



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1999/10/13
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/04/20
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/05/03
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/04/10
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: IB 1999/001670
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/021527
(30) Priorité/Priority: 1998/10/14 (CH2067/98)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/08* (2006.01),
A61J 1/10 (2006.01), *A61K 31/555* (2006.01)
(72) Inventeur/Inventor:
MAUVERNAY, ROLLAND-YVES, CH
(73) Propriétaire/Owner:
DEBIOPHARM S.A., CH
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : CONDITIONNEMENT D'UNE PREPARATION D'OXALIPLATINE
(54) Title: OXALIPLATINUM PREPARATION PACKAGING

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention se rapporte à une préparation pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche souple étanche à usage médical. La préparation liquide d'oxaliplatine peut se présenter avantageusement sous la forme de poche multicompartimentée permettant le dosage d'une solution prête à l'emploi.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/282, 33/24, 9/08, 31/555	A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/21527 (43) Date de publication internationale: 20 avril 2000 (20.04.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB99/01670 (22) Date de dépôt international: 13 octobre 1999 (13.10.99) (30) Données relatives à la priorité: 2067/98 14 octobre 1998 (14.10.98) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DEBIO- PHARM S.A. [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): MAUVERNAY, Rol- land-Yves [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lau- sanne 9 (CH).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, 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 <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 17 août 2000 (17.08.00)	
(54) Title: OXALIPLATINUM PREPARATION PACKAGING		
(54) Titre: CONDITIONNEMENT D'UNE PREPARATION D'OXALIPLATINE		
(57) Abstract		
<p>The invention concerns a liquid pharmaceutical preparation of oxiplatinum packaged in a container, preferably in a sealed soft bag for medical use. The liquid preparation of oxiplatinum can advantageously be presented in the form of a bag with several compartments containing doses of a ready-to-use solution.</p>		
(57) Abrégé		
<p>La présente invention se rapporte à une préparation pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche souple étanche à usage médical. La préparation liquide d'oxaliplatine peut se présenter avantageusement sous la forme de poche multicompartimentée permettant le dosage d'une solution prête à l'emploi.</p>		

Conditionnement d'une préparation d'oxaliplatine

La présente invention concerne une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche
5 souple étanche à usage médical.

Le complexe optiquement actif du platine cis-oxalato(trans-1,2-diaminocyclohexane)platine (II) est connu sous la dénomination commune internationale (DCI) de "oxaliplatine" pour posséder des propriétés anti
10 tumorales et sa préparation a été décrite dans le brevet US 4,169,846.

L'oxaliplatine, comme d'autres complexes du platine tels que le cisplatine ou le carboplatine, est utilisé en tant qu'agent anti néoplastique cytotatique pour le traitement thérapeutique de divers types de cancers.
15 Parmi ceux-ci, on peut citer entre autres le cancer du colon, celui des ovaires, des voies respiratoires supérieures ou les cancers épidermoïdes, ainsi que les tumeurs à cellules germinales (testicules, médiastin, glande pinéale, etc...). L'utilisation de l'oxaliplatine est particulièrement appropriée pour le traitement des cancers du colon résistant aux
20 pyrimidines, ceux du poumon à petites cellules, des lymphomes non Hodgkiniens, des cancers du sein, des cancers des voies aérodigestives supérieures, des mélanomes malins, des hépatocarcinomes, des cancers urothéliaux, ceux de la prostate, etc.

25 La demande internationale WO 96/04904 décrit une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse. Cette préparation présente l'avantage d'obtenir une solution injectable d'oxaliplatine prête à l'emploi, plus simple et plus sûre à utiliser et moins coûteuse à fabriquer qu'une préparation à partir d'un lyophilisat. Elle présente une pureté
30 chimique (pas de racémisation) et une activité thérapeutique équivalente ou supérieure à celles obtenues à partir d'un lyophilisat reconstitué.

Cette préparation pharmaceutique a été conservée dans des flacons en verre neutre pour usage pharmaceutique sous atmosphère d'un gaz inerte. Cependant, de tels flaconnages, s'ils sont appropriés pour la conservation sur une longue période de la préparation pharmaceutique, ne le sont pas pour contenir cette préparation lors d'une administration par perfusion.

10 Lors d'opérations de perfusion de préparations liquides de complexes du platine autres que l'oxaliplatine tels que le cisplatine ou le carboplatine, on utilise des poches souples constituées d'un matériau à base de chlorure de polyvinyle (PVC).

Toutefois, et contrairement à ce qui a été observé pour des préparations liquides de cisplatine et de carboplatine, il s'est avéré que, du fait en particulier d'une sensibilité chimique plus accrue, les préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine en solution aqueuse ne peuvent se trouver au contact de matériaux à base de PVC, ni être transportées et/ou conservées au sein de récipients, en particulier des poches souples, à base de ces matériaux.

20 Le but de la présente invention est de mettre à disposition des préparations liquides pharmaceutiques d'oxaliplatine qui puissent être non seulement conservées au cours d'une longue période de temps sans qu'aucune perte de qualité ne puisse être constatée, mais également qui puissent être utilisées en particulier pour des opérations de perfusion sans qu'aucune opération de transvasement des préparations liquides pharmaceutiques ne soit à effectuer par le personnel soignant.

