

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 mars 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/15691 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 31/282, 33/24, 9/08, 31/555
- (21) Numéro de la demande internationale:
PCT/CH00/00462
- (22) Date de dépôt international: 30 août 2000 (30.08.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:
60/151,357 30 août 1999 (30.08.1999) US
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): **DEBIO-PHARM S.A.** [CH/CH]; Avenue des Terreaux 17, Case Postale 211, CH-1000 Lausanne 9 (CH).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): **IBRAHIM, Houssam** [CH/CH]; 16, ch. des Etournelles, CH-1255 Veyrier (CH). **BAYSSAS, Martine** [FR/CH]; Avenue Jordil 13, CH-1006 Lausanne (CH). **POURRAT, Henri** [FR/FR]; 154, avenue de la Libération, F-63000 Clermont-Ferrand (FR). **DEUSCHEL, Christine** [CH/CH]; 13, ch. du Treizou, CH-1270 Trélex (CH).
- (74) Mandataire: **ROLAND, André**; P.O. Box 1255, Avenue Tissot 15, CH-1001 Lausanne (CH).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée:**
— Avec rapport de recherche internationale.
— Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: PHARMACEUTICALLY STABLE OXALIPLATINUM PREPARATION FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

(54) Titre: PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE STABLE D'OXALIPLATINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PARENTERALE

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutically stable oxaliplatinum preparation for parenteral administration, the oxaliplatinum being in a precipitate-free, colourless and clear solution after being preserved for a pharmaceutically acceptable duration. In said preparation, the oxaliplatinum is contained in solution in a solvent at a concentration of at least 7 mg/ml and the solvent comprises a sufficient amount of at least a hydroxylated derivative selected among 1,2-propane-diol, glycerol, maltitol, saccharose and inositol. The invention also concerns a method for preparing said solution.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, l'oxaliplatine se trouvant en solution limpide, incolore et exempte de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable. Dans cette préparation, l'oxaliplatine se trouve en solution dans un solvant à une concentration d'au moins 7 mg/ml et le solvant comprend une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol. L'invention concerne également un procédé de préparation de ladite préparation.

WO 01/15691 A1



PREPARATION PHARMACEUTIQUE STABLE D'OXALIPLATINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PARENTERALE

10 La présente invention concerne une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine, pour administration par voie parentérale destinée à être perfusée ou injectée, dans laquelle l'oxaliplatine se trouve en solution restant limpide, incolore et exempte de précipité après conservation à une gamme de températures allant de 2°C à 30°C pendant une durée pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un
15 procédé de préparation de ladite préparation.

L'oxaliplatine (DCI, appelé également *l*-OHP), dérivé complexe du platine (CAS RN: 61825-94-3) décrit par Kidani et al. dans J. Med. Chem.,
20 1978, 21, 1315, est un agent antinéoplasique utilisé par voie intraveineuse tout particulièrement dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Actuellement, il est utilisé en milieu hospitalier sous une forme lyophilisée et sa préparation liquide est reconstituée à l'aide d'une solution glucosée juste avant son administration généralement en
25 perfusion de courte durée.

L'oxaliplatine, sous cette forme lyophilisée, est formulée avec une quantité importante de lactose (d'un facteur 9 en poids par rapport à l'oxaliplatine). C'est alors une poudre ou un gâteau de couleur blanchâtre.
30 Lors de sa reconstitution, il est préconisé d'utiliser une quantité de solution glucosée telle que la concentration en oxaliplatine dans la préparation ainsi obtenue soit comprise entre 2,5 et 5,0 mg/ml.

L'oxaliplatine, sous sa forme de substance active pure, est connu
35 pour être légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'acétone. Plus précisément, la solubilité maximale de l'oxaliplatine à saturation dans l'eau

5 à 37°C est de 7,9 mg/ml, mais à 20°C, elle chute à 6 mg/ml. Dans le méthanol à 20°C, elle n'est plus que de 0,22 mg/ml.

