

Даний винахід стосується стабільного фармацевтичного препарату оксаліплатини для парентерального введення, призначеного для перфузії або ін'єкції, в якому оксаліплатина знаходиться у розчині, що залишається прозорим, безбарвним і вільним від осаду після зберігання при температурах в інтервалі від 2°C до 30°C протягом фармацевтично прийнятного часу. Винахід стосується також способу одержання вищезазначеного препарату.

Оксаліплатина (DC1, що називається також 1-OHP), комплексне похідне платини (CAS RN: 61825-94-3), описане Кидані (Kidani) з співавторами у J. Med. Chem., 1978, 21, 1315, являє собою цитостатик, що застосовується внутрішньовенно, зокрема, при лікуванні метастатичних колоноректальних злоякісних пухлин. У цей час його використовують у клінічних умовах у ліофілізованій формі і її рідкий препарат відновлюють за допомогою розчину, що містить глюкозу, безпосередньо перед його введенням, звичайно, шляхом короткочасної перфузії.

Оксаліплатину у згаданій ліофілізованій формі прописують зі значною кількістю лактози (коефіцієнт 9 за масою по відношенню до оксаліплатини). У такому випадку вона являє собою порошок або масу білуватого кольору. При її відновленні рекомендують використовувати таку кількість розчину, що містить глюкозу, щоб концентрація оксаліплатини у препараті, одержаному таким чином, знаходилася у інтервалі від 2,5 до 5,0 мг/мл.

Відомо, що оксаліплатина у формі чистої активної речовини легко розчинна у воді, дуже мало розчинна у метанолі і практично нерозчинна у етанолі і ацетоні. Більш точно, максимальна розчинність оксаліплатини при насиченні у воді при 37°C становить 7,9 мг/мл, але при 20°C вона падає до 6 мг/мл. У метанолі при 20°C вона не більше 0,22 мг/мл.

Нещодавно, фармацевтично стабільний препарат оксаліплатини, готовий для парентерального введення шляхом перфузії, що являє собою водний розчин оксаліплатини з концентрацією близько 2 мг/мл і що не містить інших добавок, був описаний Ібрагімом (Ibrahim) з співавторами у міжнародній заявці 96/04904.

Згаданий препарат дає лікарняному персоналу велику перевагу, оскільки, з одного боку, більше не треба маніпулювати з цитотоксичним порошком або цитотоксичною масою при відновленні фармацевтичного препарату, і, з іншого боку, дозволяє уникнути ризику використання, помилково, для відновлення розчину, що містить іони хлору, такий, як розчин хлориду натрію, що звичайно використовується при операціях такого типу, небезпечним наслідком чого буде розкладання металевого комплексу.

Однак, даний препарат виявився фактично незадовільним, зокрема, через дуже низьку, у порівнянні з розчинностями, згаданими вище, концентрацію оксаліплатини у ньому. Згадана низька концентрація потрібна для того, щоб запобігти небезпеці утворення осадів або кристалів, які можуть з'явитися, наприклад, під час зберігання при низьких температурах холодильника або під час транспортування у зимових умовах. Лікарняний персонал звичайно попереджений, що у разі сумніву, коли такі осад з'являються у фармацевтичному препараті, зразок використовувати не варто. Якщо, проте, спроба повторного розчинення була зроблена, повинна бути здійснена операція нагрівання до температур, більше 40°C, у поєднанні, у разі необхідності, з обробкою ультразвуком.

Внаслідок цього, фармацевтичний препарат на основі розчину оксаліплатини з концентрацією 2 мг/мл, такий, як описаний у міжнародній заявці 96/04904, робить неминучим маніпулювання з великими об'ємами. До відома, дозування, що звичайно рекомендується при лікуванні із застосуванням короткочасної перфузії, що триває від 2 до 6 годин, становить 130 мг оксаліплатини на м² поверхні тіла. Приймаючи як середню поверхню тіла величину 1,7 м², потрібно використати у такому випадку щонайменше 110 мл даного препарату з концентрацією 2 мг/мл.