30 A cet effet, la présente invention concerne une poche souple étanche à usage médicale contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine se trouvant sous forme liquide, caractérisée en ce que ladite poche souple est réalisée en matière plastique, à l'exclusion, pour ladite matière se trouvant au contact direct de ladite préparation pharmaceutique, d'un matériau à base de PVC.

2a

Avantageusement, ladite poche peut présenter une enveloppe possédant une structure multicouche.

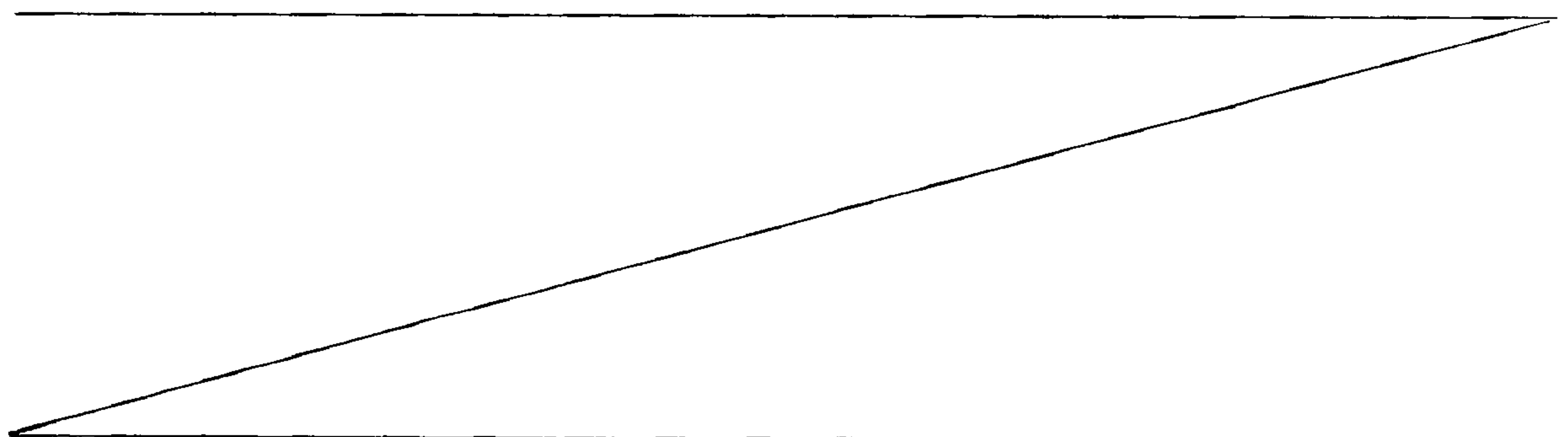
Avantageusement, ladite solution liquide d'oxaliplatine peut se trouver au contact d'une couche interne de ladite enveloppe constituée en un matériau polypropylène.

Avantageusement, la concentration en oxaliplatine de la préparation pharmaceutique peut être comprise entre 1 et 8 mg d'oxaliplatine par millilitre de solution liquide d'oxaliplatine et plus préférentiellement entre 1 et 5 mg d'oxaliplatine par millilitre de solution liquide d'oxaliplatine.

Avantageusement, la poche souple peut être constituée de deux feuilles soudées de matériau multicouche en feuille comprenant un film de polyamide de l'acide 11-amino-undécanoïque lié par l'une au moins de ses faces à un film de polypropylène au moyen d'un film de polyoléfine, le film de polypropylène formant la paroi interne de la poche souple étanche.

Avantageusement, la poche souple peut être multi-compartmentée. Plus préférentiellement, les multi-compartiments peuvent être définis de manière à permettre le dosage d'une préparation prête à l'emploi.

Avantageusement, la solution peut présenter un pH de 4,5 à 6, une teneur en oxaliplatine dans la préparation d'au moins 95% de la teneur initiale, ainsi qu'un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable comprise entre trois mois et un an.



L'invention sera présentée ci-après à l'aide du dessin dans lequel

- la Fig. 1 représente une vue en coupe de l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention;
- 5 - la Fig. 2 représente une vue en coupe de la poche souple utilisée dans l'invention;
- la Fig. 3 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'eau en phase liquide entre, d'une part, le PVC et, d'autre part, un matériau approprié pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans
10 l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- la Fig. 4 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'eau en phase vapeur de différents matériaux appropriés pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- 15 - la Fig. 5 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'oxygène de différents matériaux appropriés pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- la Fig. 6 représente la variation du pH au cours du temps d'une
20 préparation selon l'invention; et
- la Fig 7 représente la variation du pH au cours du temps d'une solution pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conservée dans un flacon en verre sous atmosphère d'un gaz inerte.

25 La préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la présente invention est conservée, puis utilisée directement, dans une poche souple et flexible réalisée à partir de matériaux plastiques choisis parmi les polyéthylènes (PE), les polypropylènes (PP), les polyacétates d'éthyle et vinyle, les polyamides (PA), les poly-isobutyles (PIB). Le latex peut
30 également être utilisé.

Telle que représentée à la Fig. 1, l'enveloppe de la poche a de préférence une structure multicouche. De préférence encore, la couche interne qui se trouve au contact direct de la préparation pharmaceutique est constituée de PP, la couche externe ou les couches éventuelles
5 intermédiaires pouvant être constituée de l'un quelconque des plastiques mentionnés précédemment. La couche externe ou les couches éventuelles intermédiaires peuvent même être constituées de PVC, l'oxaliplatine ne se trouvant pas au contact direct de ce matériau.