Récemment, une préparation d'oxaliplatine pharmaceutiquement stable, prête à être administrée par voie parentérale en perfusion,
10 constituée par une solution aqueuse d'oxaliplatine à une concentration d'environ 2 mg/ml, et ne contenant pas d'autres adjuvants, a été décrite par Ibrahim et al. dans WO 96/04904.

Cette préparation offrait au personnel hospitalier le grand avantage,
15 d'une part, de ne plus à avoir à manipuler une poudre ou un gâteau cytotoxique lors de la reconstitution de la préparation pharmaceutique et, d'autre part, d'éviter tout risque d'utiliser par erreur une solution de reconstitution contenant des ions chlorure, telle qu'une solution de chlorure de sodium habituellement utilisée dans ce genre d'opération, qui
20 a pour conséquence grave de décomposer le complexe métallique.

En revanche, cette préparation n'était pas satisfaisante de fait, en particulier, de sa concentration en oxaliplatine très inférieure aux solubilités mentionnées ci-dessus. Cette faible concentration est requise
25 pour prévenir de tout risque de formation de précipités ou de cristaux susceptibles d'apparaître, par exemple, au cours d'une conservation aux basses températures d'un réfrigérateur ou lors d'un transport dans des conditions hivernales. Lorsque de tels précipités apparaissent dans une préparation pharmaceutique, le personnel hospitalier est généralement
30 averti de mettre à l'écart, dans le doute, l'échantillon. Si toutefois, une tentative de redissolution était entreprise, une opération de chauffage à des températures supérieures à 40°C, couplée éventuellement avec une opération de sonification, devrait être entreprise.

35 De ce fait, une préparation pharmaceutique à base d'une solution d'oxaliplatine à une concentration de 2 mg/ml, telle que décrite dans WO 96/04904, nécessite la manipulation de grands volumes. A titre indicatif, la

5 posologie généralement recommandée lors d'un traitement mettant en œuvre une perfusion courte durant entre 2 et 6 heures est de 130 mg d'oxaliplatine par m² de surface corporelle. En prenant comme surface corporelle moyenne une valeur de 1,7 m², il convient alors d'utiliser au moins 110 ml de cette préparation à 2 mg/ml.

10

L'un des buts de la présente invention est de mettre à disposition une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine, pour administration par voie parentérale destinée à être perfusée ou injectée, dont la concentration en oxaliplatine serait nettement augmentée de façon à
15 réduire de façon importante les volumes à manipuler et/ou à utiliser.

Avec de telles préparations, il sera alors possible de faciliter encore le travail du personnel hospitalier en améliorant d'autant leur sécurité.

20 En effet, le nombre de flacons, ou leur volume, sera plus faible, réduisant ainsi les risques lorsqu'une mauvaise manipulation entraînerait leur casse. De plus, le volume requis pour une perfusion ou une injection devenant plus faible, il sera alors possible d'utiliser des seringues dites préremplies de tailles disponibles dans le commerce, ce qui évitera toute
25 manipulation de transvasement devant être effectuée dans des conditions aseptiques dans la pharmacie de l'hôpital. L'adjonction d'un dispositif d'actionnement du piston de la seringue tel qu'un pousse seringue permettra le contrôle à volonté du débit au cours de la perfusion. Un autre avantage sera de pouvoir fournir de telles préparations dans des flacons
30 dits multidoses contenant alors un plus grand nombre de doses et permettant au praticien de prélever à volonté le volume voulu de la préparation pharmaceutique d'oxaliplatine sans avoir à mettre à l'écart la partie résiduelle de la préparation non utilisée.

35 Un autre des buts de la présente invention est de mettre à disposition une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale à concentration élevée, qui soit stable

5 pendant une durée pharmaceutiquement acceptable, c'est à dire qui reste limpide, incolore et exempte de tout précipité à une gamme de températures allant de 2°C à 30°C susceptibles d'être rencontrées au cours de son transport, de son stockage et/ou de sa manipulation.

10 A cet effet, il a été trouvé, de façon surprenante, que, du fait de la présence au sein d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine d'un nombre très limité de dérivés hydroxylés, dont l'utilisation est généralement acceptée pour la préparation de médicaments, la concentration en oxaliplatine et sa stabilité dans un domaine large de
15 températures d'utilisation s'en trouvaient améliorées de façon importante.

