

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27153 A1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/505; A61P 35/00;
A61K 47/12**
(43) Date de publication : **03.01.2005**

(21) N° Dépôt : **27715**
(22) Date de Dépôt : **04.06.2004**
(30) Données de Priorité : **06.12.2001 US 10/010,122**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP02/13146 22.11.2002
(71) Demandeur(s) : **NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L, Viale Pasteur 10, Nerviano (MI) 20014 (IT)**
(72) Inventeur(s) : **LAURIA, SARA ; CIOCCA, CRISTINA ; MARTINI, ALESSANDRO**
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

(54) Titre : **FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES DE DERIVES DE PLATINE**

(57) Abrégé : DEPOSANT Société dite: PHARMACIA ITALIA S.P.A. REVENDICATION DE PRIORITES US 6 Décembre 2001 10/010,122 Voir en annexe le titre de l'invention et le texte de l'abrégé Formulations pharmaceutiques de dérivés de platine La présente invention concerne des formulations de solutions stables nouvelles comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un support pharmaceutiquement acceptable. Un procédé pour la production de telles formulations prêtes à l'administration et une méthode pour leur utilisation en thérapie antitumorale sont également inclus dans le cadre de la présente invention.

B040618982/BIE118406

PC 27232

BREVET D'INVENTION

DEPOSANT

Société dite: PHARMACIA ITALIA S.P.A.

TITRE

Formulations pharmaceutiques de dérivés de platine

BI 27153
19 JAN 2005

PATENT MARK
Conseil en Propriété Industrielle
5, Bd. Abdellah Ben Yacine
CASABLANCA

REVENDICATION DE PRIORITES

US

6 Décembre 2001

10/010,122

ABREGE DESCRIPTIF

DEPOSANT

Société dite: **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**

REVENDECTION DE PRIORITES

US

6 Décembre 2001

10/010,122

Voir en annexe le titre de l'invention et le texte de l'abrégé



TITRE DE L'INVENTION

Formulations pharmaceutiques de dérivés de platine

TEXTE DE L'ABREGE

La présente invention concerne des formulations de solutions stables nouvelles comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un support pharmaceutiquement acceptable. Un procédé pour la production de telles formulations prêtes à l'administration et une méthode pour leur utilisation en thérapie antitumorale sont également inclus dans le cadre de la présente invention.



Domaine de l'invention

La présente invention concerne le domaine de compositions pharmaceutiques pour le traitement de maladies néoplasiques et, en particulier, elle concerne des formulations pharmaceutiques comprenant un dérivé de platine.

Résumé de l'invention

La présente invention concerne des formulations stables nouvelles d'oxaliplatine, dans lesquelles de l'acide lactique et/ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables sert de moyen nouveau pour préparer une dose unitaire ayant une stabilité améliorée. Un procédé pour la production de ces formulations prêtes à l'administration et leur utilisation en thérapie antitumorale sont également inclus dans le cadre de la présente invention.

Arrière-plan de l'invention

L'oxaliplatine, connu également sous le nom de L-OHP, est un complexe de platine de troisième génération.

Le terme « oxaliplatine », de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II), son énantiomère optique consistant en le cis-oxalato(trans-d-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) et n'importe quel mélange racémique de ces composés. Le terme « oxaliplatine » désigne également le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) ayant une grande pureté optique, c'est-à-dire une pureté optique égale ou supérieure à 99,5 %, par exemple un cis-oxalato(trans-1-1,2-diamino-cyclohexane) platine(II), dont le point de fusion est compris dans l'intervalle de 198 °C à 292 °C, obtenu suivant le mode opératoire décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 338 874 au nom de Tanaka et, en particulier, un cis-oxalato(trans-1-1,2-cyclohexanediamine) platine(II), qui possède une pureté optique égale ou supérieure à 99,94 % et un point de fusion compris dans l'intervalle de 198,3 °C à

199,7 °C, obtenu suivant le mode opératoire décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 420 319 au nom de Tanaka.

