

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4430229号
(P4430229)

(45) 発行日 平成22年3月10日(2010. 3. 10)

(24) 登録日 平成21年12月25日(2009. 12. 25)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/282	(2006. 01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 9/08	(2006. 01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/12	(2006. 01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 17 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2000-533150 (P2000-533150)	(73) 特許権者	399050909
(86) (22) 出願日	平成11年2月25日 (1999. 2. 25)		サノフィー-アベンティス
(65) 公表番号	特表2002-504524 (P2002-504524A)		フランス75013パリ、アヴニュー・ドゥ ・フランス 174番
(43) 公表日	平成14年2月12日 (2002. 2. 12)	(74) 代理人	100077517
(86) 国際出願番号	PCT/GB1999/000572		弁理士 石田 敬
(87) 国際公開番号	W01999/043355	(74) 代理人	100092624
(87) 国際公開日	平成11年9月2日 (1999. 9. 2)		弁理士 鶴田 準一
審査請求日	平成18年2月24日 (2006. 2. 24)	(74) 代理人	100105706
(31) 優先権主張番号	9804013.2		弁理士 竹内 浩二
(32) 優先日	平成10年2月25日 (1998. 2. 25)	(74) 代理人	100082898
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 西山 雅也
		(74) 代理人	100081330
			弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキサリプラチン溶液組成物ならびにその製造方法及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オキサリプラチン、有効安定化量の緩衝剤および製薬上許容可能な担体を包含する安定オキサリプラチン溶液組成物であって、製薬上許容可能な担体が水であり、緩衝剤がシュウ酸またはそのアルカリ金属塩であり、

緩衝剤の量が、以下の：

(a) $5 \times 10^{-5} \text{ M} \sim 1 \times 10^{-2} \text{ M}$ 、(b) $5 \times 10^{-5} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、(c) $5 \times 10^{-5} \text{ M} \sim 2 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、(d) $1 \times 10^{-4} \text{ M} \sim 2 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、または(e) $1 \times 10^{-4} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-4} \text{ M}$

の範囲のモル濃度である、組成物。

【請求項 2】

緩衝剤がシュウ酸またはシュウ酸ナトリウムである請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

緩衝剤がシュウ酸である請求項 2 の組成物。

【請求項 4】

緩衝剤の量が $1 \times 10^{-4} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-4} \text{ M}$ の範囲のモル濃度である請求項 1 の組成物。

【請求項 5】

緩衝剤の量が $4 \times 10^{-4} \text{ M}$ のモル濃度である請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

オキサリプラチンの量が 1 ~ 5 mg/mL である請求項 1 ~ 5 のいずれかの組成物。

【請求項 7】

オキサリプラチンの量が 2 ~ 5 mg/mL である請求項 1 ~ 5 のいずれかの組成物。

【請求項 8】

オキサリプラチンの量が 5 mg/mL であり、そして緩衝剤の量が $2 \times 10^{-4} \text{M}$ のモル濃度である請求項 3 の組成物。

【請求項 9】

オキサリプラチンの量が 5 mg/mL であり、そして緩衝剤の量が $4 \times 10^{-4} \text{M}$ のモル濃度である請求項 3 の組成物。

10

【請求項 10】

オキサリプラチンの溶液の安定化方法であって、有効安定化量の緩衝剤を前記溶液に付加することを包含し、前記溶液が水性溶液であり、緩衝剤がシュウ酸またはそのアルカリ金属塩である方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれかの組成物の製造方法であって、製薬上許容可能な担体、緩衝剤およびオキサリプラチンを混合することを包含する方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 9 のいずれかの組成物の製造方法であって、以下の：