Ainsi, l'un des objets de la présente invention est une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, l'oxaliplatine se trouvant en solution dans un solvant à une
20 concentration d'au moins 7 mg/ml et le solvant comprenant une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propanediol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol. De préférence, l'oxaliplatine se trouve en solution dans un solvant à une concentration d'au moins 7,5
25 mg/ml.

25 Par préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, on entend une préparation liquide répondant aux critères généralement fixés par les autorités de santé afin qu'elle soit susceptible d'être administrée par voie parentérale chez le
30 mammifère. Parmi ces critères respectés, cette préparation est limpide, incolore et exempte de précipité et le reste ainsi pendant une durée pharmaceutiquement acceptable d'au moins 6 mois, cette durée allant même jusqu'au moins 3 ans, en étant manipulée et/ou conservée à des températures pouvant varier entre environ 2°C et environ 30°C.

35 Le choix limité des dérivés hydroxylés à utiliser s'est fait à la suite d'un très grand nombre d'essais de substances habituellement reconnues

5 pour améliorer la solubilité en milieu aqueux de substances
médicamenteuses. Certains des ces essais apparaîtront, à titre
comparatif, dans les exemples. A titre indicatif, mélangés à l'eau, des
alcools tels que l'éthanol et l'alcool benzylique, la diméthylformamide ou le
10 diméthylacétamide n'ont pas permis d'augmenter sensiblement la
solubilité de l'oxaliplatine. Parmi les polyalkylène et en particulier les
polyéthylène glycols ayant une masse moléculaire allant de 150 à 6000,
seul le polyéthylène glycol a permis d'augmenter de façon importante la
solubilité de l'oxaliplatine. Ce composé n'a toutefois pas été retenu en tant
15 que composant possible du solvant du fait que la solution obtenue était
très colorée. Les éthers couronne tels que certaines cyclodextrines ont
permis d'augmenter très légèrement la concentration de l'oxaliplatine mais
pas suffisamment pour les applications désirées. Parmi les hydrates de
carbone solubilisés dans l'eau, le lactose, le sorbitol, le solkétal, le
20 mannitol, entre autres, se sont montrés inefficaces. D'autres hydrates de
carbone tels que cellobiose, le tréhalose, le mélibiose, le gentiobiose, le
raffinose, le stachyose ou le mélozitose ont montré que, solubilisés dans
l'eau, ils permettaient de dissoudre, au moins en partie, l'oxaliplatine mais
ils étaient disponibles dans le commerce à un prix prohibitif pour être
25 utilisés comme solvant. Une large gamme de tensioactifs, en particulier
pour le Tween 20, le Tween 60 et le Tween 80 se sont montrés inefficaces
pour solubiliser l'oxaliplatine.

De préférence, dans la préparation pharmaceutique selon
l'invention, l'oxaliplatine se trouve en solution dans le solvant à une
30 concentration d'au moins 9 mg/ml. Dans ce cas, un millilitre du solvant
comprend au moins 100 mg d'un ou plusieurs des dérivés hydroxylés
choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.
Lorsque les dérivés hydroxylés se trouvent à l'état liquide à température
ambiante, alors le solvant peut être constitué à 100% d'au moins un de
35 ces dérivés liquides. En général, le solvant comprend également de l'eau.
L'eau utilisée est de préférence de l'eau telle que définie par la

- 5 Pharmacopée européenne comme étant de l'eau pour préparations injectables.

De préférence encore, l'oxaliplatine se trouve en solution dans le solvant à une concentration comprise entre environ 10 mg/ml et environ
10 15 mg/ml.

Le solvant de la préparation selon l'invention peut en outre comprendre d'autres composés, excipients, adjuvants ou additifs, habituellement préconisés par la Pharmacopée européenne lors de la
15 préparation de préparations pharmaceutiques parentérales, à l'exception en particulier de tout composé, complexe métallique ou sel, susceptible de dégrader chimiquement l'oxaliplatine. Cela est le cas pour des composés, des complexes métalliques générant, en particulier au contact de l'eau, des ions chlorure, ou des sels contenant des ions chlorure
20 comme le chlorure de sodium habituellement utilisé pour assurer l'isotonie.