L'oxaliplatine est passé en phase de développement clinique et a reçu une autorisation de commercialisation. Au cours de son développement, l'oxaliplatine a fait l'objet d'un vif intérêt en raison, tout d'abord, de son activité anti-tumorale *in vitro* et *in vivo*, notamment chez des modèles et lignées cellulaires résistants aux cisplatines qui expriment des gènes de résistance et, deuxièmement, de sa bonne tolérance clinique, de l'absence de toxicité rénale ou auditive en association avec une faible toxicité hématologique. En association avec d'autres agents tumoraux consistant en agents cytotoxiques (5-UF, raltitrexed, irinotecan ou cisplatine), l'oxaliplatine produit un effet cytotoxique additif et souvent synergique. L'association oxaliplatine-5FU + FA est à présent bien établie dans le traitement du cancer colorectal métastatique. En ce qui concerne ses caractéristiques cytotoxiques particulières et son activité dans des cellules déficientes en réparation de mésappariements (qui sont résistantes au cisplatine et au carboplatine), l'oxaliplatine a présenté un potentiel dans une large gamme de types de tumeurs solides, notamment en association avec d'autres agents cytotoxiques, ce qui ouvre la voie à une plus large gamme d'indications.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 169 846 au nom de Kidani et coll. décrit des complexes de cis-platine(II) de 1,2-diaminocyclohexane actifs comme composés antitumoraux. Le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) est décrit spécifiquement dans l'exemple 4 (i).

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 633 016 au nom de SmithKline Beecham décrit une méthode pour inhiber la croissance de cellules tumorales en utilisant une association synergique d'un analogue de



camptothécine et d'un composé de coordination de platine, par exemple cisplatine et oxaliplatine.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 290 961 au nom de Tanaka décrit un procédé pour la préparation de divers composés de platine comprenant l'oxaliplatine, qui comprend l'addition d'une solution d'ions argent à un composé dihalogéné de cis-platine(II), la filtration de l'halogénure d'argent, l'addition d'un iodure et de charbon actif, puis l'addition d'un diacide organique.

Les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 5 338 874, 5 298 642 et 5 420 319 au nom de Tanaka décrivent l'oxaliplatine optiquement pur et des procédés pour sa préparation.

La demande de brevet international WO 94/12193, au nom de Debiopharm décrit une composition lyophilisée pour administrer conjointement du cisplatine et de l'oxaliplatine.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 420 319 au nom de Tanaka décrit de l'oxaliplatine ayant une grande pureté optique et un procédé pour son obtention.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 716 988 au nom de Debiopharm décrit une préparation stable d'oxaliplatine pour administration parentérale, comprenant une solution aqueuse d'oxaliplatine à une concentration comprise dans l'intervalle de 1 à 5 mg/ml et ayant un pH compris dans la plage de 4,5 à 6.

La demande de brevet européen n° 715 854 au nom de Tanaka décrit une association : (a) d'au moins un des agents consistant en cisplatine, carboplatine, 5-fluorouracile (5-FU), tégaful, carmoful, doxifluridine, uracile, irinotécan, adriamycine, étoposide, mitomycine, mitoxantrone et bléomycine ; et (b) d'oxaliplatine, qui produit un effet additif ou synergique de destruction des cellules au cours d'une thérapie anticancéreuse.



Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 959 133 au nom de Tanaka décrit un procédé à haut rendement pour l'obtention de complexes de platine chélatants comprenant de l'oxaliplatine, ne contenant pas d'impureté du type complexe de dihydroxoplatine.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 287 593 au nom de Pharmacia & Upjohn Co. décrit un complexe phospholipidique d'un dicarboxylate de platine comprenant l'oxaliplatine, qui peut être reconstitué dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable avec ou sans lyophilisation et administré à un patient dans le traitement du cancer et d'autres maladies.

