技术人员来说，疫苗的配方和生长的各种可能性例如载体或溶剂的选择都是公知的。

优选化疗剂作为胶囊、片剂、乳膏、软膏、栓剂和/或输液使用。本发明的化疗剂既可以阻碍癌症细胞，也可以阻止其它的疾病病原体，例如寄生物、病毒、细菌等的扩散和生长。例如可以通过本发明的化疗剂治疗由于肝炎病毒引起的肝癌，其中例如口服给药的药剂既可以对肝炎病毒，也可以对其引诱的癌症细胞有效。

本发明中的胶囊或片剂是可以通过患者进行口服给药的使用方式或给药方式。本发明中的胶囊或片剂包括其它可口服给药的药剂，例如糖衣药丸、丸剂、和栓剂，以及滴剂、糖浆（Sirupe）、糖浆（Säfte）。

本发明中的栓剂是例如通过直肠或阴道被生物体吸收的所有给药方式，片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂、粉剂和栓剂均是固体的剂型。这些固体的剂型可以彼此转换。例如口服给药的片剂可以在舌头上崩解为粉末，或释放在溶液，例如糖浆中。本发明的片剂除了含有原来的有效物质以外，还含有助剂或粘合剂。所述的助剂例如可以是淀粉、甘露糖醇、乳糖、蔗糖、醇

或硫酸钙。所述的粘合剂例如可以是纤维素或甘露糖醇。

本发明中的片剂例如可以是薄层片剂。薄层片剂是被色淀覆盖的片剂。在薄层片剂和糖衣药丸中，以溶液的形式一层一层地进行涂覆，然后干燥。尤其是然后使用薄层片剂，当本发明的有效物质，即顺式一二铵二氯反式二羟合铂(IV)进入小肠即可以高的浓度产生效果。此外，片剂可以是包衣片剂。在包衣片剂中，在干燥形式的核上，通过印刷涂覆了一个或多个的涂覆层。因此，在包衣片剂中，可以在配方中组合彼此不相容的有效物质—在核与包衣中—。不言而喻，该原则还可以用于含有顺式一氧代铂的分层片剂。本发明的片剂将含有不同的释放成分和溶液成分的层彼此层压而得到。此外，包衣片剂可以以沉淀片剂(Depottabletten)和/或沉淀糖衣药丸(Depotdragees)的形式给药。通过这样的给药方式，尤其是可以在有机体中长时间保持所需的药物浓度。对于本领域技术人员来说，薄膜片剂和包衣片剂的制备是公知的。另外，本发明中的口服给药的方式是胶囊、颗粒剂、粉剂和粉末剂。

在胶囊中，例如可以是硬凝胶胶囊，顺式一氧代铂化合物的一次剂量被包含在有凝胶制成的壳中。然而，也可以使用软凝胶胶囊，其以液态的形式，例如溶液或悬浮液的形式收容本发明的有效物质。其除了口服以外，还可以用于直肠或阴道给药。另外，优选使用在其中填充了约300个作为有效物质颗粒球的颗粒剂的硬凝胶胶囊。优选可以使用可吸收的或酸稳定的物质或混合物作为前药进行给药。优选通过在胃中溶解周围的硬凝胶胶囊，将微小的颗粒均匀地输送至肠中。这样能保证顺式一二铵二氯反式二羟合铂(IV)恒定的吸收和恒定的浓度。因此，有效物质的释放以及吸收的部位和时间过程可以通过口服剂的适宜制备方法进行控制，其对于本领域技术人员是公知的。根据需要，口服使用的化疗剂可以具有不同的薄层，例如由蜡构成，使得顺式一氧代铂化合物主要在肠中释放。例如优选在不同的肠癌形式中。

除了固体药物形式例如优选是胶囊和片剂以及栓剂之外，还可以优选为非固体的药物形式。其中，例如可以是软膏、乳膏和糊剂，其例如还可以涂抹在皮肤上。特别优选的是，当适宜的有效物质未明确地到达血管道时，即当不期望时，其被全身吸收。这例如在不同的皮肤癌的形式中可以有利的。

显而易见的是，还可以配制成软膏，使得有效物质还可以达到皮肤下面存在的组织，并部分地到达血管系统，其中可以使用本领域技术人员公知的软膏。由于能达到皮肤表层的下面的有效部位，因此例如可以适用于治疗黑素瘤。优选的是，有效物质顺式一氧代铂可以从有效配方中脱离，并通过皮肤渗透。尤其是当除了局部效果以外，还需要全身效果时，其可以进行渗透。因此，例如可以使用塞药和经眼的治疗体系。例如硝酸盐膏药。对于本领域技术人员来说，这样的体系和给药方式是公知的。例如有效物质从载体上脱离的趋势越大，载体上的亲脂体和有效物质就越容易分离。

本发明的软膏例如含有诸如石蜡油、凡士林和羊毛脂的亲脂体基，且可以包含约 10% 的粉末，例如氧化锌、氧化钛、淀粉或其它的粉末混合物。在本发明中的疏水软膏中外层相是亲脂的，即，该软膏制备为油包水的乳液。

本发明中的糊剂尤其是具有至少 10% 粉末形式组分的部分的脂肪软膏。

本发明中的乳膏是由亲脂体和亲水相构成的配方。在亲水乳膏中外层的相是亲水的，其例如通过乳化剂形成水包油的乳液。

除了有效物质以外，凝胶还含有凝胶形成剂，例如明胶、甲基纤维素和/或聚乙二醇。

在栓剂或塞药中，优选鱼雷形状的给药方式，在基础物质中通常均匀分布中性脂肪、有效物质顺式一氧代铂。其例如适用于直肠或阴道中，在其中通过融化或溶解释放出有效物质。优选使用栓剂，其能产生局部效果或在由直肠或阴道吸收物质，例如用于在阴道区域的癌或结肠癌。尤其优选的是，当患者由于其它抗癌剂的副作用而持续呕吐时，或在直接由肝脏排出而影响吸收时，或需要避免快速分解时。具有的优点是，由直肠吸收的顺式一氧代铂化合物的大部分不由肝脏排出而直接供应给主要的血管循环系统。除了阴道栓剂以外，还可以优选阴道球（卵）。

