

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/282
A61P 35/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95194443.6

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1138541C

[22] 申请日 1995.8.7 [21] 申请号 95194443.6
[30] 优先权
[32] 1994. 8. 8 [33] CH [31] 2462/94 - 6
[86] 国际申请 PCT/IB95/00614 1995. 8. 7
[87] 国际公布 WO96/04904 法 1996. 2. 22
[85] 进入国家阶段日期 1997. 1. 31
[71] 专利权人 德彪药品股份有限公司
地址 瑞士洛桑
[72] 发明人 乌桑·易卜拉欣
罗朗-伊夫·莫维耐
审查员 刘 健

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 甘 玲

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 一种药学上稳定的奥沙利铂制剂
[57] 摘要

一种非肠道给药的药学上稳定的奥沙利铂制剂，包括浓度为 1 至 5mg/ml，pH 值范围为 4.5 至 6 的奥沙利铂水溶液。该奥沙利铂水溶液是以一种在密封容器里即时使用的制剂的方式方便提供。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种通过非肠道形式给药的药学上稳定的奥沙利铂制剂，由浓度为1至5mg/ml及pH为4.5至6的奥沙利铂水溶液组成，该制剂中的奥沙利铂的含量至少是最初含量的95%并且当贮存超过药物有效期之后溶液保持澄清、无色和没有任何沉淀。
2. 如权利要求1的制剂，其中奥沙利铂在水中的浓度大约是2mg/ml而且溶液pH的平均值大约是5.3。
3. 如权利要求1或2的制剂，其中奥沙利铂溶液的比旋光度的范围从+74.5°至+78.0°。
4. 如权利要求1至3中之一的制剂，奥沙利铂水溶液形式可以即时使用并装在一个气密的容器中。
5. 如权利要求4的制剂，其特征在于所述容器含有一个活性剂量单位50至100mg的奥沙利铂，它可通过输入给药。
6. 如权利要求4或5的制剂，其特征在于所述容器是一种用塞子密封的药用玻璃小瓶，至少伸入小瓶内的塞子表面相对于所述溶液是惰性的。
7. 如权利要求6的制剂，其特征在于所述溶液和塞子之间的空间充满着一种惰性气体。
8. 如权利要求4或5的制剂，其特征在于所述容器是输入用的柔性小袋或安瓿。
9. 如权利要求4或5的制剂，其特征在于上述容器是带有微泵的输入装置的一个组

成部分。

一种药学上稳定的奥沙利铂制剂

本发明涉及一种通过非肠道方式给药的药学上稳定的奥沙利铂 (OXALIPLATINUM) 制剂。

奥沙利铂 (国际非专有药名) 是一种由 Y. Kidani 在 1978 年, 从二氨基环己烷衍生物的混合物 (dach-铂) 中制备的光学异构体, 即从反式的 -1-1, 2-二氨基环己烷中制备的 II 价铂的顺式草酸根 (oxalato) 的配合物, 或根据 “Who Drug Information” vol. 1, No 4. 1987, 从 (1R, 2R) - 1, 2-环己烷-二胺 - N, N' 得到的 (草酸根 (2-0, 0') 铂。已知该铂化合物的配合物显示具有与其它已知的铂化合物配合物例如顺铂可比或更强的治疗活性。

对于后者, 奥沙利铂是一种抑制细胞的抗肿瘤药, 它被用作多种类型肿瘤的治疗, 并且特别是那些结肠的、卵巢的、上呼吸道的肿瘤, 以及表皮样的肿瘤以及生发细胞肿瘤 (睾丸, 纵隔, 松果腺等等)。除了上述提到的奥沙利铂用途外, 而且可以提到对嘧啶耐药的结肠癌、非小细胞性肺癌、非何杰金氏淋巴瘤、乳腺癌、上呼吸道/消化道肿瘤、恶性黑色素瘤、肝癌、膀胱上皮癌、前列腺癌等等, 并且范围更广泛的, 包括其它类型的实性肿瘤。

目前, 奥沙利铂是以一种装在小玻璃瓶中的冻干剂 (lyophilistate) 用于临床前和临床试验的, 给药前用注射用水或用一份 5% 的葡萄糖等渗液配制, 然后用一份 5% 的葡萄糖溶液稀释, 静脉输入给药。