La demande de brevet européen n° 1121117 au nom de Debiopharm décrit une préparation pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conditionnée dans un récipient, de préférence dans une poche souple close hermétiquement à usage médical. La préparation liquide d'oxaliplatine peut être présentée avantageusement sous forme d'une poche avec plusieurs compartiments contenant des doses d'une solution prête à l'emploi.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 063 780 au nom de Sanofi-Synthelabo décrit un traitement de tumeurs solides de mammifères par co-administration de 1,4-dioxyde de 3-amino-1,2,4-benzotriazine (tirapazamine), de paclitaxel et d'oxaliplatine.

La demande de brevet international n° WO 01/15691 au nom de Debiopharm décrit des solutions stables d'oxaliplatine, prêtes à l'administration parentérale, contenant du 1,2-propanediol, du glycérol, du maltitol, du saccharose et/ou de l'inositol.

Le document U.S. n° 6 066 666 au nom de BioNumerik décrit des formulations pharmaceutiques comprenant un composé analogue de platine, par exemple l'oxaliplatine, et un agent protecteur ayant un groupement sulfhydryle ou consistant en un disulfure réductible.



La demande de brevet international WO 01/66102 au nom de Bristol-Myers Squibb décrit des formes posologiques orales pour l'administration de l'association de tegafur + uracile (UFT), d'acide folinique et d'oxaliplatine et des méthodes d'utilisation de celles-ci.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 306 902 au nom de Sanofi-Synthelabo décrit une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'un tampon et un support pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle le tampon est l'acide oxalique ou un de ses sels de métaux alcalins.

La demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2001/0041712 au nom de Bissery M. C. décrit des compositions et méthodes pour le traitement de tumeurs, comprenant l'administration de CPT-11 avec de l'oxaliplatine.

Actuellement, l'oxaliplatine est seulement commercialisé sous forme de préparations lyophilisées, qui nécessitent une reconstitution avant administration. La formulation actuellement commercialisée est une poudre lyophilisée (50, 100 mg) à reconstituer juste avant administration à un patient avec de l'eau pour préparations injectables ou une solution à 5 % de glucose, avec finalement une dilution avec une solution à 5 % de glucose (concentration finale 0,2 mg/ml).

L'oxaliplatine lyophilisé peut présenter certains inconvénients, qui ne rendent pas particulièrement intéressante l'utilisation de ce produit sous une telle forme pharmaceutique.

La production et la reconstitution de ces préparations exposent le personnel concerné (travailleurs, pharmaciens, personnel médical, infirmières) à des risques de contamination, qui sont particulièrement graves en raison de la toxicité des substances anti-tumorales. Pour l'administration d'une préparation lyophilisée, une double



manipulation du médicament est nécessaire, le gâteau lyophilisé devant être tout d'abord reconstitué et ensuite administré et, en outre, dans certains cas, la dissolution totale de la poudre pouvant nécessiter une agitation par secousses.

Les risques liés à la production et à la reconstitution d'une préparation lyophilisée seraient fortement réduits si une solution prête à l'emploi (PAE) d'oxaliplatine, dont la préparation et l'administration ne nécessitent pas de lyophilisation ou de reconstitution, était disponible.

Afin de répondre aux besoins de formulations de solutions d'oxaliplatine sous une forme PAE, permettant de supprimer les inconvénients décrits ci-dessus, certaines formulations ont été déjà proposées, des exemples étant les formulations PAE de Debiopharm et de Sanofi-Synthelabo décrites dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 5 716 988 et 6 306 902, respectivement. Il est indiqué que ces deux formulations sont des formulations PAE stables contenant de l'oxaliplatine.

En conséquence, un objectif avantageux est d'améliorer davantage la stabilité et, en outre, de pouvoir conserver convenablement les formes posologiques pendant une période de temps prolongée.