10 Telle que représentée à la Fig 2, et selon une forme particulière de réalisation de l'invention, la poche souple peut être constituée de feuilles soudées de matériaux multicouches. De préférence, la poche souple peut être constituée par au moins deux feuilles soudées entre elles. On
15 préférera plus particulièrement encore que cette poche puisse être constituée de deux feuilles soudées de matériaux multicouches en feuille comprenant un film de l'acide 11-amino-undécanoïque (PA 11) lié par l'une au moins de ses faces à un film de PP au moyen d'un film de polyoléfine, les films de PP formant la paroi interne de la poche souple étanche.

20

La poche souple de l'invention est de préférence constituée en un matériau constitué à 70 % de PP et 30 % de PA 11 et communément appelé V90.

25

Il a été constaté de manière surprenante, au cours d'une étude physico-chimique menée avant et après opération de stérilisation et comparant les propriétés de perméabilité à l'eau en phase liquide d'enveloppes de poches souples constituées, d'une part, de PVC, d'autre part, de V90, que les poches constituées à base du matériau V90
30 constituent une excellente barrière à la perte d'eau en général due à l'évaporation. Cette caractéristique ne se retrouve pas dans les poches classiques en PVC, ni même dans celles utilisant le PVC comme

constituant de la couche interne. Les résultats de cette étude sont schématisés par le diagramme de la Fig. 3.

Au cours d'une seconde étude comparant les propriétés de perméabilité à l'eau en phase vapeur du PVC et de différents matériaux constituant les poches souples utilisées pour l'invention, le matériau V90 s'est avéré être le plus étanche comme le montre le diagramme de la Fig. 4.

De telles propriétés d'étanchéité à l'eau sous ses deux formes liquide et gazeuse sont extrêmement importantes pour envisager l'utilisation d'un tel matériau pour la constitution des poches souples utilisées pour l'invention. En effet, les pertes quasiment nulles en eau garantissent la conservation d'une concentration quasiment constante au cours du temps des préparations pharmaceutiques en oxaliplatine. L'emballage excessif de l'enveloppe de la poche utilisée pour l'invention est alors inutile.

L'étanchéité du matériau V90 vis-à-vis de l'oxygène a également été étudiée et comparée à celle du PVC et elle s'est avérée être bien d'un niveau très supérieur. Les résultats de cette étude comparative sont schématisés sur le diagramme de la Fig. 5.

Cette propriété d'étanchéité à l'oxygène est très importante considérant la sensibilité de l'oxaliplatine aux produits oxydants, les produits de dégradation générés au cours d'une telle oxydation étant en général inactifs du point de vue pharmacologique et peuvent être même toxiques pour l'organisme. Cette qualité est tout à fait appropriée lors de l'utilisation de poche souple qui ont l'avantage, par rapport aux flacons en verre, de ne pas requérir de la présence d'atmosphère de gaz inerte.

Le matériau V90, offre également l'avantage du point de vue écologique d'être recyclé et d'être utilisé sous une autre forme, ce qui n'est pas le cas avec le PVC.

5 Un autre intérêt d'utiliser les matériaux mentionnés précédemment, et particulièrement le PP (V90), réside dans la possibilité de faire des soudures étanches très simples. Ainsi on peut obtenir des poches planes comportant des compartiments. Cette caractéristique n'est pas réalisable avec un matériau en PVC qui nécessite l'utilisation de connecteurs pour la
10 communication entre les différents compartiments. Ces connecteurs sont malheureusement sources de fuites, ce qui n'est pas constaté dans le cas de poches en PP (V90).

Ces compartiments peuvent être multiples de manière à permettre
15 le mélange de différentes solutions. Ces compartiments peuvent contenir la solution déjà prête à l'emploi, à la bonne dose, et qui peut être prélevée ou utilisée directement par le personnel médical sans risque d'erreur.

Les matériaux mentionnés précédemment, et particulièrement le PP
20 (V90), présentent également l'avantage de mieux supporter les hautes températures. Ceci est particulièrement intéressant lors de la stérilisation de poches souples contenant une solution d'oxaliplatine par autoclave. Cette stérilisation est bien plus facile car en augmentant la température on peut ainsi diminuer le temps d'exposition.

25 La solution liquide d'oxaliplatine contenue dans ces poches a de préférence une concentration comprise entre 1 et 8 mg/ml. Selon une forme particulière de l'invention, la concentration d'oxaliplatine est comprise entre 1 et 5 mg/ml présentant un pH compris entre 4 et 7,
30 idéalement entre 4,5 et 6. La teneur en oxaliplatine dans la préparation selon une forme particulière de l'invention contient au moins 95 % de la

teneur initiale et présente un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

Une étude de la stabilité de la solution liquide d'oxaliplatine (Tanaka K.K. lot LO 92 TO 34) a été réalisée. Pour cela, des poches 100 ml constituées en PA 11/PP 60/140 et de dimension 13,0 x 12,5 cm ont été employées. Les poches contenaient 200 mg d'oxaliplatine à la concentration de 2 mg/ml, soit 100 ml de solution liquide d'oxaliplatine par poche. Cette étude a été réalisée sur un total de 12 semaines suivant le plan d'échantillonnage figurant au dessin 6. Les poches ont été soumises à des conditions de conservation dites accélérées à une température de 40° C et à une humidité relative (HR) de 75 %.