Ainsi, il est possible d'utiliser un tampon pour contrôler le pH de la préparation et/ou renforcer la stabilité de l'oxaliplatine. Toutefois, cet
25 usage ne s'est pas avéré indispensable. Si cependant l'on utilise un tampon, alors ce doit être un tampon contenant au moins l'un des ligands du complexe métallique de l'oxaliplatine ou les précurseurs de ce ligand, par exemple un tampon à base en particulier d'acide oxalique ou l'un de ses sels tel que l'oxalate de sodium, de préférence l'oxalate de sodium.

30

Il est également possible, pour assurer l'isotonie au sang de la préparation, d'utiliser, par exemple, une quantité appropriée de glucose.

Il est également possible, pour assurer une action antimicrobienne,
35 d'utiliser des conservateurs antimicrobiens. Toutefois, cet usage ne s'est pas avéré indispensable du fait que l'oxaliplatine en solution a présenté

- 5 lui-même une efficacité antimicrobienne dans un essai par contamination artificielle préconisé par la Pharmacopée européenne.

De préférence, la préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'invention est conditionnée dans un récipient scellable ou hermétique
10 approprié pour une administration parentérale. Un tel récipient peut être par exemple un flacon dit multidoses, une seringue dite préremplie, une poche souple à perfusion ou une ampoule.

Le flacon multidoses est généralement muni d'un bouchon septum
15 autorisant le passage d'une aiguille de seringue et renferme une quantité de la préparation selon l'invention, prélevable à volonté, suffisante pour permettre de mettre en œuvre un certain nombre de perfusions ou d'injections. A titre indicatif, un flacon multidoses de 500 ml renfermant la
20 préparation selon l'invention dans laquelle l'oxaliplatine se trouve à une concentration de 10 mg/ml contient une quantité suffisante de préparation pour mettre en œuvre une vingtaine de perfusions ou d'injections. Comme mentionné ci-dessus, la préparation selon l'invention a montré en elle-même des propriétés antimicrobiennes telles que l'ajout d'aucun agent de conservation n'est pas nécessaire.

25

La seringue préremplie présente l'avantage qu'aucun transvasement à l'air libre de la préparation selon l'invention n'est nécessaire, et donc il n'est plus obligé de préparer l'équipement d'injection et/ou de perfusion en conditions aseptiques dans la pharmacie de l'hôpital
30 parfois éloignée de la chambre de traitement. Le volume maximum des seringues préremplies disponible dans le commerce est généralement de 50 ml. Comme indiqué ci-dessus, la préparation connue de l'art antérieur a une concentration en oxaliplatine trop faible pour qu'une seule seringue préremplie d'un volume de 50 ml puisse être utilisée lors d'une même
35 perfusion. A titre indicatif, la quantité de la préparation selon l'invention ayant une concentration en oxaliplatine de 10 mg/ml nécessaire lors d'un traitement par perfusion courte peut être contenue dans une seringue

5 préremplie de 25 ml. Avec une telle seringue de 25 ml, il est alors également possible d'utiliser par exemple un pousse-seringue à vitesse programmable permettant ainsi de contrôler de façon fiable le débit au cours de la perfusion ou de l'injection, ce qui allège d'autant le travail de surveillance du praticien.

10

Un des autres objets de la présente invention est l'utilisation, pour la manipulation et/ou le stockage et/ou l'administration de la préparation pharmaceutique, d'un flacon dit multidoses, d'une seringue dite préremplie, d'une poche souple à perfusion ou d'une ampoule.

15

Un autre des objets de la présente invention est un procédé de préparation d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine telle mentionnée ci-dessus, comprenant une étape de mise en solution de l'oxaliplatine avec un solvant comprenant une quantité suffisante d'au
20 moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.