La présente invention permet d'atteindre ces objectifs en proposant des formulations d'oxaliplatine sous une forme PAE, ayant des propriétés de stabilité supérieures par rapport aux préparations PAE connues mentionnées ci-dessus. Il a été trouvé à présent de manière inattendue que l'introduction d'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables comme agent stabilisant dans une solution aqueuse d'oxaliplatine permet d'obtenir un procédé nouveau pour la préparation d'une formulation ayant une stabilité améliorée par rapport à la fois à la formulation aqueuse PAE décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 716 988 au nom de Debiopharm



et la solution aqueuse stabilisée avec de l'acide oxalique ou un de ses sels de métaux alcalins, décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 306 902 au nom de Sanofi-Synthelabo.

Description détaillée de l'invention

Un objectif de la présente invention consiste à proposer une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant une formulation choisie dans le groupe consistant en (a) de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et un support pharmaceutiquement acceptable ; (b) de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique et un support pharmaceutiquement acceptable ; et (c) de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique, et un support pharmaceutiquement acceptable.

Les formulations d'oxaliplatine nouvelles conformes à la présente invention présentent une stabilité au stockage substantiellement améliorée, comparativement aux formulations connues les plus proches.

Aucun document de l'art antérieur connu des Demandeurs ne décrit des formulations d'oxaliplatine telles que celles qui sont proposées maintenant.

Dans la mesure des connaissances des Demandeurs, les formulations pharmaceutiques d'oxaliplatine de la présente invention étaient auparavant inconnues et n'ont pas été suggérées dans l'art antérieur.

Un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique est, par exemple, un sel de métal alcalin d'acide lactique tel que, par exemple, le sel de sodium ou de potassium, notamment le lactate de sodium.

Dans une forme de réalisation préférée, la présente invention propose une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une



quantité stabilisante efficace d'acide lactique et un support pharmaceutiquement acceptable.

Dans une forme de réalisation plus appréciée, la présente invention propose une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et de l'eau comme véhicule.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique et un support pharmaceutiquement acceptable.

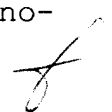
Dans un aspect apprécié, la présente invention concerne une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'un sel de métal alcalin d'acide lactique et un support pharmaceutiquement acceptable.

Dans un aspect plus apprécié, la présente invention concerne une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace de lactate de sodium et un support pharmaceutiquement acceptable.

Plus particulièrement, la présente invention concerne une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace de lactate de sodium et de l'eau comme véhicule.

Un aspect supplémentaire de la présente invention concerne une formulation de solution d'oxaliplatine stable comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un support pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne également une formulation de solution d'oxaliplatine stable répondant à la définition précitée, dans laquelle l'oxaliplatine est, en particulier, le cis-oxalato(trans-1,2-diamino-



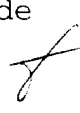
cyclohexane) platine(II), plus particulièrement le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) ayant une grande pureté optique, encore plus particulièrement le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) ayant un point de fusion compris dans l'intervalle de 198 °C à 292 °C ou le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) possédant une pureté optique égale ou supérieure à 99,94 % tel que, par exemple le cis-oxalato(trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platine(II) ayant un point de fusion compris dans l'intervalle de 198,3 °C à 199,7 °C.

Un procédé pour stabiliser une formulation d'oxaliplatine, qui comprend l'addition d'une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à un véhicule aqueux et ensuite la dissolution de l'oxaliplatine dans ledit véhicule, est également inclus dans le cadre de la présente invention.

Un véhicule pharmaceutiquement acceptable conformément à la présente invention peut être l'eau ou n'importe quelle solution contenant de l'eau et des solvants supplémentaires qui sont solubles/miscibles à l'eau, tels que, par exemple, l'éthanol, le glycérol, le propylèneglycol et des polyoxyéthylèneglycols, et des excipients supplémentaires qui confèrent une isotonicité à la formulation, tels que, par exemple, le dextrose ou le sérum physiologique. De préférence, le véhicule est l'eau.

La quantité d'oxaliplatine présente dans une formulation conforme à la présente invention peut être comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 10 mg/ml, de préférence de 2 mg/ml à 5 mg/ml.