在液体给药的方式中，本发明中优选输液以及糖浆（Sirupe）或糖浆（Säfte）。例如如果治疗舌癌或上咽喉区域的癌症，这样的溶液可以用于漱口或冲洗。尤其是本发明的糖浆（Sirupe）可以含有甜味的食糖和食糖替代物质。

本发明的注射液和输液基本上不含有传染病病原体或悬浮物。注射液或

输液在制备后被气密密封并保存在玻璃或塑料制成的容器中，该容器可以是无色的，或为了可能的光敏感性而优选着色为棕色。尤其是在制备有机体中的皮下或肌肉内长效剂时，可以使用油性配方。

在本发明的一个优选实施方式中，除了顺式一氧代铂化合物外，本发明的胶囊还含有二氧化硅和甘露糖醇或二氧化硅和硬脂酸镁或由亲液性胶囊构成的混合物，或组合在诸如 Siosomen、脂质体和/或 Nanosomen 的载体上或中的顺式一氧代铂。通过选择上述的药物助剂和载体，优选地可以选择有效物质顺式一氧代铂在有机体中吸收后快速释放还是慢速长效地释放。

本发明的胶囊，尤其是能快速释放有效物质的胶囊，含有顺式一氧代铂：二氧化硅：甘露糖醇或硬脂酸镁 = 0.1—10：0.1—10：0.1—10，特别优选为 0.5—5：0.5—5：0.5—5，更特别优选为 0.7—2：0.7—2：0.7—2，尤其是比例为 1：1：1。例如本发明的胶囊可以含有 50mg 二氧化硅、50mg 甘露糖醇和 50mg 氧代铂或 50mg 硬脂酸镁。根据制备方法，该胶囊还可以用于慢速长效释放有效物质。对于本领域技术人员，这样的制备方法的选择是公知的。不言而喻，胶囊还可以含有脂质载体，例如 Siosomen、脂质体、Nanokapseln 或 Nanosomen。无论顺式一氧代铂是快速还是慢速释放，均可以通过选择相应的脂质体、Siosomen 和 Nanosomen 进行制备。如本领域技术人员公知的，有效物质的释放，例如吸收或接受或分布、相应有效物质的分解和排泄，绝大部分可以受到本发明化疗剂的药动学和药效学的综合情况影响。

在本发明的一个优选实施方式中，除了顺式一氧代铂外，片剂还含有甘露醇、玉米淀粉、聚（邻羧甲基）淀粉钠盐、磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O、纤维素粉末和硬脂酸镁或二氧化硅和硬脂酸镁。

在一个优选的实施方式中，顺式一氧代铂：乳糖：玉米淀粉：聚（邻羧甲基）淀粉钠盐：磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O：纤维素粉末：硬脂酸镁的比例为 10—500：20—150：1—10：1—10：1—10：1—10：0.1—7；特别优选为 20—200：40—100：2—8：2—8：2—8：2—8：0.5—5，特别优选为 50—150：60—90：3—7：3—7：3—7：3—7：0.7—1，尤其是 100：79：5：5：5：5：1。

因此，优选的片剂含有例如 50mg 顺式一氧代铂、39.5mg 乳糖、2.5mg

玉米淀粉, 2.5mg 聚(邻羧基甲基)淀粉钠盐、2.5mg 磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O、2.5mg 纤维素粉末和 0.5mg 硬脂酸镁。优选这样的片剂适合于快速释放有效物质。在本发明中另一个优选的片剂中, 例如为每个片剂中使用 39mg 的乳糖替换 39.5mg 的乳糖并使用 2mg 的玉米淀粉替换 2.5mg 的玉米淀粉。

然而, 优选地还可以使用非常缓慢地释放有效物质的片剂。这样的片剂含有顺式一氧代铂: 二氧化硅: 硬脂酸镁的比例优选为 0.1—10: 0.1: 10: 0.1: 10, 特别优选为 0.5—5: 0.5—5: 0.5—5, 更特别优选为 0.7—2: 0.7—2: 0.7—2, 尤其是 1: 1: 1。因此可以缓慢地释放其有效物质的片剂含有 50mg 顺式一氧代铂、50mg 二氧化硅和 50mg 硬脂酸镁。

此外优选使用乳膏, 除了顺式一氧代铂外, 其还含有苜醇、十六烷基硬脂醇、聚乙二醇硬脂酸酯 1000, 棕榈酸异丙酯、甘油、优选为 70%的, 更特别优选为非结晶的山梨醇溶液和纯净水。

在一个优选的实施变例中, 在本发明乳膏的成分中顺式一氧代铂: 苜醇: 十六烷基硬脂醇: 聚乙二醇硬脂酸酯 1000: 棕榈酸异丙酯: 甘油、70%的山梨醇溶液: 纯净水的比例优选为 0.2—8: 0.1—7: 1: 10: 0.1—7: 0.1—7: 0.2—8: 0.2—8: 20—60, 特别优选为 0.4—4: 0.2—3: 2—9: 0.2—3: 0.2—3: 0.4—4: 0.4—4: 25—45, 更特别优选为 0.7—3: 0.5—1.5: 4—6: 0.5—1.5: 0.5—1.5: 0.7—3: 0.7—3: 30—40, 尤其是 2.5: 1: 5: 1.25: 1: 2: 2.5: 2.5: 35.25。因此优选的本发明的乳膏例如由 50mg 顺式一氧代铂、20mg 苜醇、100mg 十六烷基硬脂醇、25mg 聚乙二醇硬脂酸酯 1000、20mg 棕榈酸异丙酯、40mg 甘油、50mg 山梨醇和 205mg 纯净水制成。