然而, 这样一种剂量形式意味着生产过程 (冷冻干燥) 相对复杂和昂贵, 除此之外使用时的配制步骤也需要熟练和细心。而且实际上这样一种临时配制溶液的方法已证明会冒产生错误的危险; 事实上, 从注射用药的冻干剂的配制或用 0.9% 的 NaCl 溶液稀释药液是相当普遍的; 就奥沙利铂的冻干形式来说, 错误使用这种溶液对其活性成分将是非常有害的, 它将和 NaCl 形成一种沉淀 (二氯-dach-铂衍生物), 并且引起上述产物的迅速分解。

于是，为了避免产品误用的所有危险和医务人员或护士使用方便，应该使用一种无需上述操作的奥沙利铂制剂，进行了可以获得即时使用的奥沙利铂注射液而且按照公认的标准在有效期内使用将保持药效稳定的研究，以及比冷冻干燥更便宜和更容易制剂，同时具有化学纯(无异构化)和与配制的冻干剂治疗作用等效。这是本发明的目的。

发明人能够说明，用一种令人十分惊讶和完全没有预料到的方式，可以实现这一目标，即通过非肠道给药的剂量形式，使用一种奥沙利铂的水溶液，它的活性成分的浓度和pH值是很好的确定在各自的范围之内的并且同时活性成分是不需要任何酸或碱，缓冲液或其它添加剂。特别是发现浓度低于近似1 mg/ml的奥沙利铂水溶液是不够稳定的。

因此，本发明的目的是提供一种通过非肠道形式给药的稳定药学上的奥沙利铂制剂，其中，奥沙利铂溶于水中的浓度范围从1至5 mg/ml并且pH值的范围从4.5至6，在所述的制剂中奥沙利铂的含量至少是最初含量的95%而且贮存过一个药物有效期之后溶液保持澄清，无色和没有任何沉淀。该制剂不含任何其它成分而且原则上应该含有不超过大约2%的杂质。

更可取的是，奥沙利铂的水溶液浓度大约是2 mg/ml并且溶液的pH平均值大约是5.3。

从其比旋光度的测定，范围从+74.5°到+78.0°，奥沙利铂水溶液的稳定性也可以得到证实。

于是，如果看了奥沙利铂比旋光度的稳定性，即溶液的旋光纯(没有异构化)，也应该明白“药学上稳定”这个词。进一步，在此也应该明白本发明的制剂在此间内必须保持稳定的“药物有效期”，相应于本领域中普遍需要的有效期，即如在室温或冰箱温度下3至5年时间。

优选通过以下方法制备本发明制剂，即把奥沙利铂溶于适合于注射用的水中，如果需要可有一个控制的搅拌，并预热到大约40°，接着为使溶液澄清过滤一次而且一次或多次过滤，以使溶液灭菌。当把药物装入并封入选好的最初容器中后，进一步在高压蒸锅中加热消毒制剂。

更好地是，根据本发明的制剂是奥沙利铂水溶液的形式，它密封在一个容器中可

以即时使用。

在本发明特别的实施方案中，本发明的制剂是以一个活性剂量单位提供，它被设计用作输入给药，而且按照希望的浓度在一份选好的注射用水中含有50或100mg的奥沙利铂。

药物用塞子密封在一个由中性玻璃作的药用小瓶中是有利的，至少伸入瓶内的塞子表面相对于奥沙利铂的水溶液是惰性的，如果要求，可在上述溶液和塞子之间的空间里充满惰性气体。

密封的小瓶例如也可以是输入用的柔性小袋，安瓿或者可以是带有微泵的输入装置的一个组成部分。

当希望和其它有或无治疗作用的药剂合用时，在铂衍生物适合的理化条件下和合乎癌症治疗的实际要求时，奥沙利铂的水溶液可以通过常用的方式静脉给药。

奥沙利铂可以按照体表 50 至 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量范围开药，每次给药最好是从 100 至 $130\text{mg}/\text{m}^2$ ，给药时间大约持续 2 至 6 小时，一般的给药间隔 3 至 5 周并且完成一次全程治疗要给药 6 至 10 次。

将通过以下有根据本发明之注射制剂、其制备和一定时间内的稳定性的实施例，对本发明作更详细的叙述。

实施例1：奥沙利铂水溶液的制备

在一个由玻璃或不锈钢作的恒温的容器中，加入所需注射用水的量大约为 80% ，水加热至 $40^\circ\text{C}\pm 5^\circ$ 同时搅拌($800 - 1200$ 转/分)。