La quantité stabilisante de l'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables peut être une concentration molaire comprise dans l'intervalle de $5 \cdot 10^{-7}$ M à 1 M, de préférence dans l'intervalle de $5 \cdot 10^{-5}$ M à $5 \cdot 10^{-3}$ M.



Le pH des formulations de solutions d'oxaliplatine peut être compris dans la plage d'environ 3 à environ 9, de préférence de 3 à 7.

Une formulation conforme à la présente invention peut être préparée par un procédé comprenant les étapes consistant à préparer un véhicule aqueux avec la quantité appropriée d'acide lactique et/ou de son sel pharmaceutiquement acceptable, puis à dissoudre l'oxaliplatine dans ledit véhicule.

De préférence, la solution de la présente invention est fournie dans un récipient clos hermétiquement.

Un objectif supplémentaire de la présente invention comprend l'utilisation d'une formulation conforme à la présente invention pour le traitement d'un cancer.

Une méthode de traitement d'un cancer qui comprend l'administration d'une formulation conforme à la présente invention à un patient nécessitant un tel traitement est également incluse dans le cadre de la présente invention.

Le terme « traiter », de la manière utilisée dans le présent mémoire, sauf indication contraire, désigne l'inversion, le soulagement, l'inhibition de l'évolution ou la prévention du trouble ou de l'affection auquel ce terme s'applique, ou d'un ou plusieurs symptômes de ce trouble ou de cette affection. Le terme « traitement », de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne l'acte consistant à traiter, le terme « traiter » répondant à la définition immédiatement ci-dessus.

Dans les méthodes précitées, la posologie efficace d'oxaliplatine à administrer à un patient est comprise dans l'intervalle d'environ 10 mg/m² à environ 250 mg/m², plus avantageusement d'environ 30 mg/m² à environ 180 mg/m² et est de préférence égale à environ 85 mg/m². Cependant, il est entendu que la posologie thérapeutique administrée est déterminée par le médecin à la lumière des circonstances régnantes, comprenant la



gravité de l'état à traiter et la voie choisie d'administration. En conséquence, les plages de posologies précitées ne sont pas destinées à limiter d'une quelconque manière le cadre de la présente invention.

Un aspect de la présente invention consiste également en la possibilité de combiner une formulation décrite dans le présent mémoire avec d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des maladies et affections décrites ci-dessus. Par exemple, une formulation conforme à la présente invention peut être combinée avec des agents alkylants tels que le fluoro-uracile (5-FU) seul ou en association supplémentaire avec de la leukovorine ; ou d'autres agents alkylants tels que, à titre non limitatif, d'autres analogues de pyrimidine tels que le UFT, la capécitabine, la gemcitabine et la cytarabine ; les alkylsulfonates, par exemple le busulfan (utilisé dans le traitement de la leucémie granulocytaire chronique), l'improsulfan et le piposulfan ; des aziridines, par exemple la benzodépa, la carboquone, la méturédépa et l'urédépa ; des éthylène-imines et des méthylmélamines, par exemple, l'altrétamine, la triéthylènemélatamine, le triéthylèneposphoramide, le triéthylènethiophosphoramide et la triméthylolmélatamine ; et les moutardes à l'azote, par exemple, le chlorambucil (utilisé dans le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique, de la macroglobulinémie primaire et du lymphome non hodgkinien), le cyclophosphamide (utilisé dans le traitement de la maladie de Hodgkin, du myélome multiple, d'un neuroblastome, du cancer du sein, du cancer des ovaires, du cancer du poumon, de la tumeur de Wilm et d'un rhabdomyosarcome), l'estramustine, l'ifosfamide, la novembrichine, la prednimustine et la moutarde à l'uracile (utilisée dans le traitement de la thrombocytose primaire, du lymphome non hodgkinien, de la maladie de Hodgkin et du cancer des ovaires) ; et des triazines, par exemple la décarbazine (utilisée dans le traitement d'un sarcome d'un tissu mou). De manière