在使用化疗剂作为软膏的情况下, 优选制备的软膏除了顺式一氧代铂以外, 还含有白色凡士林、十六烷基硬脂醇、聚乙二醇硬脂酸酯 1000 和丙二醇。

在本发明的一个优选实施方式中, 软膏含有的各个组分即顺式氧代铂: 丙二醇: 聚乙二醇硬脂酸酯 1000: 十六烷基硬脂醇: 白色凡士林的比例为 2—20: 5—40: 0.1—7: 1—10: 25—400, 特别优选比例为 5—12: 10—30: 0.2—3: 2—9: 50—250, 特别优选比例为 6—10: 15—25: 0.5—1.5: 3—6: 100—200, 尤其是比例为 9.1: 22: 1: 4: 155。因此, 本发明的软膏例如含

有 50mg 顺式一氧代铂、120mg 丙二醇、5.5mg 聚乙二醇硬脂酸酯 1000、22mg 十六烷基硬脂醇和 851.5mg 白色凡士林。

在使用凝胶，尤其是成形凝胶用于局部给药时，优选的是凝胶含有羟乙基纤维素、氯气溶胶、氢氧化钠、磷酸氢钠二水合物和纯净水。

在本发明的一个优选实施方式中，成形凝胶含有的顺式氧代铂：羟乙基纤维素：氯气溶胶：氢氧化钠：磷酸氢钠二水合物：纯净水的比例为 2—20：100—600：5—40：0.1—7：20：60：3000—50000，特别优选比例为 4—18：200—500：10—30：0.2—3：25—45：5000—35000，并特别优选比例为 6—12：300—400：15—25：0.5—1.5：30—40：10000—30000，尤其是比例为 10：360：20：1：34：19569。因此，成形凝胶例如可以含有 0.05g 顺式氧代铂、1.8g 羟乙基纤维素、0.1g 氯气溶胶、0.005g 氢氧化钠、0.17g 磷酸氢钠二水合物和 97.875g 纯净水，从而可以制备 100g 优选的本发明的凝胶。

在本发明另一个实施方式中，优选使用尤其是用于肛门或阴道的栓剂，其含有高分散性二氧化硅和硬脂肪，或者还含有乳糖、玉米淀粉、己二酸、碳酸氢钠、硬脂酸、硬脂酸镁、高分散性二氧化硅和聚山梨酯 80。

在本发明的一个优选实施方式中，肛门栓剂含有的顺式一氧代铂和高分散性二氧化硅以及硬脂肪的比例为 0.1—10：0.1—10：30—300，优选比例为 0.2—4：0.2—4：40—200，特别优选比例为 0.5—2：0.5—2：60—150，尤其是比例为 1：1：92.5；即，这种使用的形式例如可以含有 0.02g 顺式一氧代铂、0.02g 高分散性二氧化硅和 1.85g 硬脂肪。另一个优选栓剂含有的顺式一氧代铂：乳糖：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：高分散性二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 1—100：700—4000：200—600：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—10，特别优选比例为 20—80：1000—3000：250—450：20—400：20—400：2—40：2—40：2—10：0.2—4，并特别优选为 30—60：1500—2500：300—400：50—200：50—200：5—20：5—20：4—8：0.5—2，尤其是比例为 40：2111：340：127：100：10：9：6：1。因此，优选的肛门栓剂可以含有 20mg 顺式一氧代铂、1055.40mg 乳糖、170mg 玉米淀粉、63.60mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、

3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80。

不言而喻，除了用于肛门给药以外，还可以优选为阴道给药的方式，其特别优选含有乳糖·1H<sub>2</sub>O、玉米淀粉、己二酸、碳酸氢钠、硬脂酸、硬脂酸镁、高分散性二氧化硅和聚山梨酯 80。

在本发明的一个优选实施方式中，阴道栓剂含有的顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O、玉米淀粉、己二酸、碳酸氢钠、硬脂酸、硬脂酸镁、高分散性二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—100：1000—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7，特别优选比例为 20—90：1500—3500：400—800：20—400：20—400：2—40：2—40：2—10：0.2—3，并特别优选比例为 30—60：2000—3000：500—600：50—200：50—200：5—20：5—20：4—8：0.5—1.5，尤其是比例为 40：2700：567：130：100：10：9：6：1。例如在一个优选实施方式中这样的阴道栓剂含有 20mg 顺式一氧代铂、1350mg 乳糖·1H<sub>2</sub>O、170mg 玉米淀粉、65mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80。

另一个优选的阴道栓剂含有同样的成分，优选比例为 10—1000：1500—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7，特别优选比例为 20—400：2000—4000：400—800：20—400：20—400：2—40：2—40：2—10：0.2—3，并特别优选比例为 50—200：2500—3500：500—600：50—200：50—200：5—20：4—8：0.5—1.5，尤其是比例为 100：2900：567：130：100：10：9：6：1。因此，在一个优选实施方式中该栓剂含有 50mg 顺式一氧代铂、1450mg 乳糖·1H<sub>2</sub>O、170mg 玉米淀粉、65mg 己二酸、50mg 碳酸氢钠、5mg 硬脂酸、4.5mg 硬脂酸镁、3mg 高分散性二氧化硅和 0.5mg 聚山梨酯 80。

不言而喻，本发明的化疗剂还优选以注射液和输液的形式使用。在本发明的一个优选实施方式中，除了顺式一氧代铂以外，注射液还包含苜醇、聚山梨酯 80、优选为 70%的、特别优选为非结晶的山梨醇溶液和水或甘露糖醇和水。