(a) 製薬上許容可能な担体および緩衝剤を混合し、

(b) オキサリプラチンを前記混合物中に溶解し、

(c) 工程 (b) からの混合物を冷却して、製薬上許容可能な担体を補って最終容積を満たし、

(d) 工程 (c) からの溶液を濾過し、そして

(e) 工程 (d) からの生成物を任意に滅菌する

工程を含む方法。

20

【請求項 13】

前記方法が不活性大気中で実行される請求項 12 の方法。

【請求項 14】

工程 (d) から生じる生成物が熱に曝露されることにより滅菌される請求項 12 の方法

30

【請求項 15】

密封容器中に請求項 1 ~ 9 のいずれかの組成物を包含する包装製剤製品。

【請求項 16】

容器がアンプル、バイアル、注入袋または注射器である請求項 15 の包装製剤製品。

【請求項 17】

容器が目盛付注射器である請求項 16 の包装製剤製品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、製薬上安定なオキサリプラチン溶液組成物、癌腫の治療におけるその使用方法、このような組成物の製造方法、およびオキサリプラチンの溶液の安定化方法に関する。

40

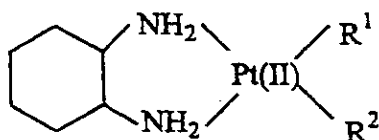
【0002】

Kidani等（米国特許第4,169,846号、1979年10月2日発行）は、

一般式：

【0003】

【化1】



【 0 0 0 4 】

(式中、1, 2 - ジアミノシクロヘキサン)の立体異性がシス、トランス - d またはトランス - l であり、そして R¹ および R² がハロゲン原子を表すか、あるいは R¹ および R² が、一緒になった場合には、次式：

【 0 0 0 5 】

【 化 2 】



【 0 0 0 6 】

(式中、R³ は >CH₂ 基、>CHCH₃ または >CHCH₂CH₃ 基を表す)により表される基を形成し得る)

で表される 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン)の異性体 (シス -、トランス - d およびトランス - l 異性体) のシスプラチナ (II) 錯体を開示する。シス - オキサト (トランス - 1 - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン) プラチナ (II) は、実施例 4 (i) として特に開示される。化合物は、抗腫瘍活性を有すると記述されている。

【 0 0 0 7 】

Okamoto 等 (米国特許第 5,290,961 号、1994 年 3 月 1 日発行) は、種々のプラチナ化合物、例えばシス - オキサト (トランス - 1 - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン) プラチナ (II) の製造方法を開示する。同様の開示は、EP617043 (1994 年 9 月 28 日公開) に見出される。

Tozawa 等 (米国特許第 5,298,642 号、1994 年 3 月 29 日発行) は、キラル高速液体クロマトグラフィーの使用により、光学的に活性なプラチナ化合物を光学的に分割するための方法を開示する。シス - オキサト (トランス - d およびトランス - l - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン) プラチナ (II) の分割が特に開示される。Nakanishi 等 (米国特許第 5,338,874 号、1994 年 8 月 16 日発行) は、光学的に純粋なシス - オキサト (トランス - l - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン) プラチナ (II) およびその製造方法を開示する。同様の開示は、EP567438 (1993 年 10 月 27 日公開) に見出される。

【 0 0 0 8 】

Okamoto 等 (米国特許第 5,420,319 号、1995 年 5 月 30 日発行) は、高光学的純度を有するシス - オキサト (トランス - l - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン) プラチナ (II)、およびその製造方法を開示する。同様の開示は、EP625523 (1994 年 11 月 23 日公開) に見出される。

Masao 等 (EP715854、1996年6月12日公開)は、「1-OHP」と略して書かれるシス-オキサラト(1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン)プラチナ(II)を1つ又はそれ以上の既存の制癌性物質および1つ又はそれ以上の適合性薬剤および1-OHPを包含する制癌性物質とともに適合的に投与方法を開示する。

【0009】

Kaplan等(カナダ国特許出願第2,128,641号、1995年2月12日公開)は、安定化量の1, 1-シクロブタンジカルボン酸またはその塩および製薬上許容可能な担体を含むマロナトプラチナ(II)抗癌剤、例えばカルボプラチンの安定溶液であって、pHが約4~約8である溶液を開示する。