similaire, il est possible d'escompter que la formulation de la présente invention ait un effet bénéfique en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques du type antimétabolique tels que, à titre non limitatif, des analogues d'acide folique, par exemple le méthotrexate (utilisé dans le traitement de la leucémie lymphocytaire aiguë, d'un choriocarcinome, du mycosis fongoïde, du cancer du sein, du cancer de la tête et du cou et d'un sarcome ostéogène) et de la ptérotérine ; et les analogues de purines tels que le mercaptopurine et la thioguanine qui sont utiles dans le traitement de la leucémie granulocytaire aiguë, de la leucémie lymphocytaire aiguë et la leucémie granulocytaire chronique. Il est possible également d'escompter que la formulation conforme à la présente invention se révèle être efficace en association avec des agents chimiothérapeutiques à base de produits naturels, tels que, à titre non limitatif, les alcaloïdes extraits du genre Vinca, par exemple la vinblastine (utilisée dans le traitement du cancer du sein et du cancer des testicules), la vincristine et la vindésine ; les épipodophyllotoxines, par exemple l'étoposide et le téniposide, qui sont tous deux utiles dans le traitement du cancer des testicules et du sarcome de Kaposi ; les agents chimiothérapeutiques antibiotiques, par exemple la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine et la mitomycine (utilisées pour les cancers de l'estomac, du col, du côlon, du sein, de la vessie et du pancréas), la dactinomycine, le témozolomide, la plicamycine, la bléomycine (utilisés dans le traitement de cancer de la peau, de l'œsophage et du tractus génito-urinaire) ; la némorubicine et les agents chimiothérapeutiques enzymatiques tels que la L-asparaginase. Outre ce qui précède, il est possible d'escompter que la formulation de la présente invention ait un effet bénéfique lors de son utilisation en association avec d'autres complexes de coordination du platine, par exemple, le cisplatine et le carboplatine ;



des urées substituées telles que l'hydroxyurée ; des dérivés de méthylhydrazine, par exemple la procarbazine ; des supprimeurs corticosurrénaux, par exemple le mitotane et l'aminoglutéthimide ; et des hormones et antagonistes d'hormones tels que les adrénocorticostéroïdes (par exemple la prednisone), les hormones progestatives (par exemple le caproate d'hydroxyprogestérone), les œstrogènes (par exemple le diéthylstilbestérol) ; des anti-œstrogènes tels que le tamoxifène ; des androgènes, par exemple le propionate de testostérone et des inhibiteurs d'aromatase (tels que, par exemple, le formestane, le fadrozole, le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane).

Une formulation conforme à la présente invention peut également être active en association avec un inhibiteur de topoisomérase I tel que, par exemple, l'irinotécan (CP-11), le topotécan, le rubitécan et le lurtotécan.

Les exemples suivants illustrent, mais à titre non limitatif d'une quelconque manière, la présente invention. Toutes les références citées dans le présent mémoire sont citées dans leur intégralité.

EXEMPLES

Exemple 1

Préparation de solutions d'oxaliplatine

Des solutions ont été préparées par le mode opératoire suivant :

préparer le véhicule aqueux en pesant une quantité appropriée de l'acide organique ou d'un de ses sels apparentés afin d'atteindre la molarité établie ; ajouter de l'eau pour préparations injectables afin de compléter au volume final.

Peser l'oxaliplatine dans un récipient convenable et ajouter le volume approprié d'un véhicule aqueux afin d'atteindre, à titre d'exemple, une concentration de 2 mg/ml comme concentration finale.

La dissolution du composé actif dans le véhicule aqueux se produit aisément par une simple agitation magnétique ou un simple traitement par ultrasons.

Les formulations suivantes, de la manière indiquée sur le tableau 1, ont été préparées.