Однією з цілей даного винаходу є запропонувати фармацевтично стабільний препарат оксаліплатини для парентерального введення, призначений для перфузії або ін'єкції, концентрація оксаліплатини в якому буде визначена вищою, таким чином, щоб значно знизити об'єми, необхідні для маніпуляції і/або використання.

З такими препаратами тоді буде можна, крім того, полегшити роботу лікарняного персоналу, настільки ж підвищуючи його безпеку.

Дійсно, число флаконів, або їх об'єм, буде меншим, зменшуючи таким чином ризики, коли неправильне ставлення приводить до їх розбивання. Крім того, об'єм, необхідний для перфузії або ін'єкції, стає меншим, у такому випадку можна буде використати шприци, що називаються "засдалегідь заповнені", розмірів, доступних у торгівлі, що дозволить уникнути будь-яких маніпуляцій, пов'язаних з переливанням з однієї посудини у іншу, які повинні здійснюватися у асептичних умовах у аптеці лікарні. Приєднання пристрою, що приводить у рух поршень шприца, такого, як штовхач шприца, дозволить регулювати за бажанням витрати під час перфузії. Іншою перевагою буде можливість постачати такі препарати у флаконах, що називаються "багатодозовими", що містять у такому випадку більше число доз і що дозволяють практикуючому лікарю витягувати за бажанням потрібний об'єм фармацевтичного препарату оксаліплатини, без необхідності викидати частину невикористаного препарату, що залишилася.

Іншою з цілей даного винаходу є запропонувати фармацевтичний препарат з високою концентрацією оксаліплатини для парентерального введення, який буде стабільний протягом фармацевтично прийнятного часу, тобто який залишається прозорим, безбарвним і вільним від будь-якого осаду у інтервалі температур від 2°C до 30°C, які можуть зустрітись під час його транспортування, зберігання і/або маніпуляції з ним.

На цей предмет, несподівано було виявлено, що внаслідок присутності у середовищі фармацевтичного препарату оксаліплатини дуже обмеженого числа гідроксильованих похідних, використання яких є звичайно прийнятим при одержанні ліків, концентрація оксаліплатини і її стабільність у широкому інтервалі температур застосування виявляються значно поліпшеними.

Отже, одним з предметів даного винаходу є стабільний фармацевтичний препарат оксаліплатини для парентерального введення, при цьому оксаліплатина знаходиться у розчині у розчиннику у концентрації щонайменше 7 мг/мл, і розчинник містить достатню кількість щонайменше одного гідроксильованого похідного, вибраного серед 1,2-пропандіолу, гліцерину, мальтиту, сахарози і інозиту. Переважно, оксаліплатина знаходиться у розчині у розчиннику у концентрації щонайменше 7,5 мг/мл.

Під стабільним фармацевтичним препаратом оксалиплатини для парентерального введення мають на увазі рідкий препарат, що відповідає критеріям, що звичайно встановлюються органами охорони здоров'я для того, щоб він був придатний для парентерального введення ссавцям. Серед згаданих критеріїв, яких дотримуються, те, що даний препарат є прозорим, безбарвним і вільним від осаду і залишається таким протягом фармацевтично прийняттого часу щонайменше 6 місяців, даний час може навіть дійти щонайменше до 3 років, при цьому з ним можна маніпулювати і/або зберігати його при температурах, які можуть варіювати, приблизно, від 2°C до, приблизно, 30°C.

Обмежений вибір гідроксильованих похідних, що використовуються, був результатом дуже великого числа випробувань речовин, загальноновизнаних як поліпшуючі розчинність лікарські речовини у водному середовищі. Деякі із згаданих випробувань представлені, для порівняння, у прикладах. До відома, будучи змішаними з водою, спирт, такі як етанол і бензиловий спирт, диметилформамід або диметилацетамід не дозволяють помітно збільшити розчинність оксалиплатини. Серед поліалкіленгліколей, зокрема, поліетиленгліколей, що мають молекулярну масу у інтервалі від 150 до 6000, тільки поліетиленгліколь дозволив помітно збільшити розчинність оксалиплатини. Однак, вказана сполука не була залишена як можливий компонент розчинника, оскільки одержаний розчин був сильно забарвлений. Прості краун-ефіри, такі як деякі циклодекстрини, дозволяють дуже трохи збільшити концентрацію оксалиплатини, але недостатньо для бажаних застосувань. Серед карбогідратів, розчинених у воді, лактозі, сорбіт, золькеталь, маніт, у числі інших, виявилися неефективними. Інші карбогідрати, такі як целобіоза, трегалоза, мелібіоза, гентібіоза, рафіноза, стахіоза або мелозитоза, показали, що, будучи сольобілізованими у воді, вони дають можливість розчинити, щонайменше частково, оксалиплатину, але вони є у наявності у торгівлі за ціною, надто високою для того, щоб бути використаними як розчинник. Широка гама поверхово-активних речовин, зокрема, Tween 20, Tween 60 і Tween 80 виявилися неефективними для сольобілізації оксалиплатини.