将要得到浓度例如 $2\text{mg}/\text{ml}$ 所必需的奥沙利铂的量单独称取并加入温水中。称量的容器用注射用水冲洗三次也倒入主混合物中。后者接着在已指示的温度下搅拌 30 ± 5 分钟如果需要或更长，直到奥沙利铂完全溶解。按照一种说法，可以往水中通入氮气以减少其氧的含量。

然后通过加入注射用水来调整溶液至其需要的体积或重量，接着在 10 ± 2 分钟内搅拌($800 - 1200$ 转/分)均匀，最终在持续搅拌下冷却至大约 30°C 。这时，抽取溶液的样品作常规试验和对照并用已知方法把溶液无菌过滤以得到澄清的滤液，溶液在灌装前在 $15 - 30^\circ\text{C}$ 下贮存。

更好的是，可以像最初的不致热的、合乎药学上质量和旋光纯（>99.9%）的奥沙利铂那样使用，例如就像Tanaka KK专利中的方法得到的那样。

实施例2：包装

例如浓度是2mg/ml的奥沙利铂水溶液这时是，最好是在惰性气体如氮气的环境下，无菌装入经过灭菌无热原性的50ml小玻璃瓶中。

为了得到奥沙利铂水溶液较好的稳定性，最好使用类型I的中性玻璃。

关于塞子，例如可以使用特氟隆或一种卤代丁基的弹性塑料制造的，可能的话带一层合适的膜尤其是一种氟代聚合物（例如“Omniflex”类型，从Helvoet Pharma得到），这样，至少可以使伸入瓶中的塞子表面对于奥沙利铂的水溶液是惰性的。

如果要求可以用一种惰性气体如氮气充满塞子和水溶液之间的空间。

实施例3：稳定性试验

在按照上述过程制得奥沙利铂水溶液并贮存在不同的容器中期间、尤其是使用两种不同的塞子时，即：

塞子A : “Omniflex”

” A(N): ” (用N₂充满上面的空间)

” B : “灰色丁基” (同上)

进行稳定性试验。

试验要超过13周并在几种不同的温度下进行，即5℃±3(冰箱温度)、27.5°±2.5(室温)、40°(75%的相对湿度)和50℃，以在此期间人为加速产生降解现象；而且27.5°的试验是在强光源存在下(1100勒)重复进行的。

采用的分析方法是目前领域中使用的，即高效液相色谱(HPLC)，例如在Journal of Parenteral Drug Assoc., p. 108-109, 1979. 中所述的。分析色谱峰就可以测定杂质，其主要为草酸的含量和百分数。而且对每一个试验溶液的pH值、颜色和乳光都是按药典中所述的常用方法测定。

得到的结果总结在下表，其阐明在用过的所有试验条件下，如果考虑到奥沙利铂的百分数以及即使在50℃贮存超过3个月后，回收的杂质的百分数也比需要量低，根据

本发明的奥沙利铂水溶液的稳定性可以认为是药学上可接受的。pH值还保持稳定。而且，所有的溶液保持澄清、无色和没有肉眼可见的固体颗粒。最后，它还表明溶液保持旋光纯(无异构化)，测定的奥沙利铂的旋光度在大约 + 75.7°至大约 + 76.2°，即很好的位于需要的范围之内(+ 74.5°至 + 78.0°)。

在室温和40℃时的另外一系列测量也确定了超过10个月的奥沙利铂水溶液的稳定性。

表

试验编组 (塞子)	贮存条件 (℃)	回收的奥沙利铂 (% 最初的)	杂质 (%)	pH
A	5±3	101.0	0.18	5.35
A (K)	"	101.0	0.28	5.35
B	"	100.0	0.28	5.34
A	27.5±2.5	100.0	0.29	5.37
A (N)	"	100.0	0.31	5.33
B	"	100.5	0.31	5.36
A	27.5/1100勒	100.5	0.34	5.34
A (N)	"	99.5	0.42	5.29
B	"	100.0	0.40	5.37
A	40 (75%RH)	100.0	0.35	5.45
A (N)	"	100.5	0.35	5.50
B	"	99.5	0.63	5.47
A	50	99.5	0.49	5.57
A (N)	"	99.0	0.54	5.65
B	"	99.0	1.16	5.59