Les résultats de cette étude de stabilité accélérée sont rassemblés dans le tableau 1.

Cinétique Paramètres	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S12	6 mois	12 mois
Aspect de la solution	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide
Dosage L-OHP/standard (%)	99,7	100,1	100,0	100,9	99,3	97,7	99,3	98,9	98,5
Dosage acide oxalique (%)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Impuretés apparentées (%)	0,10	0,60	0,50	0,50	0,48	0,45	0,40	0,5	0,6
pH	5,56	5,10	5,24	5,22	nM	5,23	5,35	5,20	5,30

NM = Nom mesuré

20

De manière surprenante, la solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche souple est stable pendant une période allant sur une période bien au-delà de trois mois, et même au-delà de six mois.

Etonnamment, cette solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche apparaît rester stable pendant au moins un an.

L'aspect de la solution a été suivi sur douze mois et a montré à
5 notre grande surprise une limpidité et une absence de coloration sur toute
cette période. L'analyse de dosages a été effectuée par chromatographie
liquide à haute pression (CLHP ou HPLC).

En ce qui concerne le dosage d'oxaliplatine, on obtient une quantité
10 déclarée comprise entre 95 et 105 % en prenant compte de la limite de
résolution du système. Pour ce qui est du dosage d'acide oxalique, la
limite maximale est de 0,5 % par méthode HPLC.

De la même manière on détermine un pourcentage d'impuretés
15 apparentées maximal de 2 %.

La Fig. 6 montre l'évolution du pH sur 12 semaines. Ce pH est
compris entre 4,7 et 5,9 et varie très peu avec le temps, ce qui prouve bien
que la solution d'oxaliplatine reste stable dans ce type de poche. Ce
20 système présente une stabilité analogue à celle observée pour une solution
d'oxaliplatine soumise aux mêmes conditions et conditionnée en flacon de
verre comme le montre la Fig. 7.

Tous les résultats précédents convergent pour montrer que des
25 préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine peuvent être conservées,
sans qu'aucune dégradation chimique de l'oxaliplatine ne soit observée,
sur une longue période dans des poches souples, à partir du moment où
elle ne se trouve pas au contact direct d'un matériau à base de PVC. De
telles préparations, du fait de la souplesse des matériaux constituant les
30 poches, se trouvent être prêtes à être utilisées pour des opérations de
transfusion sans qu'aucune opération de transvasement soit nécessaire.

Revendications

1. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine se trouvant sous forme liquide, caractérisée en ce que ladite poche souple est réalisée en matière plastique, à l'exclusion, pour ladite matière se trouvant au contact direct de ladite préparation pharmaceutique, d'un matériau à base de PVC.
- 10 2. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite poche présente une enveloppe possédant une structure multicouche.
3. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 2, caractérisée en ce que la solution liquide d'oxaliplatine se trouve au contact d'une couche interne de ladite enveloppe constituée en un matériau polypropylène.
- 20 4. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la concentration en oxaliplatine de la préparation pharmaceutique est comprise entre 1 et 8 mg d'oxaliplatine par millilitre de solution liquide d'oxaliplatine.
5. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 4, caractérisée en ce que ladite concentration est comprise entre 1 et 5 mg d'oxaliplatine par millilitre de solution liquide d'oxaliplatine.
- 30 6. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que cette poche souple est constituée de deux feuilles soudées de matériau multicouche en feuille comprenant un film de polyamide de l'acide 11-amino-undécanoïque lié par l'une au moins de ses faces à un film de polypropylène au moyen d'un film de polyoléfine, le film de polypropylène formant la paroi interne de la poche souple étanche.

7. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que cette poche souple est multi compartimentée.
8. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 7, caractérisée en ce que les multi compartiments sont définis de manière à permettre le dosage d'une préparation prête à l'emploi.
9. Poche souple étanche à usage médical contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que cette solution présente un pH de 4,5 à 6, une teneur en oxaliplatine dans la préparation d'au moins 95% de la teneur initiale, ainsi qu'un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable comprise entre trois mois et un an.