Переважає, у фармацевтичному препараті згідно з винаходом оксалиплатина знаходиться у розчині у розчиннику у концентрації щонайменше 9мг/мл. У цьому випадку один мілілітр розчинника містить щонайменше 100мг одного або декількох гідроксильованих похідних, вибраних серед 1,2-пропандіолу, гліцерину, мальтиту, сахарози і інозиту. Коли гідроксильовані похідні знаходяться у рідкому стані при кімнатній температурі, тоді розчинник може на 100% складатися з, щонайменше, одного з вищезазначених рідких похідних. Звичайно, розчинник містить також воду. Вода, що використовується, являє собою, переважно, таку воду, яка визначена Європейською фармакопеею як вода для препаратів, що ін'єкуються.

Ще переважніше, оксалиплатина знаходиться у розчині у розчиннику у концентрації, що складає, приблизно, від 10мг/мл до 15мг/мл.

Розчинник препарату згідно з винаходом може, крім того, містити інші сполуки, ексципієнти, добавки або присадки, що звичайно рекомендуються Європейською фармакопеею при одержанні фармацевтичних препаратів для парентерального введення, за винятком, зокрема, будь-якої сполуки, комплексу металу або солі, здатної хімічно руйнувати оксалиплатину. Такими є сполуки і комплекси металів, що генерують, зокрема, при контакті з водою іони хлору, або солі, що містять іони хлору, такі як хлорид натрію, що звичайно використовується для забезпечення ізотонічності.

Отже, для регулювання рН препарату і/або збільшення стабільності оксалиплатини можна використати буферний розчин. Проте, дане використання не виявилось обов'язковим. Однак, якщо використовують буферний розчин, тоді це повинен бути буферний розчин, що містить щонайменше один з лігандів металевого комплексу оксалиплатини або попередники згаданого ліганду, наприклад, буферний розчин на основі, зокрема, щавлевої кислоти або однієї з її солей, таких як оксалат натрію, переважно, оксалат натрію.

Щоб забезпечити ізотонічність препарату по відношенню до крові, можна також використати, наприклад, відповідну кількість глюкози.

Щоб забезпечити протимікробну дію, можна також використати протимікробні консерванти. Проте, дане використання не виявилось обов'язковим, оскільки оксалиплатина у розчині сама виявляє протимікробну активність у випробуванні з штучним зараженням, що рекомендується Європейською фармакопеею.

Переважає, фармацевтичний препарат оксалиплатини згідно з винаходом упаковують у посудину, яка може бути герметично закритою, або герметичну посудину, пристосовану для парентерального введення. Такою посудиною може бути, наприклад, флакон, що називається "багатодозовим", шприц, що називається "засдалегідь заповнений", гнучкий мішок для перфузії або ампула.

Багатодозовий флакон звичайно забезпечений пробкою з перегородкою, що забезпечує проходження голки шприца, і містить кількість препарату згідно з винаходом, який можна витягувати у будь-якій бажаній кількості, достатній для того, щоб дозволити здійснити певне число перфузій або ін'єкцій. До відома, багатодозовий флакон об'ємом 500мл, що містить препарат згідно з винаходом, в якому оксалиплатина присутня у концентрації 10мг/мл, містить кількість препарату, достатню для здійснення приблизно двадцяти перфузій або ін'єкцій. Як згадувалося вище, препарат згідно з винаходом сам виявляє протимікробні властивості, такі, що додавання якого-небудь консерванту не є необхідним.