Plus précisément, ce procédé comprend les étapes suivantes:

a) la mise en contact à une température inférieure à 80°C d'une
25 quantité d'oxaliplatine avec une quantité suffisante dudit solvant afin d'obtenir une concentration en oxaliplatine d'au moins 7 mg/ml;

b) l'établissement du mélange obtenu à l'étape a) à une température comprise entre 15°C et 30°C;

c) la soumission du mélange obtenu à l'étape b) à une étape de
30 stérilisation; et

d) la conservation dans un récipient approprié tel que mentionné ci-dessus pour une administration parentérale du mélange obtenu à l'étape c) à une température comprise entre 2°C et 30°C.

35 De préférence, la mise en contact selon l'étape a) se fait à une température comprise entre 20°C et 60°C. De préférence encore, elle se fait à une température comprise entre 30°C et 60°C. L'opération de

5 stérilisation selon l'étape c) se fait selon les méthodes habituelles bien
connues du spécialiste.

Les préparations pharmaceutiques selon l'invention
particulièrement intéressantes, leur mode de préparation, leurs avantages
10 en particulier la façon de les mettre en œuvre sont décrits dans les
exemples qui suivent.

Exemple 1: Préparation des préparations pharmaceutiques et essais de
solubilité à une concentration de 10 mg/ml

15

Le choix des composés susceptibles d'être compris dans le solvant
de la préparation selon l'invention s'est fait après observation visuelle
d'une solution limpide incolore contenant 10 mg d'oxaliplatine par ml des
solvants respectifs après deux périodes d'agitations de 24 heures à 25°C.

20

Pour chacun des mélanges observés, les classements visuels
suivants ont été attribués:

- insoluble (I): la quantité solide initiale d'oxaliplatine est restée
pratiquement inchangée;

25

- partiellement soluble (PS): la quantité solide initiale d'oxaliplatine
a été diminuée significativement; et

- soluble (S): la quantité solide initiale d'oxaliplatine a été
entièrement ou pratiquement entièrement dissoute.

L'apparition d'une coloration (C) a également été observée.

30

Une poudre d'oxaliplatine (250 mg) est placée dans un récipient de
50 ml jaugé à 25 ml. Le composé à sélectionner (quantité mentionnée
dans le tableau 1) est introduit selon dans le récipient conjointement ou
préalablement à une addition d'eau en complément à 25 ml.

35

5 Tableau 1

No du mélange	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Composé	éthanol	1,2-propanediol	glycérol	lactose	maltitol	sorbitol
Quantité	9,8 g (12,5 ml)	12,95 g (12,5 ml)	15,76 g (12,5 ml)	1,25 g	5 g	10 g
Solubilité	PS	S	S	PS	S	PS
Coloration	-	-	-	-	-	-
No du mélange	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	1.12
Composé	saccharose	inositol	PEG 200	PEG 300	Tween 20	Tween 80
Quantité	2,5 g	2,5 g	14 g (12,5 ml)	14 g (12,5 ml)	27,4 g (25 ml)	26,6 g (25 ml)
Solubilité	S	S	S	PS	PS	PS
Coloration	-	-	C jaunâtre	C jaunâtre	C	C

Des observations consignées dans le tableau 1, il ressort que, à 25°C sous deux agitations de 24 heures chacune, 250 mg d'oxaliplatine dans 250 ml des mélanges No. 1.2, 1.3, 1.5, 1.7 et 1.8 apparaît comme étant soluble et que les solutions obtenues sont incolores. Ces mélanges sont constitués d'eau et respectivement de 1,2-propanediol, de glycérol, de maltitol, de saccharose et d'inositol.

Dans les autres mélanges mentionnés, il est, soit soluble mais dans ce cas conduit à des solutions colorées jaunâtre, soit partiellement soluble. Les nombreux autres composés constituants des mélanges dans lesquels l'oxaliplatine s'est montré insolubles, soit très partiellement soluble, n'ont pas été consignés dans ce tableau.