在本发明的一个优选实施方式中，注射液含有的顺式一氧代铂与苜醇、

聚山梨酯 80、70%的山梨醇溶液：水的比例为 0.2—8：1—10：0.1—7：100—800：100—400，特别优选比例为 0.4—4：2—9：0.2—3：200—600：150—350，并特别优选比例为 0.7—3：3—6：0.5—1.5：250—400：200—300，尤其是优选比例为 2.5：4.5：1：325：250。因此，5mg/ml 的注射液的制剂例如可以含有 5mg 顺式一氧代铂、9mg 苄醇、2mg 聚山梨酯 80、650mg70%的山梨醇溶液和 500mg 水。

另一个优选的注射液溶液含有顺式一氧代铂：甘露糖醇：水的比例为 0.1—7：5—40：1—10，特别优选比例为 0.2—3：10—30：2—9，并特别优选比例为 0.5—1.5：15—25：3—6，尤其是比例为 1：20：4。因此，5mg/ml 注射液的制剂可以含有 5mg 顺式一氧代铂、100mg 甘露糖醇和 200ml 用于注射的水。

本发明还涉及胶囊、片剂、栓剂、软膏、乳膏和/或输液的制备。根据有效物质的释放，例如在胃中或在小肠中自发地或随时间地释放，例如可以是含有适当蜡层—例如在表面上—的口服固体给药方式。如本领域技术人员所公知的，例如通过选择适宜的参数和确定适宜的助剂，可以制备固体口服剂或固体栓剂或软膏、乳膏和粉剂或液体输液。一次给药形式的制备还取决于治疗癌症的方式。用于治疗小肠或直肠癌的口服给药方式，例如片剂和胶囊，例如在制备时包覆阻胃液层。对于本领域技术人员来说，还有一些其它的给药方式也是公知的，例如凝胶、药粉、粉末、片剂、延缓释放的片剂、预混合物、乳液、液体配方、滴剂、浓缩液、颗粒、糖浆、小丸、Boli、胶囊、气溶胶、喷雾剂和/或吸入剂。这些配方可以用于口服、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、阴道、直肠、鼻和/或局部。

本发明还涉及制备化疗剂即药剂的方法，其中，使顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）（顺式一氧代铂），尤其是它的盐，与选自片剂、胶囊、糖衣药丸、栓剂、软膏、乳膏、输液和/或注射液的药剂原料彼此接触，其中，原料的选择应使得在顺式一二铵二氯反式二羟合铂（IV）与原料接触之后：

—胶囊含有氧代铂：二氧化硅：甘露糖醇或硬脂酸镁的比例为 0.1—10：0.1—10：0.1—10；

一片剂含有顺式氧代铂：乳糖：玉米淀粉、聚（邻羧甲基）淀粉钠盐：磷酸氢钙·2H<sub>2</sub>O：纤维素粉末：硬脂酸镁的比例为 10—500：20—150：1—10：1—10：1—10：1—10：0.1—7；或者另一种片剂含有顺式一氧代铂：二氧化硅：硬脂酸镁比例为 0.1—10：0.1—10：0.1—10；

一乳膏含有顺式一氧代铂：苜醇、十六烷基硬脂醇：聚乙二醇硬脂酸酯 1000：棕榈酸异丙酯：甘油：70%的山梨糖醇溶液：水的比例为 0.2—8：0.1—7：1—10：0.1—7：0.1—7：0.2—8：0.2—8：20—60；

一软膏含有顺式一氧代铂：丙二醇：聚乙二醇硬脂酸酯 1000：十六烷基硬脂醇：凡士林的比为 2—20：5—40：0.1—7：1—10：25—400；

一凝胶含有顺式一氧代铂：羟乙基纤维素：氯气溶胶：氢氧化钠：磷酸氢钠二水合物：水的比例为 2—20：100—600：5—40：0.1—7：20—60：3000—50000；

一栓剂含有顺式一氧代铂：二氧化硅：硬脂肪的比例为 0.1—10：0.1—10：30—300；

一或者另一种栓剂含有顺式一氧代铂：乳糖：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：高分散性二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—100：700—4000：200—600：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—10；

一或者另一种栓剂含有顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—100：1000—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7；

一或者另一种栓剂含有顺式一氧代铂：乳糖·1H<sub>2</sub>O：玉米淀粉：己二酸：碳酸氢钠：硬脂酸：硬脂酸镁：二氧化硅：聚山梨酯 80 的比例为 10—1000：1500—5000：300—1000：10—1000：10—1000：1—100：1—100：1—15：0.1—7；

一注射液或输液含有顺式一铂：苜醇：聚山梨酯 80：70%山梨糖醇溶液：水的比例为 0.2—8：1—10：0.1—7：100—800：100—400；

—或者另一种注射液或输液含有顺式—铂：甘露糖醇：水的比例为 0.1—7：5—40：1—10。

本发明还涉及本发明药剂用于治疗癌症的用途，以及本发明的药剂，尤其是试剂盒用于制备用来治疗癌症的药剂的用途，此外，还涉及本发明药剂特别是试剂盒用于制备治疗癌症的药剂的用途。试剂盒的成分首先以在空间上分离的方式放置在试剂盒中。为了制备化疗剂，将作为试剂盒成分的原料与在试剂盒中小心存放的作为试剂盒另一种成分的氧代铂接触以制备化疗剂。制备可以在使用前直接进行，例如在对患者给药前几分钟或几小时。不言而喻，试剂盒内含物的混合应及时地在使用前进行；例如 1 小时、1 天或几天。