Ibrahim 等(WO94/12193、1994年6月9日公開)は、シスプラチンとオキサリプラチンとともに投与するための組成物であって、約2:1~1:2の重量比のシスプラチンとオキサリプラチン、および製薬上許容可能な塩化物イオン無含有酸性緩衝液をバラストとして用いられる中性物質とともに含有する凍結乾燥組成物である組成物を開示する。

【0010】

Tsurutani 等(EP486998、1992年5月27日公開)は、脱アセチル化キチンと結合したプラチナ含有抗癌剤を包含する徐放性組成物を開示する。同様の開示は、米国特許第5,204,107号(1993年4月20日発行)に見出される。

Ibrahim 等(豪州国特許出願第29896/95号、1996年3月7日公開)(WO96/04904、1996年2月22日公開の特許族成員)は、1~5mg/mLの範囲の濃度のオキサリプラチン水溶液から成る非経口投与のためのオキサリプラチンの製薬上安定な製剤であって、4.5~6の範囲のpHを有する製剤を開示する。同様の開示は、米国特許第5,716,988号(1998年2月10日発行)に見出される。

【0011】

Johnson (米国特許第5,633,016号、1997年5月27日発行)は、カンプトテシン類似体類およびプラチナ配位化合物ならびに製薬上許容可能な担体または稀釈剤を包含する製剤組成物を開示する。同様の開示は、WO93/09782(1993年5月27日発行)に見出される。

Bach等(EP393575、1990年10月24日公開)は、新生物性疾患の治療のための治療的有効量の細胞保護コポリマーと1つ又はそれ以上の直接作用性抗新生物剤の併用療法を開示する。

【0012】

Nakanishi 等(EP801070、1997年10月15日公開)は、シス-オキサラト(トランス-1-1, 2-シクロヘキサンジアミン)Pt(II)を含む種々のプラチナ錯体の製造方法を開示する。

オキサリプラチンは、注入用の水または5%グルコース溶液を用いて患者への投与の直前に再構築され、その後5%グルコース溶液で稀釈される凍結乾燥粉末として、前臨床および臨床試験の両方に一般に利用可能である。しかしながら、このような凍結乾燥物質は、いくつかの欠点を有する。中でも第一に、凍結乾燥工程は相対的に複雑になり、実施するのに経費が掛かる。さらに、凍結乾燥物質の使用は、生成物を使用時に再構築する必要があり、このことが、再構築のための適切な溶液を選択する際にそこにエラーが生じる機会を提供する。例えば、凍結乾燥オキサリプラチン生成物の再構築に際しての凍結乾燥物質の再構築用の、または液体製剤の稀釈用の非常に一般的な溶液である0.9%NaCl溶液の誤使用は、迅速反応が起こる点で活性成分に有害であり、オキサリプラチンの損失だけでなく、生成種の沈澱を生じ得る。凍結乾燥物質のその他の欠点を以下に示す：

(a)凍結乾燥物質の再構築は、再構築を必要としない滅菌物質より微生物汚染の危険性が増大する。

【0013】

(b)濾過または加熱(最終)滅菌により滅菌された溶液物質に比して、凍結乾燥物質には、より大きい滅菌性失敗の危険性が伴う。そして、

(c)凍結乾燥物質は、再構築時に不完全に溶解し、注射用物質として望ましくない粒子を生じる可能性がある。

10

20

30

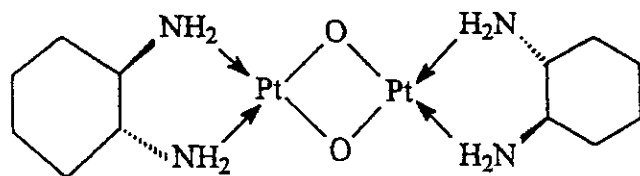
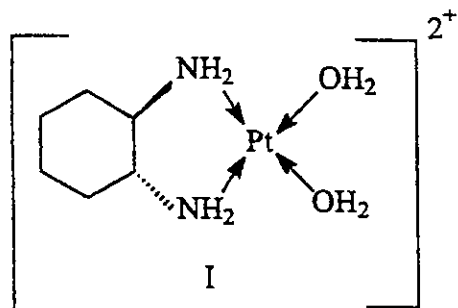
40