TABLEAU 1

	Ingrédient(s) non actif(s)	Concentration d'oxaliplatine	pH
Formulation 1	Eau pour préparations injectables	2 mg/ml	6,7
Formulation 2	Oxalate de sodium 0,0005 M	2 mg/ml	7,1
Formulation 3	Acide lactique 0,0004 M	2 mg/ml	3,7
Formulation 4	Acétate 0,1 M	2 mg/ml	4,8
Formulation 5	Citrate 0,1 M	2 mg/ml	5,1

La formulation 1 est un exemple représentatif des formulations décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 716 988 au nom de Debiopharm.

La formulation 2 est un exemple représentatif des formulations décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 306 902 au nom de Sanofi-Synthelabo.

La formulation 3 est un exemple représentatif d'une formulation conforme à la présente invention.

La formulation 4 et la formulation 5 sont des formulations de référence décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 306 902 au nom de Sanofi-Synthelabo.

Exemple 2

Etude de stabilité

Les formulations précitées de l'exemple 1 ont été étudiées par une étude de stabilité accélérée et l'analyse chimique d'un composé actif a été testée par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) après 1 et 3 mois de stockage à 40 °C et à une humidité relative de 75 %.

Les résultats, exprimés en pourcentage de la quantité pondérée du composé actif, sont résumés sur le tableau 2.

TABLEAU 2

	1 mois	3 mois
Formulation 1	97,1	61,9
Formulation 2	97,5	95,4
Formulation 3	100,0	99,5
Formulation 4	100,5	69,2
Formulation 5	28,5	Non déterminé

Les résultats rassemblés sur le tableau ci-dessus démontrent nettement que :

- une simple solution aqueuse d'oxaliplatine n'est pas stable après 3 mois de stockage dans les conditions d'essais ;
- la formulation renfermant de l'acide lactide a présenté une capacité de stabilisation du composé actif qui est plus efficace que tous les autres mono- et di-acides organiques testés.

Exemple 3

Etude de stabilité

Une deuxième étude de stabilité chimique a été effectuée sur les formulations suivantes mentionnées dans le présent mémoire sur le tableau 3 et préparées par le mode opératoire illustré dans l'exemple 1.

Le but de cette deuxième étude consiste à évaluer l'effet stabilisant de différentes concentrations d'acide lactique et de lactate de sodium et de différents pH sur le composé actif.

TABLEAU 3

	Ingrédient(s) non actif(s)	Concentration d'oxaliplatine	pH
Formulation 6	Acide lactique 0,005 M	2 mg/ml	3,1
Formulation 7	Acide lactique 0,0005 M	2 mg/ml	3,8
Formulation 8	Acide lactique 0,0001 M	2 mg/ml	4,7
Formulation 9	Acide lactique 0,00005 M	2 mg/ml	5,1
Formulation 10	Lactate de sodium 0,005 M	2 mg/ml	6,3

Les résultats obtenus sont résumés sur le tableau 4 suivant et montrent comment des quantités même faibles d'acide lactique et de lactate de sodium ont une capacité stabilisante sur une solution aqueuse d'oxaliplatine.

TABLEAU 4

	1 mois	3 mois
Formulation 6	99,5	99,0
Formulation 7	101,4	99,5
Formulation 8	99,5	99,5
Formulation 9	103,0	106,0
Formulation 10	98,0	100,5



REVENDEICATIONS

1. Formulation de solution d'oxaliplatine stable, comprenant une formulation choisie dans le groupe consistant en :

(a) de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et un véhicule pharmaceutiquement acceptable ;

(b) de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique et un véhicule pharmaceutiquement acceptable ; et

(c) de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

2. Formulation de solution d'oxaliplatine stable, comprenant de l'oxaliplatine, une quantité stabilisante efficace d'acide lactique et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

3. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable d'acide lactique est un sel de métal alcalin.

4. Formulation suivant la revendication 3, dans laquelle le sel de métal alcalin d'acide lactique est le lactate de sodium.

5. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle le véhicule est l'eau.