在本发明中的癌症医治既包括预防性的癌症医治，也包括治疗性的癌症医治。其中，本发明的药剂可以用作癌症形成后的疫苗或作为预防性的接种。接种优选在用于有机体后，能防止癌症的扩散或再次形成。不言而喻，还可以在有癌症症状之前或之后直接使用疫苗，或作为治疗剂多次使用。如本领域技术人员所公知的，癌症的治疗在肿瘤形成转移时或之后进行是有利的，这样，本发明中的接种疫苗或本发明药剂的给药可以在肿瘤形成后的数周、数月、数年或数十年使用。在将本发明的药剂作为治疗剂使用时，将药剂以一定的量和给药方式与有机体接触，使得在生长中的癌被抑制，或使得以转移方式进行的癌症在有机体中的扩散被阻碍，从而抑制癌症的血管生成并阻碍或避免了癌症的侵入，即对身体组织中单个细胞的侵入。接触包括例如口服、注射、局部、阴道、直肠和/或鼻腔。

将在预防情况下达到健康或在治疗情况下使患者痊愈的本发明化合物的使用量制成配方，并根据普通医师的实践确定其剂量，其中需要考虑治疗的病症、单个患者的状态、给药部位、给药方法等治疗医生公知的因素。在类似的方法中，本发明化合物的给药剂量取决于癌症的性质、本发明化合物在血浆中的体内半衰期以及本发明化合物在配方中的浓度、给药途径、部位的情况和比例、每一个个体（人和动物）的临床耐受性、患者的病理学效果等医生或其它本领域教导公开的那些因素。通常，剂量优选为约 0.1—1000mg/

每个个体和每次给药；特别优选的剂量是 10—500mg，更特别优选剂量为 200—400mg，尤其是 300mg。在相继的给药顺序中，还可以使用不同的剂量。

优选的是，通过这种方式制备的本发明的化合物或试剂盒被用于联合治疗中，尤其是治疗有机体—优选人类或动物中的癌症。癌症的治疗包括对转移、侵入和/或血管生成的预防（Prophylaxe）、预防（Prävention）、诊断、减弱、治疗、过程控制和/或术后处理，其中，过程控制优先为对抗癌治疗效果的监视。其中特别优选的是，联合治疗包括化学治疗、细胞抑制治疗和/或放射治疗。在本发明的一个特别优选的实施防止中，联合治疗为辅助的生物特异性治疗方式。更特别优选的是，治疗方式为免疫治疗。还特别优选的是，联合治疗包括基因治疗和/或用本发明化合物的治疗。对于本领域技术人员来说，各种联合治疗，特别是用于治疗癌症的联合治疗是公知的。例如，在联合治疗中进行细胞抑制治疗或例如在特定的癌症区域照射放射线，这些治疗可以与基因治疗联用，其中使用本发明的化合物作为抗肿瘤剂。因此可以特别优选的是，将本发明的化合物用于提高癌症细胞对细胞抑制和/或放射线的敏感性。还优选的是，将本发明的化合物用于抑制细胞的活性、增殖和/或用于引诱自然死亡和细胞循环—封闭。

在一个优选实施方式中，被治疗或避免的肿瘤疾病或癌症选自喉—鼻—耳范围、肺、纵隔、胃肠道、泌尿生殖系统、妇科系统、乳腺、内分泌系统、皮肤、骨骼的肿瘤疾病和软组织肉瘤、间皮瘤、黑瘤、中枢神经系统的螫生物、在婴儿中的肿瘤疾病或癌症、淋巴、白血病、副螫生物的并发症、无基本癌症的转移瘤（CUP—并发症）、腹膜乳房癌素、恶性免疫缺陷和/或癌转移瘤。

在肿瘤中，尤其是可以治疗如下形式的癌症：乳腺癌、前列腺癌和结肠癌；各种肺癌、支气管；骨髓癌、黑瘤、肝细胞瘤、成神经细胞瘤；乳头状瘤；Apudom、迷芽瘤、鳃原瘤；恶性癌症—并发症；癌症—心脏疾病、癌（例如沃克癌、基础细胞—癌、嗜硷扁平细胞癌、Brown—Pearce 癌、导管癌、埃尔利希癌、原位癌、癌—2 癌、美克耳细胞癌、Schleim 癌、非—小细胞支气管癌、Hafer 细胞癌、乳头状癌、szirrhöses 癌、细支气管—小泡癌、小支气