Засдалегідь заповнений шприц володіє тією перевагою, що не потрібно якого-небудь переливання препарату згідно з винаходом з однієї посудини у іншу на відкритому повітрі і, отже, більше немає необхідності готувати обладнання для ін'єкції і/або перфузії у асептичних умовах у аптеці лікарні, іноді віддаленій від приміщення, де проводять лікування. Максимальний об'єм засдалегідь заповнених шприців, що є у наявності у торгівлі, становить, звичайно, 50мл. Як указано вище, препарат відомого рівня техніки має концентрацію оксалиплатини дуже низьку для того, щоб тільки один засдалегідь заповнений шприц об'ємом 50мл міг бути використаний під час однієї перфузії. До відома, кількість препарату згідно з винаходом, що має концентрацію оксалиплатини 10мг/мл, необхідна під час короткочасної перфузійної терапії, може міститися у засдалегідь заповненому шприці об'ємом 25мл. З таким шприцом об'ємом 25мл можна також використати, наприклад, штовхач шприца з швидкістю, що програмується, що дозволяє таким чином надійно контролювати витрати під час перфузії або ін'єкції, що настільки ж полегшує роботу практикуючого лікаря з контролю за процесом.

Одним з інших предметів даного винаходу є застосування для маніпуляції і/або зберігання і/або введення

фармацевтичного препарату багато лозового флакона, шприца, що називається "засдалегідь заповненим", гнучкого мішка для перфузії або ампули.

Іншим з предметів даного винаходу є спосіб одержання фармацевтичного препарату оксаліплатини, такого, як згаданий вище, що містить стадію розчинення оксаліплатини у розчиннику, що містить достатню кількість щонайменше одного гідроксильованого похідного, вибраного серед 1,2-пропандіолу, гліцерину, мальтиту, сахарози і інозиту.

Точніше, даний спосіб містить наступні стадії:

а) приведення у контакт при температурі, нижче 80°C, кількості оксаліплатини з достатньою кількістю вищезазначеного розчинника з одержанням концентрації оксаліплатини щонайменше 7мг/мл;

б) доведення суміші, одержаної на стадії а), до температури від 15°C до 30°C;

в) стерилізація суміші, одержаної на стадії б);

г) зберігання суміші, одержаної на стадії в), у посудині, пристосованій для парентерального введення, такий, як згадана вище, при температурі від 2°C до 30°C.

Переважно, контакт згідно з стадією а), здійснюють при температурі від 20°C до 60°C. Ще переважніше, його здійснюють при температурі від 30°C до 60°C. Процес стерилізації, згідно з стадією в), здійснюють звичайними способами, добре відомими фахівцеві.

Особливо цінні фармацевтичні препарати згідно з винаходом, спосіб їх одержання, їх переваги, зокрема, спосіб їх застосування, описані у прикладах, наступних нижче.

ПРИКЛАД 1. Одержання фармацевтичних препаратів і визначення розчинності при концентрації 10мг/мл.

Вибір сполук, які можуть бути введені у розчинник препарату згідно з винаходом, здійснюють після візуального спостереження прозорого безбарвного розчину, що містить 10мг оксаліплатини на мл відповідних розчинників після двох періодів перемішування по 24 години при 25°C.

Кожній з сумішей, що спостерігаються, присвоюють наступні візуальні оцінки:

- нерозчинна (Н): початкова кількість твердої оксаліплатини залишається практично незмінною;

- частково розчинна (ЧР): початкова кількість твердої оксаліплатини значно зменшилась, і

- розчинна (Р): початкова кількість твердої оксаліплатини повністю або практично повністю розчинилася.

Рівним чином спостерігали появу забарвлення (З).

Порошок оксаліплатини (250мг) вміщують у посудину об'ємом 50мл, градуйовану на 25мл. Сполуку, призначену для відбирання (у кількості, вказаній у таблиці 1), вводять у посудину, відповідно, одночасно з водою, або перед додаванням води до об'єму 25мл.