FIG. 1

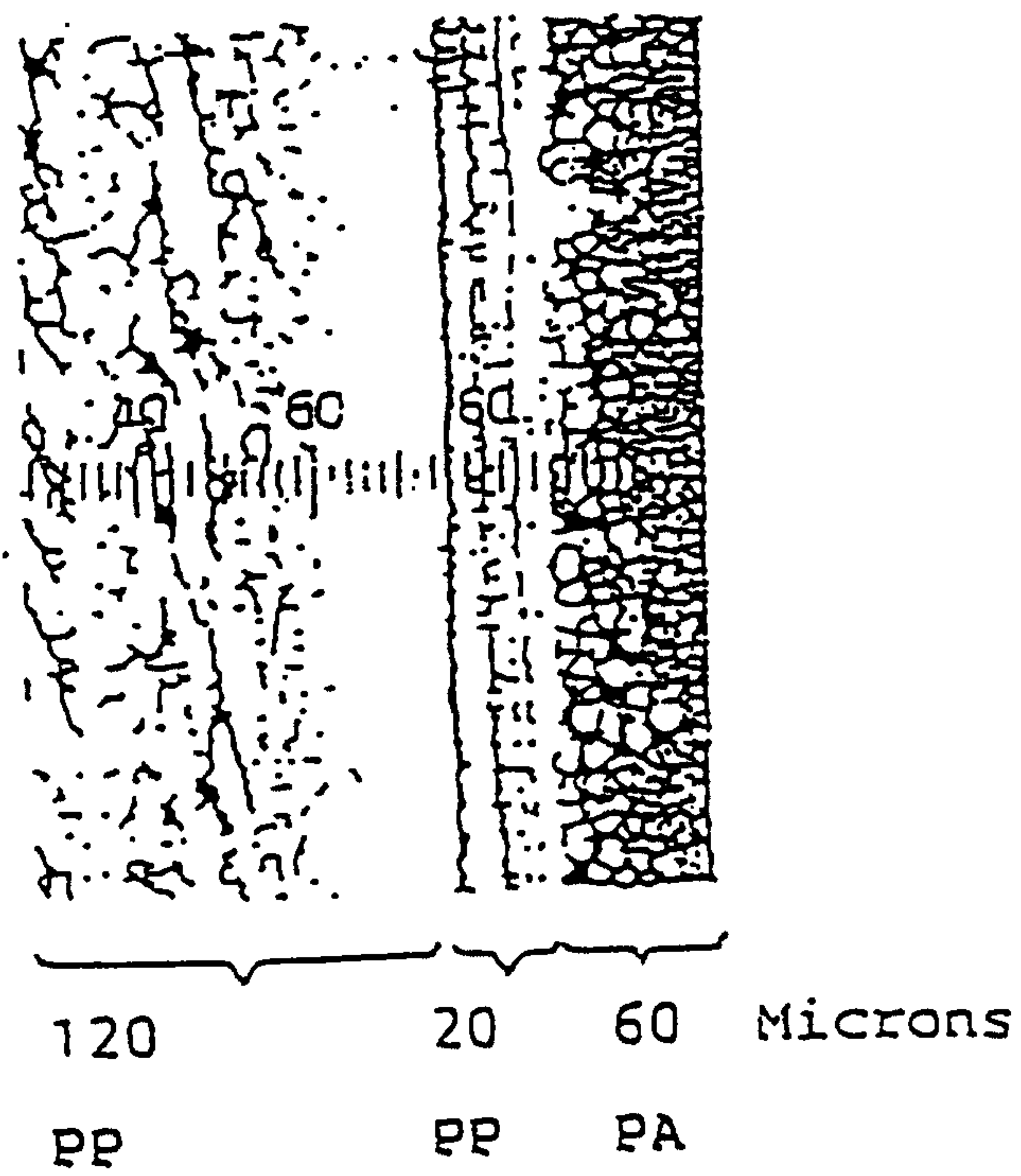


FIG. 2

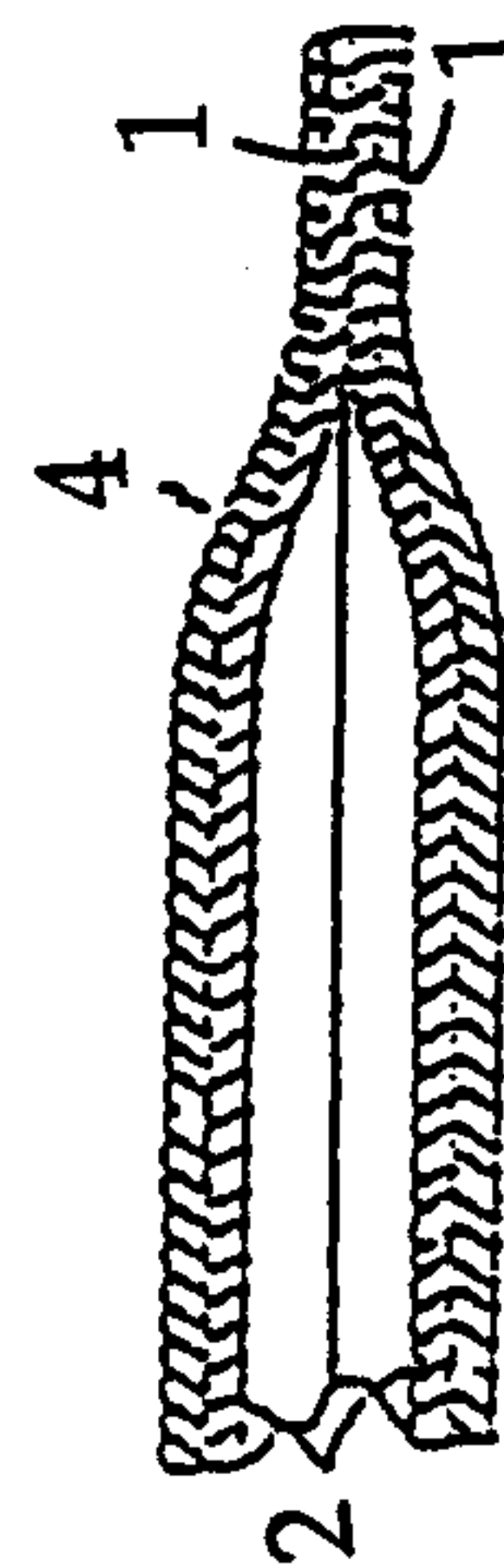