20 Exemple 2: Optimisation de la composition du solvant pour une concentration de 10 mg/ml

Une optimisation de la quantité des composés susceptibles d'être compris dans le solvant de la préparation selon l'invention s'est faite après

5 observation visuelle d'une solution limpide incolore contenant 10 mg d'oxaliplatine par ml des solvants respectifs après deux périodes d'agitations de 24 heures à 25°C, de façon similaire à l'Exemple 1 avec cette fois encore 250 mg d'oxaliplatine dans un récipient de 50 ml jaugé à 25 ml et complété à 25 ml par le solvant respectif.

10

Le tableau 2 consigne, pour les composés hydroxylés 1,2-propanediol, glycérol et maltitol, les mélanges dans lesquels aucun résidu n'est décelable et les mélanges dans lesquels les premiers résidus apparaissent.

15

Tableau 2

No du mélange	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6
Composé	1,2-propanediol	1,2-propanediol	glycérol	glycérol	maltitol	maltitol
Quantité	5,9 g (7,5 ml)	3,9 g (5,0 ml)	6,3 g (5,0 ml)	3,1 g (2,5 ml)	5 g	0,5 g
Solubilité	S	PS	S	PS	S	PS

Exemple 3: Optimisation de la composition du solvant pour une concentration supérieure à 10 mg/ml

20

Une optimisation de la quantité des composés hydroxylé compris dans le solvant de la préparation selon l'invention s'est faite après observation visuelle d'une solution limpide incolore en augmentant progressivement à la fois la quantité d'oxaliplatine et la quantité du composé hydroxylé à volume constant de solvant, en suivant toujours le protocole décrit dans l'Exemple 1.

25

Ainsi, pour un volume complété à 25 ml, un mélange aqueux contenant 337,5 mg d'oxaliplatine et 5 g de maltitol est limpide. En revanche, des résidus apparaissent dans un mélange aqueux contenant 400 mg d'oxaliplatine et 12,5 g de maltitol.

30

5

L'échantillon contenant les 337,5 mg d'oxaliplatine et le 5 g de maltitol a été soumis à des variations de températures qui pourraient être qualifiées d'extrêmes. Tout d'abord, il a été porté à 60°C et a été maintenu à cette température sous agitation pendant une heure. La solution ainsi
10 obtenue était limpide et incolore. Elle a été soumise ensuite à trois congélations successives avec, dans l'intervalle, retour à température ambiante. Cette solution a ensuite séjourné pendant 7 jours à l'intérieur d'un réfrigérateur. A la suite de ce traitement, après retour à la température ambiante, aucun cristal n'a été observé.

15

Dans 25 ml de glycérol à 85%, il a été possible de dissoudre en partie 379,7 d'oxaliplatine.

Exemple 4: Détermination de la solubilité maximale de l'oxaliplatine à
20 température ambiante ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$) et à température du réfrigérateur ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$)

Pour conduire cette détermination, cinq solvants ont été préparés. Ils ont les compositions suivantes:

- solvant 4.1: 1,2-propanediol (50 ml) et eau (50 ml);
- 25 - solvant 4.2: glycérol à 85% (50 ml) et eau (50 ml);
- solvant 4.3: glycérol à 85% (40 ml) et eau (60 ml);
- solvant 4.4: 1,2-propanediol (25 ml), glycérol (25 ml) et eau (50 ml); et
- solvant 4.5: maltitol (50 g) et eau (100 ml).

30

Pour chaque mélange à examiner, l'oxaliplatine (1 g) et le solvant à considérer (50 ml) sont introduits dans un erlenmeyer de 100 ml. Le mélange est placé dans une étuve à une température de 40°C et est soumis à une agitation pendant 120 minutes. Des prélèvements
35 d'échantillon sont effectués respectivement à 90 minutes et à 120 minutes. Une partie de ces échantillons sont amenés à température ambiante ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$). Un contrôle visuel est effectué puis les échantillons

- 5 sont alors filtrés. La teneur en oxaliplatine (mg/ml) est analysée quantitativement par chromatographie HPLC selon des paramètres bien établis. Tous les résultats sont consignés dans le tableau 4.