Таблиця 1

№ суміші	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Сполука	етанол	1,2-пропандіол	гліцерин	Лактоза	мальтит	сорбіт
Кількість	9,8г (12,5мл)	12,95г (12,5мл)	15,76г (12,5мл)	1,25г	5г	10г
Розчинність	ЧР	Р	Р	ЧР	Р	ЧР
Забарвлення	-	-	-	-	-	-
№ суміші	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	1.12
Сполука	сахароза	Інозит	ПЕГ-200	ПЕГ-300	Tween 20	Tween 80
Кількість	2,5 г	2,5 г	14г (12,5мл)	14г (12,5мл)	27,4г (25мл)	26,6г (25мл)
Розчинність	Р	Р	Р	ЧР	ЧР	ЧР
Забарвлення			3 жовтувате	3 жовтувате	3	3

З результатів випробувань, наведених у таблиці 1, слідує, що при 25°C при двох перемішуваннях по 24 години кожне, 250мг оксаліплатини у сумішах № 1.2, 1.3, 1.5, 1.7 і 1.8 виявляються розчинними і що одержані розчини є безбарвними. Вказані суміші складені з води і, відповідно, 1,2-пропандіолу, гліцерину, мальтиту, сахарози і інозиту.

У інших згаданих сумішах оксаліплатина або розчинна, але у цьому випадку приводить до розчинів, що мають жовтувате забарвлення, або частково розчинна. Інші численні сполуки, утворюючи суміші, у яких оксаліплатина виявляється нерозчинною, або дуже слабо розчинною, у даній таблиці не наведені.

ПРИКЛАД 2. Оптимізація складу розчинника для концентрації 10мг/мл.

Оптимізацію кількості сполук, які можуть бути включені до складу розчинника препарату згідно з винаходом, здійснюють після візуального спостереження прозорого безбарвного розчину, що містить 10мг оксаліплатини у мл відповідних розчинників після двох періодів перемішування по 24 години при 25°C, способом, подібним способу прикладу 1, також з 250мг оксаліплатини у посудині об'ємом 50мл, градуйованій на 25мл і заповненій на 25мл відповідним розчинником.

У таблиці 2, для гідроксильованих сполук 1,2-пропандіол, гліцерин і мальтит, наведені суміші, у яких не виявлено ніякого осаду, і суміші, у яких з'являються первинні осади.

Таблиця 2

№ суміші	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6
Сполука	1,2-пропандіол	1,2-пропандіол	гліцерин	гліцерин	мальтит	мальтит
Кількість	5,9г (7,5мл)	3,9г (5,0мл)	6,3г (5,0мл)	3,1г (2,5мл)	5г	0,5г
Розчинність	Р	ЧР	Р	ЧР	Р	ЧР

ПРИКЛАД 3. Оптимізація складу розчинника для концентрації більше 10мг/мл.

Оптимізацію кількості гідроксильованих сполук, включених до складу розчинника препарату згідно з

винаходом, здійснюють після візуального спостереження прозорого безбарвного розчину, поступово збільшуючи одночасно кількість оксаліплатини і кількість гідроксильованої сполуки у постійному об'ємі розчинника, знову ж слідуючи протоколу, описаному у прикладі 1.

Так, для об'єму, доповненого до 25мл, водна суміш, що містить 337,5мг оксаліплатини і 5г мальтиту, є прозорою. У той же час, у водній суміші, що містить 400мг оксаліплатини і 12,5г мальтиту з'являється осад.

Зразок, що містить 337,5мг оксаліплатини і 5г мальтиту, піддають змінам температури, які можна кваліфікувати як екстремальні. Спочатку, його доводять до 60°C і витримують при даній температурі при перемішуванні протягом однієї години. Одержаний таким чином розчин є прозорим і безбарвним. Потім його піддають трьом послідовним заморожуванням з поверненням, у перерві, до кімнатної температури. Потім даний розчин витримують протягом 7 днів у холодильнику. Внаслідок вказаної обробки, після повернення до кімнатної температури, не спостерігається ніяких кристалів.

У 25мл 85%-вого гліцерину можна частково розчинити 379,7мг оксаліплатини.

ПРИКЛАД 4. Визначення максимальної розчинності оксаліплатини при кімнатній температурі ($21\pm 2^\circ\text{C}$) і при температурі холодильника ($5\pm 3^\circ\text{C}$).