FIG. 3

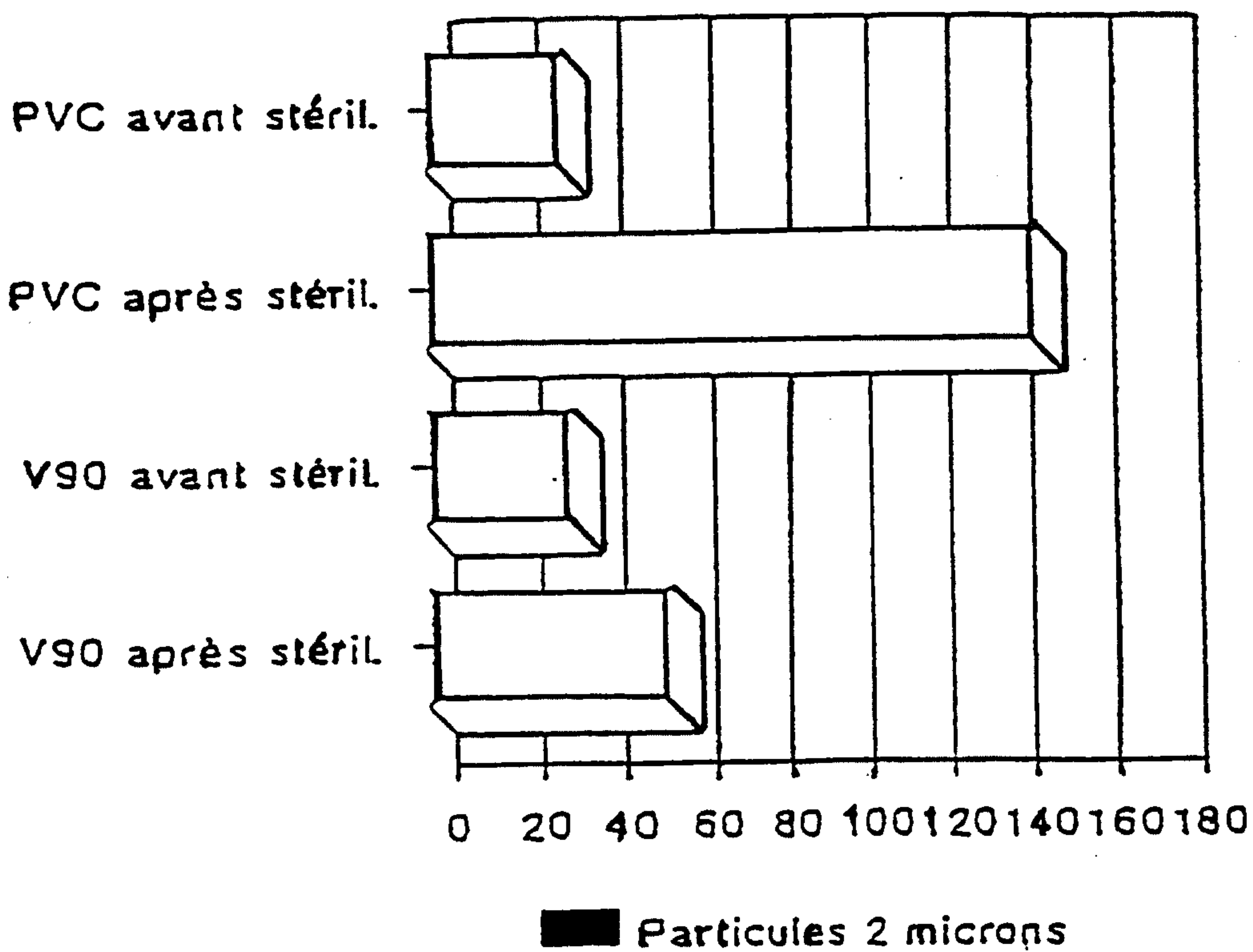


FIG. 4