管癌、platteneithel 癌和过渡型细胞癌); 组织细胞功能性紊乱; 白血病(例如涉及 B-细胞白血病、总细胞白血病、中性细胞白血病、T-细胞白血病、慢性 T-细胞白血病、HTLV-II-联合白血病、急性淋巴囊肿白血病、慢性淋巴囊肿白血病、肥大细胞白血病和脊髓白血病); 恶性组织细胞增殖、霍奇金癌症、非霍奇金淋巴瘤、单独血浆细胞癌; 网状内皮细胞组织增殖、成软骨细胞瘤; 软骨瘤、软骨肉瘤; 纤维瘤、纤维肉瘤; 大细胞癌; 组织细胞增殖; 脂肪瘤、脂肪肉瘤; 白血病性肉瘤; 间皮瘤; 粘液瘤; 粘液肉瘤; 骨瘤; 骨皮瘤; 尤因皮瘤; 滑膜瘤; 腺纤维瘤; 腺淋巴瘤; Karzinos 肉瘤; 脊索瘤、颅咽管瘤、无性细胞瘤、错构瘤、间质瘤; 中肾瘤; 肌肉瘤、成釉细胞瘤、牙骨质瘤; 牙瘤; 畸胎瘤; 胸腺瘤、成绒(毛)膜细胞瘤; 腺肌肉瘤、腺瘤; 胆管瘤; 珠光瘤; 圆柱瘤; 半胱胺加氧酶瘤、囊腺瘤; 粒层细胞癌; Gynadroblastom; 汗腺腺瘤; 岛状细胞瘤; Leydig 细胞癌; 乳突淋巴瘤; 塞尔托利细胞癌、囊细胞癌、平滑肌瘤; 平滑肌肉瘤; 成肌细胞瘤; 肌瘤; 肌肉瘤; 横纹肌瘤; 横纹肌肉瘤; 室管瘤; 神经节细胞瘤、神经胶质瘤; 成神经管细胞瘤、脑(脊)膜瘤; 神经鞘瘤; 成神经细胞瘤; 神经上皮瘤、纤维神经瘤、神经瘤、副神经节瘤、非嗜铬副神经节瘤、血管角质瘤、嗜酸性的成血管淋巴增殖; 硬化型血管瘤; 血管肉瘤; 血管球瘤; 血管内皮瘤; 血管瘤; 血管外皮细胞瘤、血管肉瘤; 淋巴管瘤、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤; 松果体瘤; 叶状膀胱肉瘤; 血管肉瘤; 淋巴管肉瘤; 多发性黏液瘤、卵巢瘤; 肉瘤(例如尤因肉瘤、实验、卡波济氏肉瘤和肥大细胞肉瘤); 瘤(例如骨状瘤、胸腔瘤、消化系统瘤、结肠直肠瘤、肝癌、胰腺瘤、脑垂体瘤、睾丸瘤、眼眶瘤、头部和颈部肿瘤、中央神经系统肿瘤、耳部肿瘤、骨盆肿瘤、呼吸道肿瘤和泌尿生殖器肿瘤); 多发性神经纤维瘤和颈部平上皮结构不良。

在另一个优选的实施方式中, 被治疗和避免的肿瘤疾病或癌症选自: 喉一鼻一耳范围内的癌症包括的内鼻腔癌、骨鼻窦癌、鼻咽癌、唇癌、口腔癌、口咽癌、喉癌、下咽部癌、耳癌、唾液腺癌和神经节细胞瘤、肺癌包括的非一小细胞支气管癌、小细胞支气管癌、纵隔癌、胃肠道癌包括的食道癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、胆囊癌和胆管癌、小肠癌、结肠和直肠癌和肛门癌、

泌尿生殖器癌包括的肾癌、输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、尿道癌、阴茎和睾丸癌、妇科癌症包括的宫颈癌、阴道癌、外阴癌、Korpus 癌、恶性滋养层疾病、卵巢癌、输卵管癌 (Tuba Faloppii)、腹腔癌、乳房癌、内分泌器官癌包括的甲状腺癌、副甲状腺癌、der 副肾外皮癌、内分泌胰腺癌、致癌性肿瘤和致癌性并发症、多内分泌瘤、骨肉瘤和软组织肉瘤、间皮瘤、皮肤癌、黑素瘤包括的皮肤和皮内黑素瘤、中央神经系统癌、婴儿的癌症包括的眼癌、Wilms 癌、膀胱癌、成神经细胞瘤、尤因肉瘤癌症族、横纹肌肉瘤、淋巴瘤包括的非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、中央神经系统的基本淋巴瘤、霍奇金疾病、白血病包括的急性白血病、慢性白血病和淋巴组织白血病、血浆细胞瘤、骨髓塑料化综合症、paraneo 塑料化综合症、无基本癌症的转移瘤 (CUP—并发症)、peritoneale 致癌性转移瘤、免疫力缺陷导致的恶性肿瘤包括的 AIDS 导致的恶性肿瘤,如 Kaposi 肉瘤、与 AIDS 联发的淋巴瘤、与 AIDS 联发的中央神经系统淋巴瘤、与 AIDS 联发的霍奇金疾病和与 AIDS 联发的肛门与生殖器 癌、移植导致的恶性肿瘤、转移瘤性癌包括的脑部转移瘤、肺部转移瘤、肝部转移瘤、颈部转移瘤、胸部和 perikardiale 转移瘤以及恶性 Aszites。

在另一个优选的实施方式中,被治疗和避免的肿瘤疾病或癌症选自:乳房癌;胃肠癌,包括胃癌、胰腺癌、小肠癌;卵巢癌;宫颈癌;肺癌;前列腺癌;肾细胞癌和/和肝转移瘤。

因此,本发明还涉及癌症的治疗方法,其中将本发明的药剂与有机体接触,所述的接触优选可以通过胶囊、肛门或阴道栓剂、片剂、软膏、乳膏或通过输液实现。关于用于治疗疾病的本发明的方法,需要考虑涉及药剂用途或药剂本身的阐述。

本发明的药剂与公知的化合物或药剂相比,尤其是与顺式一铂化合物和具有本发明定义的其它药物原料的化合物相比,具有很多优点。本发明的顺式一氧代铂化合物与顺式一铂化合物相比,可以在高的浓度范围下使用。此外,顺式一氧代铂的致死剂量比顺式一铂化合物高很多。顺式一氧代铂对指定的癌症的效果和效率比顺式一铂的要好。