6. Formulation suivant la revendication 2, dans laquelle le véhicule est l'eau.

7. Formulation suivant la revendication 3, dans laquelle le véhicule est l'eau.

8. Formulation suivant la revendication 4, dans laquelle le véhicule est l'eau.

9. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle la quantité stabilisante efficace d'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement



acceptables est comprise dans l'intervalle, en concentration molaire, de $5 \cdot 10^{-7}$ M à 1 M.

10. Formulation suivant la revendication 9, dans laquelle la quantité stabilisante efficace d'acide lactique et/ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans l'intervalle, en concentration molaire, de $5 \cdot 10^{-5}$ M à $5 \cdot 10^{-3}$ M.

11. Formulation suivant la revendication 2, dans laquelle la quantité stabilisante efficace d'acide lactique est comprise dans l'intervalle, en concentration molaire, de $5 \cdot 10^{-7}$ M à 1 M.

12. Formulation suivant la revendication 11, dans laquelle la quantité stabilisante efficace d'acide lactique est comprise dans l'intervalle, en concentration molaire, de $5 \cdot 10^{-5}$ M à $5 \cdot 10^{-3}$ M.

13. Formulation suivant la revendication 12, dans laquelle la quantité stabilisante efficace d'acide lactique est égale à $4 \cdot 10^{-4}$ M.

14. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle le pH de la solution est compris dans la plage de 3 à 9.

15. Formulation suivant la revendication 14, dans laquelle le pH de la solution est compris dans la plage de 3 à 7.

16. Formulation suivant la revendication 2, dans laquelle le pH de la solution est compris dans la plage de 3 à 9.

17. Formulation suivant la revendication 16, dans laquelle le pH de la solution est compris dans la plage de 3 à 7.

18. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle la quantité d'oxaliplatine est comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 10 mg/ml.

19. Formulation suivant la revendication 18, dans laquelle la quantité d'oxaliplatine est comprise dans l'intervalle de 2 mg/ml à 5 mg/ml.



20. Formulation suivant la revendication 2, dans laquelle la quantité d'oxaliplatine est comprise dans l'intervalle de 0,1 mg/ml à 10 mg/ml.

21. Formulation suivant la revendication 20, dans laquelle la quantité d'oxaliplatine est comprise dans l'intervalle de 2 mg/ml à 5 mg/ml.

22. Formulation suivant la revendication 1, destinée à être utilisée dans le traitement d'un cancer.

23. Méthode pour le traitement d'un cancer, qui comprend l'administration d'une formulation suivant la revendication 1 à un patient nécessitant un tel traitement.

24. Procédé pour stabiliser une formulation d'oxaliplatine, qui comprend l'addition d'une quantité stabilisante efficace d'acide lactique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou bien de ces deux agents à un véhicule aqueux, puis la dissolution de l'oxaliplatine dans ledit véhicule.

25. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle l'oxaliplatine est le cis-oxalato(trans-l-1,2-diaminocyclohexane) platine(II).

26. Formulation suivant la revendication 1, dans laquelle l'oxaliplatine est le cis-oxalato(trans-l-1,2-diaminocyclohexane)platine(II) de grande pureté optique.

27. Formulation suivant la revendication 26, dans laquelle le point de fusion du cis-oxalato(trans-l-1,2-diaminocyclohexane)platine(II) est compris dans l'intervalle de 198 °C à 292 °C.

28. Formulation suivant la revendication 26, dans laquelle le cis-oxalato(trans-l-1,2-diaminocyclohexane)platine(II) possède une pureté optique égale ou supérieure à 99,94 %.

29. Formulation suivant la revendication 28, dans laquelle le point de fusion du cis-oxalato(trans-l-1,2-diaminocyclohexane)platine(II) est compris dans l'intervalle de 198,3 °C à 199,7 °C.

30. Utilisation d'une formulation de solution
5 d'oxaliplatine stable suivant la revendication 1 pour la
fabrication d'un médicament destiné au traitement du
cancer.