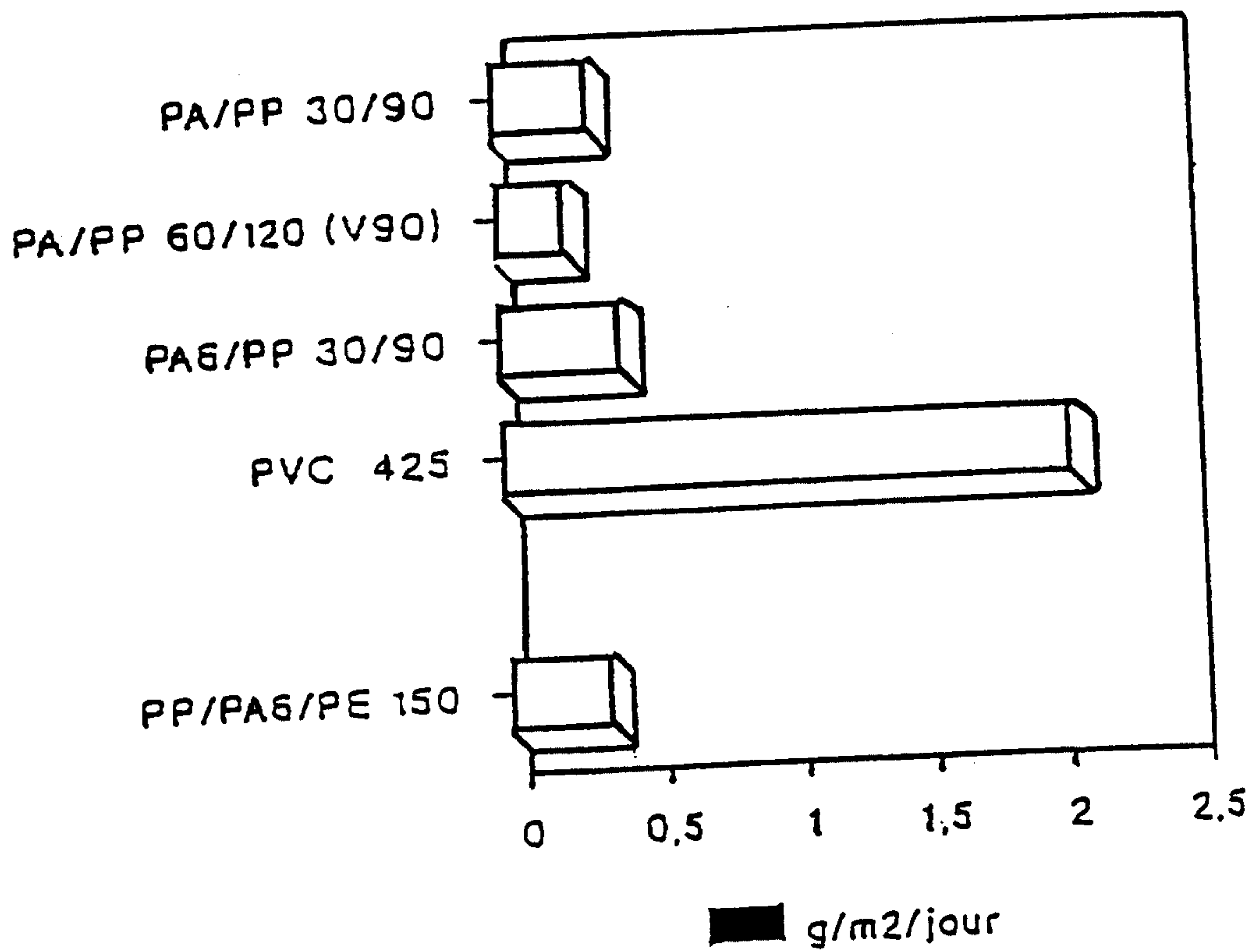


FIG. 5

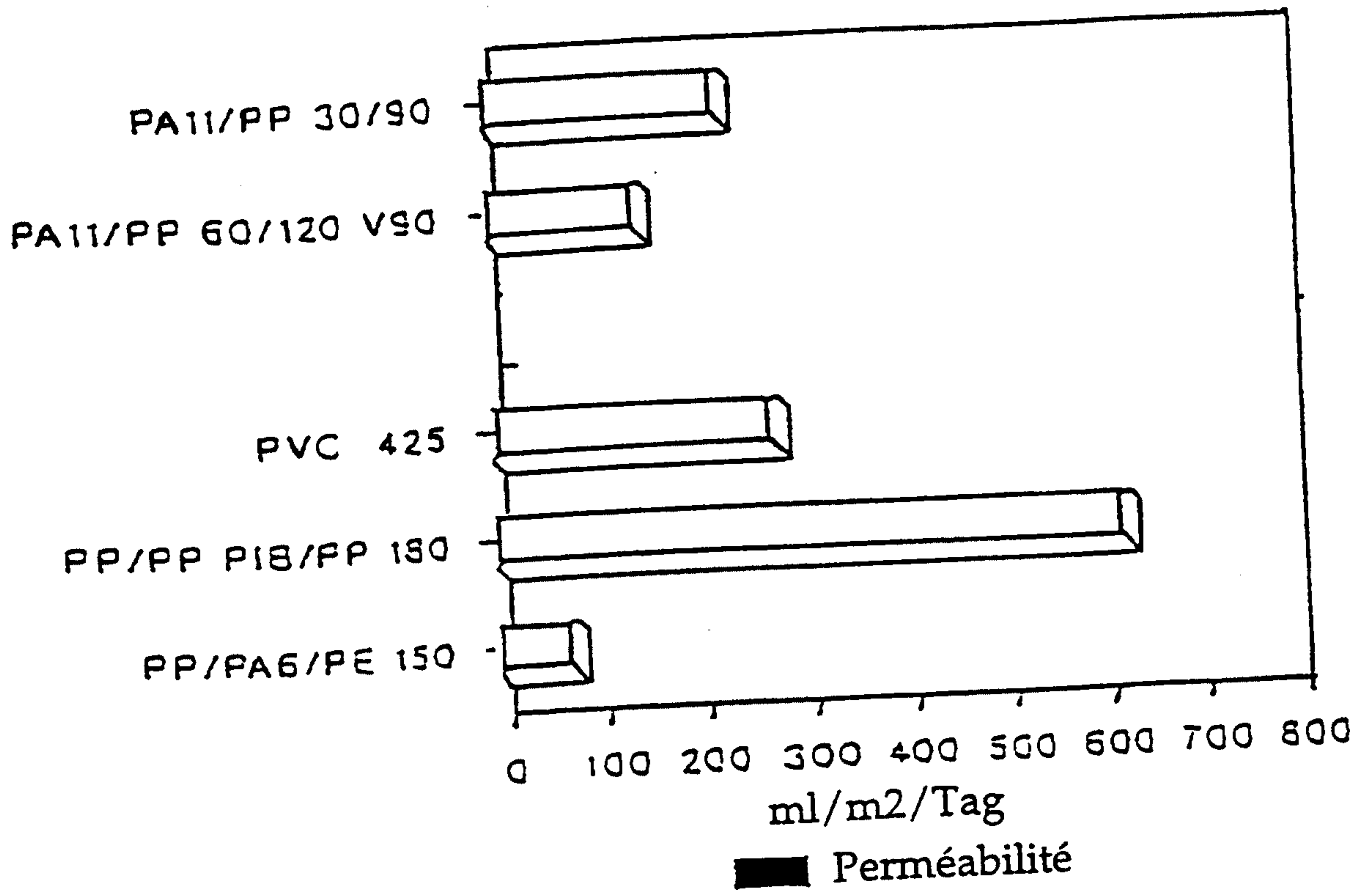