Tableau 4

10

No. Mélange	Aspect	Teneur en oxaliplatine (mg/ml), T _{90 min} , 21±2°C	Teneur en oxaliplatine (mg/ml), T _{120 min} , 21±2°C
4.1	incolore	14,01	14,33
4.2	incolore	13,59	13,68
4.3	incolore	12,77	12,93
4.4	incolore	13,74	13,70
4.5	incolore	13,04	13,14

- Une autre partie des échantillons contenant le mélange 4.5 à base du solvant 4.5 sont placés à l'intérieur d'un réfrigérateur à une température de 5±3°C puis laissés à cette température pendant 7 jours.
- 15 Un contrôle visuel est effectué puis les échantillons sont alors filtrés à froid. La teneur en oxaliplatine (mg/ml) est analysée quantitativement par chromatographie HPLC selon des paramètres bien établis. La teneur mesurée en oxaliplatine est de 12,84 mg/ml et la solution est incolore.

20 Exemple 5: Contrôle de la stabilité sur 3 mois

Pour conduire ce contrôle, l'oxaliplatine a été dissout à raison de 10 mg/ml dans respectivement les quatre solvants de compositions suivantes:

- 25
- solvant 5.1: 1,2-propanediol (50 ml) et eau PPI (50 ml);
 - solvant 5.2: glycérol à 85% (50 ml) et eau PPI (50 ml);
 - solvant 5.4: 1,2-propanediol (25 ml), glycérol (25 ml) et eau PPI (50 ml); et
 - solvant 5.5: maltitol (50 g) et eau PPI (100 ml);
- 30 avec l'expression "eau PPI" signifiant Eau pour préparations injectables au sens de la Pharmacopée européenne.

5

Les préparations ainsi obtenues, réparties en un certain nombre de lots, ont été stérilisées selon les méthodes habituelles connues du spécialiste. Ces lots ont été conservés à l'abri de la lumière pendant une durée de 3 mois, une première partie à une température d'environ 25°C à un taux d'humidité relative de 60%, une deuxième partie à une température d'environ 40°C à un taux d'humidité relative de 75% et enfin une troisième partie à une température d'environ 4°C. Des prélèvements ont été effectués au temps 0, à 1 mois puis à 3 mois, et ont été soumis à un certains nombres d'analyses physico-chimiques. Les résultats obtenus ont montré que les quatre préparations sont stables sur une durée allant au moins jusqu'à 3 mois.

Exemple 6: Efficacité de la conservation antimicrobienne

20 Cette étude a été conduite selon la méthode préconisée à la section 5.1.3. de la Pharmacopée européenne ayant pour titre "Efficacité de la conservation antimicrobienne" en exposant une préparation d'oxaliplatine à la souche *Staphylococcus aureus*. Sous ces conditions, les résultats obtenus ont montré une nette réduction de la population de
25 *Staphylococcus aureus* avec un $\Delta\log$ de 5,99 après 24 heures.

5

Revendications

1. Préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, caractérisée en ce que l'oxaliplatine se trouve en solution dans un solvant à une concentration d'au moins 7 mg/ml et en ce que ledit solvant comprend une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propanediol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.

2. Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'oxaliplatine se trouve en solution dans ledit solvant à une concentration d'au moins 9 mg/ml et en ce que 1 ml dudit solvant comprend au moins 100 mg d'un ou plusieurs desdits dérivés hydroxylés.

20

3. Préparation pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit solvant comprend en outre de l'eau.

4. Préparation pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'oxaliplatine se trouve en solution dans ledit solvant à une concentration comprise entre environ 10 mg/ml et environ 15 mg/ml.

5. Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se trouve conditionnée dans un récipient approprié pour une administration parentérale.

6. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit récipient est un flacon multidoses.

35

5 7. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit récipient est une seringue dite préremplie.

8. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit récipient est une poche souple à perfusion.

10

9. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit récipient est une ampoule.

10. Procédé de préparation d'une préparation pharmaceutique
15 selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant une étape de mélange de l'oxaliplatine avec un solvant comprenant une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.