例如指定的前列腺癌对顺式一铂化合物具有耐药性，而在顺式一氧代铂的治疗中显示出优良的效果。此外，顺式一氧代铂的肾毒性效果比顺式一铂降低很多，且顺式一氧代铂的抗癌转移效果比顺式一铂要高。其中的原因在于，顺式一氧代铂化合物通过其另外的空间结构，例如与其它的方式和方法与 DNA 分子相互作用。例如选择的顺式一铂化合物与 DNA 分子的键基于其氯配体上的内部取代基，而顺式一氧代铂与 DNA 分子的键则基于氢桥键的结构。在可以是人或动物的患者的身体中，顺式一氧代铂化合物显示出很大程度的惰性。因此，与顺式一铂化合物相比，其可以以高浓度使用而没有毒性的副作用。含有顺式一氧代铂的本发明药剂的另一个特点是，其对所有种类的癌症均显示出抗癌效果。尤其是在肝和肾中，本发明的药剂具有比基于顺式一铂化合物的药剂短的半衰期。特别有利的是，当采用口服时，本发明的药剂显示出非常良好的效果，因为其在身体内部系统循环系统中能非常快速地转化，从而显著提高其抗癌活性，例如显示出降低癌的大小。此外，具有良好效果的本发明的软膏、乳膏和凝胶可以用于局部化疗。在该局部化疗中，本发明的软膏、乳膏、凝胶或粉剂可以直接涂抹在皮肤表面上。此外，还可以在癌症尚未形成时，例如在显示出肢端角化症时，就已经进行适宜的准备。因此，该用途是特别有利的，这是由于不是所有可能出现副作用的有机体都会令人震惊的。优选是将本发明的药剂以沉淀 (Depot) 的形式用于皮肤，即，本发明药剂有效物质在皮肤中的半衰期为大约 12 天。本发明的药剂还可以优选用于腹膜内化疗。通过该治疗，尤其是能治疗腹部的癌症疾病。这样的化疗例如可以与高温腹膜内化疗联用。其中出现的高温效果使得本发明的药剂对癌症更加更加敏感产生效果。腹膜内化疗尤其是可以用于卵巢癌。

以下，借助于实施例进一步阐述本发明，但本发明并不限于这些实施例中。

#### 1. 顺式一二铵二氯二羟合铂 (IV) 及其盐的用途。

对不同的人体细胞系的生长抑制试验显示出了顺式一铂、顺式一氧代铂和奥沙利铂 (Oxaliplatin) 的不同活性。下述的结果表明，顺式一氧代铂具有接近于例如奥沙利铂的活性，还具有比羰基铂强的活性。下表描述了由顺式

—铂、氧代铂、羰基铂和奥沙利铂得到的结果（所述值为以  $\mu\text{g/ml}$  计的 IC50 值，即在 50% 的细胞存活下的浓度，nd=不确定，res=耐受性=不敏感或 IC50 值在直到  $40\ \mu\text{g/ml}$  的浓度下均不确定；IC=抑制浓度）。

表 1

细胞种类	顺式—铂	顺式—氧代铂	羰基铂	奥沙利铂
HOS 骨肉瘤	nd	2.5	5	nd
SaOS 骨肉瘤	nd	5	5	nd
PC3 前列腺	res	7.5	10	nd
M607 黑素瘤	0.3	5	10	10
M518 黑素瘤	40	res	res	res
Me128 黑素瘤	0.3	2.5	10	10
JVSO 黑素瘤	40	10	res	res
Pancl 胰腺癌	1	40	20	5
BxPC3 胰腺癌	0.6	2.5	10	10
MiaPaCa2 胰腺癌	1.5	5	5	5
HCT8 大肠癌	5	40	res	res
HT29 大肠癌	0.3	20	20	20
HCT-15 大肠癌	0.3	20	res	10
A498 肾细胞	1	20	res	10
C320DM 大肠癌	0.3	2.5	10	0.15
Colo205 大肠癌	10	res	res	1
CC1227 大肠癌	0.3	10	res	0.2
MCF-7 乳腺癌	2.5	5.5	res	res
T47D 乳腺癌	0.3	2.5	nd	0.1

表 2

细胞系	IC50 $\mu$ g/ml	
	顺式一氧代铂	顺式一氧代铂钠盐
T47D 乳腺癌	3	18
SK-OV3 卵巢癌	15	22
U 373MG 星状细胞瘤	15	18
BxPC3 胰腺癌	13	12
SK-OV4 卵巢癌	16.2	12.8
PC3 前列腺	7.5	5.3
CaCo-2 大肠	1.52	2.22
CRO2B 类癌瘤	3.0	10.1
HT29 大肠	13.5	4.55
Du145 前列腺	19.0	27.0
SW148 大肠	8.2	2.5
SIM 肉瘤	15.2	11.2

活性根据细胞种类而有所不同。Na 盐在 HT29 和 SW480 中明显有效 (约 70%), 在 SK-OV4、PC3 和 SIM 中有效 (约 30%), 且在 CaCo-2、DU145 和 CRO2B-细胞中效果较少。对于这些细胞, 其中氧代铂的 IC50 值为  $10.5 \pm 6.4 \mu$  g/ml, 而钠盐为  $9.5 \pm 8 \mu$  g/ml。

计算出的结果表明, 化学性质上非常接近的铂化合物, 例如顺式一铂和顺式一氧代铂, 对于不同的人体癌细胞上具有不同的效果, 且铂化合物的盐在癌症上与用于制备该盐的基础化合物相比, 具有不同的情况。如通常和超出具体的实验所示, 与顺式一氧代铂相比, 顺式一氧代铂盐尤其是顺式一氧代铂钠盐的 DNA 结合性能是出乎意料的。例如在不同的 DNA-加合物结构中有其原因, 一方面是由碱形成, 另一方面由盐形成。另外可以预测的是,



胞存活。

表 3

细胞种类	在 40 $\mu$ g/ml TRAXO 下的存活率% (当显示 20 $\mu$ m/ml 时除外)
U-87-MG 星形细胞瘤	100
ASTRO 星形细胞瘤	82(20)71
SW620 结肠癌	43/51/97
MDA-MB-231 乳腺癌	70/103/106
G-292 骨肉瘤	8.6/68
PANCI 胰腺癌	100
CRO1A 类癌瘤	87/104/70
CRO2B 类癌瘤	24/57
MIAPaCa2 胰腺癌	92/83
Fib3 成纤维细胞瘤	91
K562 白血病	97
WI-38 胚胎、肺成纤维细胞瘤	21
COLO 205 结肠癌	109
HCT-15 结肠癌	100
T-47D 乳腺癌	101
HL-60 白血病	0.5
HOS 骨肉瘤	4.3
ACHN 肾癌	48
BxPC3 胰腺癌	106