FIG. 6

STABILITE LOHP

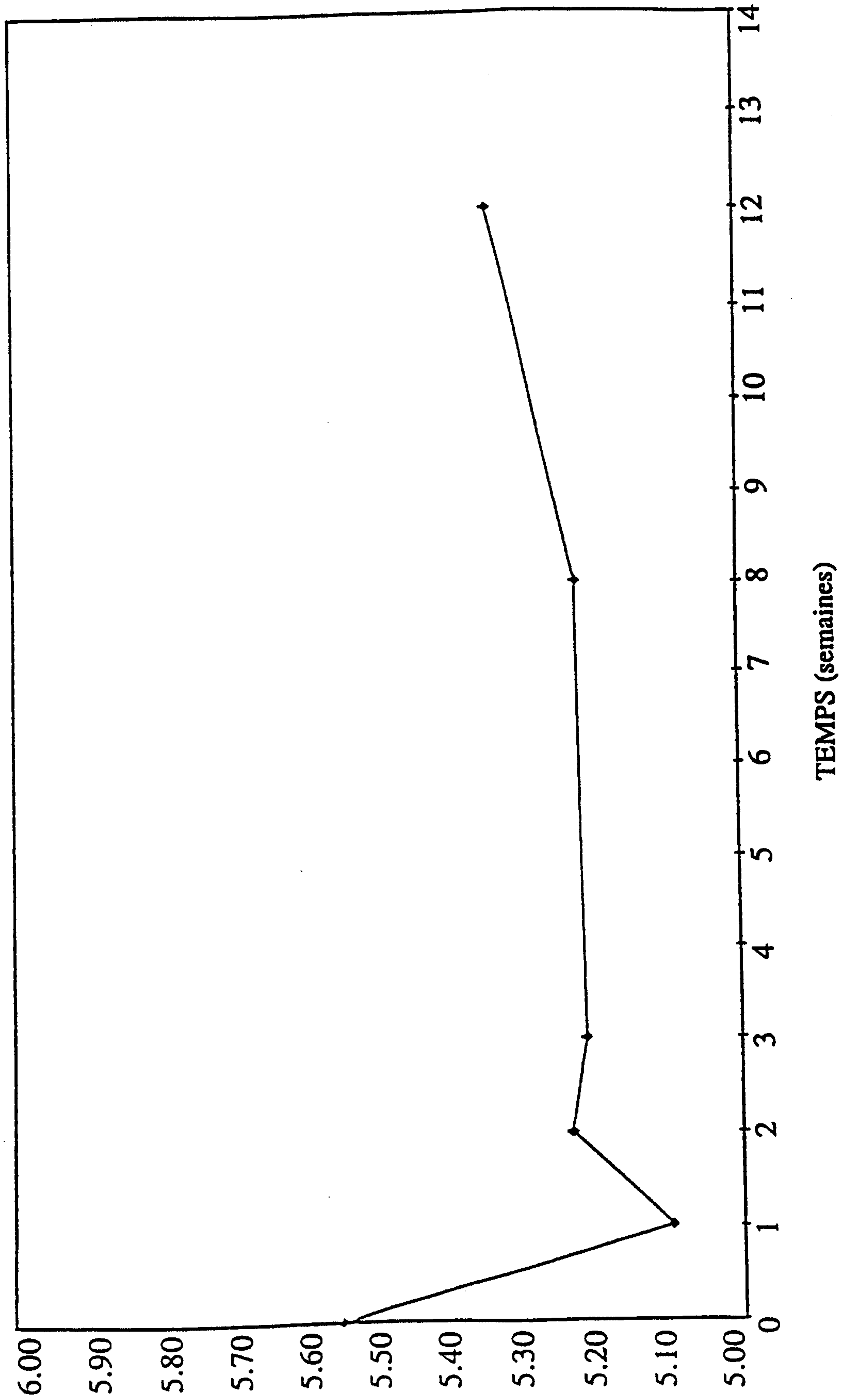


FIG. 7