20 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) mettre en contact à une température inférieure à 80°C une quantité d'oxaliplatine avec une quantité suffisante dudit solvant afin d'obtenir une concentration en oxaliplatine d'au moins 7 mg/ml;

25 b) ramener le mélange obtenu à l'étape a) à une température comprise entre 15°C et 30°C;

c) soumettre le mélange obtenu à l'étape b) à une filtration aseptique; et

d) conserver dans un récipient approprié pour une administration
30 parentérale le mélange obtenu à l'étape c) à une température comprise entre 2°C et 30°C.

12. Utilisation d'un flacon multidoses pour conserver la préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

35

5 13. Utilisation d'une seringue dite préremplie pour conserver et/ou
manipuler la préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4.

10 14. Utilisation d'une poche souple à perfusion pour conserver et/ou
manipuler la préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 February 1996 (1996-02-22) cited in the application claims 1-5,8 -----	1-14
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 September 1998 (1998-09-11) claims page 6, line 1 - line 16 -----	1-14
A	WO 94 12193 A (DEBIOPHARM) 9 June 1994 (1994-06-09) claims examples page 9, line 9 - line 16 -----	1-14
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH 00/00462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 99 43355 A (SANOFI) 2 September 1999 (1999-09-02) claims 1,9-12,15-30 page 7, line 12 - line 23 page 8, line 1 - line 3 page 9, line 12 - line 18 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00462

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9604904	A	22-02-1996	AT 197249	T	15-11-2000
			AU 2989695	A	07-03-1996
			BR 9508554	A	25-11-1997
			CA 2196922	A	22-02-1996
			CZ 9700379	A	11-06-1997
			DE 69519300	D	07-12-2000
			EP 0774963	A	28-05-1997
			JP 10508289	T	18-08-1998
			US 5716988	A	10-02-1998
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
WO 9839009	A	11-09-1998	AU 6178198	A	22-09-1998
			BR 9808221	A	16-05-2000
			EP 1014990	A	05-07-2000
			HR 980095	A	31-12-1998
			NO 994330	A	25-10-1999
			US 6063780	A	16-05-2000
			ZA 9801609	A	08-12-1998
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
WO 9412193	A	09-06-1994	AU 5416394	A	22-06-1994
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
WO 9943355	A	02-09-1999	AU 2632499	A	15-09-1999
			BR 9908273	A	24-10-2000
			EP 0943331	A	22-09-1999
			NO 20004240	A	18-10-2000
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. e Internationale No
PCT/CH 00/00462

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 février 1996 (1996-02-22) cité dans la demande revendications 1-5,8 ---	1-14
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 septembre 1998 (1998-09-11) revendications page 6, ligne 1 - ligne 16 ---	1-14
A	WO 94 12193 A (DEBIOPHARM) 9 juin 1994 (1994-06-09) revendications exemples page 9, ligne 9 - ligne 16 ---	1-14
	-/--	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	*&* document qui fait partie de la même famille de brevets
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 janvier 2001	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 15/01/2001
--	---

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Scarponi, U
---	--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/CH 00/00462

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A, P	WO 99 43355 A (SANOFI) 2 septembre 1999 (1999-09-02) revendications 1, 9-12, 15-30 page 7, ligne 12 - ligne 23 page 8, ligne 1 - ligne 3 page 9, ligne 12 - ligne 18 -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. : Internationale No

PCT/CH 00/00462

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9604904 A	22-02-1996	AT 197249 T	15-11-2000
		AU 2989695 A	07-03-1996
		BR 9508554 A	25-11-1997
		CA 2196922 A	22-02-1996
		CZ 9700379 A	11-06-1997
		DE 69519300 D	07-12-2000
		EP 0774963 A	28-05-1997
		JP 10508289 T	18-08-1998
		US 5716988 A	10-02-1998
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A	22-09-1998
		BR 9808221 A	16-05-2000
		EP 1014990 A	05-07-2000
		HR 980095 A	31-12-1998
		NO 994330 A	25-10-1999
		US 6063780 A	16-05-2000
		ZA 9801609 A	08-12-1998
WO 9412193 A	09-06-1994	AU 5416394 A	22-06-1994
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A	15-09-1999
		BR 9908273 A	24-10-2000
		EP 0943331 A	22-09-1999
		NO 20004240 A	18-10-2000