50

水性溶液中では、オキサリプラチンは、時間を追って、分解して、種々の量のジアクオ DACH プラチン (式 I)、ジアクオ DACH プラチン二量体 (式 II) およびプラチナ (IV) 種 (式 III) :

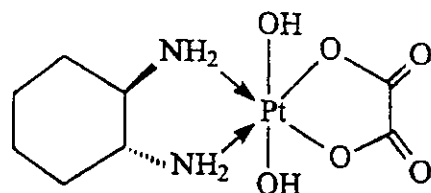
【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



【 0 0 1 6 】

を不純物として生成し得る、ということが示されている。任意の製剤組成物中に存在する不純物のレベルは、多くの場合に、組成物の毒物学的プロフィールに影響し得るので、上記の不純物を全く生成しないか、あるいはこれまでに知られているより有意に少ない量でこのような不純物を生成するオキサリプラチンのより安定な溶液組成物を開発することが望ましい。

40

【 0 0 1 7 】

したがって、前記の欠点を克服し、そして長期間の、即ち 2 年以上の保存期間中、製薬上安定である、すぐに使える (RTU) 形態のオキサリプラチンの溶液組成物が必要とされている。したがって、すぐに使える形態の製薬上安定なオキサリプラチン溶液組成物を提供することによりこれらの欠点を克服することが、本発明の目的である。

【 0 0 1 8 】

より具体的には、本発明は、オキサリプラチン、有効安定化量の緩衝剤および製薬上許容

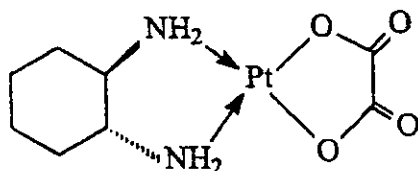
50

可能な担体を包含する安定オキサリプラチン溶液組成物に関する。

シス - オキサラト (トランス - 1 - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン) プラチナ (II) ([S P - 4 - 2] - (1 R, 2 R) - (シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン - $k^2 N, N'$ (オキサラト (2 -) - $k^2 O^1, O^2$) プラチナ (II)、 (1, 2 - シクロヘキサンジアミン - N, N') [エタンジオエート (2 -) - O, O'] - [S P - 4 - 2 - (1 R - トランス)] - プラチナ、シス - [オキサラト (1 R, 2 R - シクロヘキサンジアミン) プラチナ (II)]、 [(1 R, 2 R) - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン - N, N'] [オキサラト (2 -) - O, O'] プラチナ、 [S P - 4 - 2 - (1 R - トランス)] - (1, 2 - シクロヘキサンジアミン - N, N') [エタンジオエート (2 -) - O, O'] プラチナ、 1 - OHP およびシス - オキサラト (トランス - 1 - 1, 2 - ジアミノシクロ - ヘキサン (プラチナ (II)) とも呼ばれる) として化学的に知られており、以下の：

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】



【 0 0 2 0 】

で示される化学構造を有するオキサリプラチンは、種々の種類の罹患しやすい癌および腫瘍、例えば結腸癌、卵巣癌、類表皮癌、胚細胞 (例えば、精巣、縦隔、松果体) の癌、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、乳癌、上気道および消化管の癌、悪性黒色腫、悪性肝癌、尿路上皮癌、前立腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、胆嚢癌、肛門癌、直腸癌、膀胱癌、小腸癌、胃癌、白血病および種々のその他の種類の固形腫瘍の治療に有用な細胞増殖抑制性抗新生物剤である。