如通过对 19 种细胞的实验所表明的那样, TRAXO 对 1 种结肠癌细胞 (SW620)、2 种骨肉瘤细胞 (G-292、HOS)、1 种肾癌细胞 (ACHN)、1 种白血病细胞 (HL-60) 和 1 种肺纤维原细胞瘤 (WI-38) 具有显著的活性。对顺式一氧代一铂敏感的细胞类, 例如 T-47D 和 BxPC3, 对 TRAXO 并不

敏感。反式氧代铂化合物的盐可以具有不同的治疗能力，并对单独的人体癌细胞和细胞系以及癌症有额外的效果。

顺式一氧代铂与顺式一氧代铂-Ca 盐的效果对比

在 10 种细胞系中，将顺式一氧代铂-Ca 与顺式一氧代铂的效果进行对比（参见表 4）

表 4

细胞种类	来源	氧代铂 IC50 ( $\mu$ g/ml)	氧代铂-Ca IC50 ( $\mu$ g/ml)
SW480	大肠	8.2	2.5
MDA-MB-435	乳腺	16.5	12.0
BT20	乳腺	3.75	3.5
Colo205	大肠	29.0	13.5
Du145	前列腺	19.0	14.5
HT29	大肠	13.5	8.0
CRO2B	良性肿瘤	3.0	2.20
CaCo-2	大肠	1.52	0.87
BxPC3	胰腺	26.0	30.0
T47D	乳腺	2.5	3.6

对于所有细胞系的顺式一氧代铂的 IC50 ( $\pm$ SEM) 平均值为  $12.3 \pm 3.2$ ，而顺式一氧代铂-Ca 的 IC50 ( $\pm$ SEM) 为  $9.1 \pm 2.8$ 。

以下的对比实验表明在 PC3 细胞中，顺式一氧代铂与顺式氧代铂-钠相比，对剂量响应的依赖程度。

浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	%存活/氧代铂	%存活/钠一盐
40	15.8 $\pm$ 2.7	0.6 $\pm$ 0.5
20	56.7 $\pm$ 6.3	33.2 $\pm$ 3.0
10	87.4 $\pm$ 11.8	77.7 $\pm$ 2.4
5	105.2 $\pm$ 10.8	109.3 $\pm$ 9.1

其为对 PC3、SK-OV4 和 SIM 的典型结果。Na-一盐在较高的浓度范围内有活性；相反，在较低的浓度下活性较弱。顺式一氧代铂一钠与氧代铂相比，可以具有略微不同的结构或不同的作用机理，其在特定的细胞种类中，具有比顺式一氧代铂高 30—70%或低 40—50%的活性。所述顺式一氧代铂一钠的优异活性存在于高的浓度范围中（超过 5  $\mu\text{g/ml}$ ）。

### 3. 本发明软膏、输液和片剂的治疗效果

在第一试验系列中，将片剂、软膏和输液对不同的癌症老鼠进行测试，这些老鼠例如形成外部癌症。将根据本发明的其它药剂在接下来的实验中进行测试。将顺式一氧代铂和原料混合后片剂含有 50mg 顺式一氧代铂、39.5mg 乳糖、2.5mg 玉米淀粉、2.5mg 聚(邻羧甲基)淀粉钠盐、2.5mg 磷酸氢钙  $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、2.5mg 纤维素粉末和 0.5mg 硬脂酸镁。将顺式氧代铂和原料接触后软膏含有 50mg 顺式一氧代铂、120mg 丙二醇、5.5mg 聚乙二醇硬脂酸酯 1000、22mg 十六烷基硬脂醇和 851.5mg 凡士林。输液在 5mg/ml 溶液的制剂中含有 5mg 顺式一氧代铂、9mg 苜醇、2mg 聚山梨酯 80、650mg 70%山梨醇溶液和 500mg 水。

在使用前约 30 分钟至 1 小时制备所有的药剂，其中，将有效物质顺式一氧代铂与原料互相混合。

将片剂作为饲料混合物给药。将输液以实验室常规的方法，通过输液管进行输液。将软膏涂抹在含有变质组织的脊背区域。

癌症的效果通过确定重量并通过测定变质组织的外部区域来确定。癌症的效果还可以相对地通过进行测试的含有将氧代铂溶解在氯化钠溶液中的输

液，以及借助于氧代铂的直接口服给药，和通过氧代铂粉末的涂覆确定，其中，氧代铂粉末的涂覆通过包扎在实验动物脊背上的癌症区域实现。此外，测试的片剂含有顺式一氧代铂和碳酸氢钠或藻酸钠。

将没有本发明定义的原料的纯氧代铂给药以减少癌症的生长。当然，通过纯的氧代铂可以对所覆盖的组织产生刺激，但氧代铂会非常迅速地被排出。含有顺式一氧代铂、碳酸氢钠和藻酸钠的片剂在老鼠中使用时会形成水肿。这是由于用于胃液中的 HCl 产生的二氧化碳以及烃会增加血浆的体积。血浆体积的增加造成了提高的血压并形成水肿。因此铂络合物的肾毒性会促进形成水肿这样额外的肾功能不全。本发明要求测试的药剂没有这些缺陷。尤其是使用顺式一氧代铂的盐可以进一步改善抗癌性。与本发明的药剂相比，对比物质既有强的副作用，还只有微弱的抗癌性。使用根据本发明的其它药剂的结果与片剂、软膏和输液相当。其中使用具体公开的成分。