Для проведення даного визначення готують п'ять розчинників. Вони мають наступні склади:

- розчинник 4.1: 1,2-пропандіол (50мл) і вода (50мл);
- розчинник 4.2: 85%-вий гліцерин (50мл) і вода (50мл);
- розчинник 4.3: 85%-вий гліцерин (40мл) і вода (60мл);
- розчинник 4.4: 1,2-пропандіол (25мл), гліцерин (25мл) і вода (50мл); і
- розчинник 4.5: мальтит (50г) і вода (100мл).

Для кожної суміші, що вивчається, оксаліплатину (1г) і розчинник (50мл), що розглядається, вводять у колбу Ерленмейера об'ємом 100мл. Суміш вміщують у сушильну шафу при температурі 40°C і піддають перемішуванню протягом 120 хвилин. Відбирання проб здійснюють, відповідно, через 90 хвилин і 120 хвилин. Частину відібраних проб доводять до кімнатної температури ($21\pm 2^\circ\text{C}$). Здійснюють візуальний контроль, потім проби фільтрують. Вміст оксаліплатини (мг/мл) аналізують кількісно методом ВЕРХ згідно з встановленими параметрами. Одержані результати представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

№ суміш	Зовнішній вигляд	Вміст оксаліплатини (мг/мл), $T_{90\text{хв.}}$, $21\pm 2^\circ\text{C}$	Вміст оксаліплатини (мг/мл), $T_{120\text{хв.}}$, $21\pm 2^\circ\text{C}$
4.1	безбарвна	14,01	14,33
4.2	безбарвна	13,59	13,68
4.3	безбарвна	12,77	12,93
4.4	безбарвна	13,74	13,70
4.5	безбарвна	13,04	13,14

Іншу частину проб, що містять суміш 4.5 на основі розчинника 4.5, вміщують у холодильник з температурою ($5\pm 3^\circ\text{C}$) і залишають при даній температурі на 7 днів. Здійснюють візуальний контроль, потім проби фільтрують у охолодженому, стані. Вміст оксаліплатини (мг/мл) аналізують кількісно методом ВЕРХ згідно з встановленими параметрами. Виміряний вміст оксаліплатини становить 12,84мг/мл, і розчин є прозорим.

ПРИКЛАД 5. Контроль стабільності протягом 3 місяців.

Для проведення згаданого контролю, оксаліплатину розчиняють, відповідно, з розрахунку 10мг/мл у чотирьох розчинниках наступних складів:

- розчинник 5.1: 1,2-пропандіол (50мл) і вода ДІП (50мл);
- розчинник 5.2: 85%-вий гліцерин (50мл) і вода ДІП (50мл);
- розчинник 5.4: 1,2-пропандіол (25мл), гліцерин (25мл) і вода ДІП (50мл); і
- розчинник 5.5: мальтит (50г) і вода ДІП (100мл); де вираз "вода ДІП (PPI)" означає "вода для ін'єкуємих препаратів" згідно з Європейською фармакопеєю.

Препарати, одержані таким чином і розподілені на деяке число комплектів, стерилізують згідно із звичайними методами, відомими фахівцеві. Згадані комплекти зберігають у відсутності світла протягом 3 місяців, першу частину при температурі приблизно 25°C і при відносній вологості 60%, другу частину при температурі приблизно 40°C і при відносній вологості 75% і, нарешті, третю частину при температурі приблизно 4°C. Відбирання проб здійснюють у початковий момент часу, через 1 місяць, потім через 3 місяці, і піддають їх деякому числу фізико-хімічних аналізів. Одержані результати показують, що всі чотири препарати є стабільними протягом періоду часу, до 3 місяців.

ПРИКЛАД 6. Ефективність збереження протимікробних властивостей.

Дане випробування проводять згідно з способом, рекомендованим розділом 5.1.3. Європейської фармакопеї, що має назву "Ефективність збереження протимікробних властивостей", піддаючи препарат оксаліплатини впливу штаму *Staphylococcus aureus*. Результати, одержані у вказаних умовах, показують виразне зменшення популяції *Staphylococcus aureus* з $\log = 5,99$ через 24 години.