【 0 0 2 1 】

オキサリプラチンの調製、物理的特性および有益な薬理学的特性は、例えば米国特許第4,169,846号、第5,290,961号、第5,298,642号、第5,338,874号、第5,420,319号および第5,716,988号、欧州特許出願第715854号ならびに豪州国特許出願第29896/95号 (これらの記載内容は、参照により本明細書中に含まれる) に記載されている。

【 0 0 2 2 】

オキサリプラチンは、約 1 ~ 約 7 mg/mL、好ましくは約 1 ~ 約 5 mg/mL、さらに好ましくは約 2 ~ 約 5 mg/mL、特に約 5 mg/mL の量で本発明の組成物中に存在するのが便利である。

緩衝剤という用語は、本明細書中で用いる場合、オキサリプラチン溶液を安定化し、それにより望ましくない不純物、例えばジアクオDACHプラチンおよびジアクオDACHプラチン二量体の生成を防止するかまたは遅延させ得るあらゆる酸性または塩基性剤を意味する。したがって、この用語は、シュウ酸またはシュウ酸のアルカリ金属塩 (例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等) 等のような作用物質、あるいはそれらの混合物が挙げられる。緩衝剤は、好ましくは、シュウ酸またはシュウ酸ナトリウムであり、最も好ましくはシュウ酸である。

【 0 0 2 3 】

緩衝剤は、有効安定化量で本発明の組成物中に存在する。緩衝剤は、約 $5 \times 10^{-5} M$ ~ 約 $1 \times 10^{-2} M$ の範囲のモル濃度で、好ましくは約 $5 \times 10^{-5} M$ ~ $5 \times 10^{-3} M$ の範囲のモル濃度で、さらに

好ましくは約 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ ~ 約 $2 \times 10^{-3} \text{M}$ の範囲のモル濃度で、最も好ましくは約 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ ~ 約 $2 \times 10^{-3} \text{M}$ の範囲のモル濃度で、特に約 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ ~ 約 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ の範囲のモル濃度で、特に約 $2 \times 10^{-4} \text{M}$ ~ 約 $4 \times 10^{-4} \text{M}$ の範囲のモル濃度で存在するのが便利である。

【 0 0 2 4 】

製薬上許容可能な担体という用語は、本明細書中で用いる場合、本発明のオキサリプラチン溶液組成物の調製に用いられ得る種々の溶媒を指す。概して、担体は、水、1種又はそれ以上のその他の適切な溶媒、あるいは水と1種又はそれ以上のその他の適切な溶媒の混合物である。好ましくは、担体は、水あるいは水と1種又はそれ以上の適切な溶媒の混合物であり、さらに好ましくは、担体は水である。用いられる水は、好ましくは純水、即ち注射用滅菌水である。本発明に利用され得るその他の適切な担体（溶媒）の代表例としては、ポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール等、およびそれらの混合物；エタノール、1-ビニル-2-ピロリドンポリマー（ポビドン）ならびに製薬上許容可能なラクトース、デキストロース（グルコース）、スクロース、マンノース、マンニトール、シクロデキストリン等またはそれらの混合物の糖溶液が挙げられる。

【 0 0 2 5 】

本発明のオキサリプラチン溶液のpHは一般的に、約2 ~ 約6の範囲、好ましくは約2 ~ 約5の範囲、さらに好ましくは約3 ~ 4.5の範囲である。

特に興味深いオキサリプラチン溶液組成物としては、添付の実施例に記載されているものが挙げられ、添付の実施例で明示されているような組成物は、実質的に本発明のさらなる特徴として提示される。

【 0 0 2 6 】

前記のように、オキサリプラチンは、罹患しやすい種々の型の癌および腫瘍の治療に有用な細胞増殖抑制性抗新生物剤である。したがって、本発明は、哺乳類における癌または固形腫瘍の治療方法であって、前記の哺乳類に有効量の本発明のオキサリプラチン溶液組成物を投与することを包含する方法も提供する。

本発明はさらに、哺乳類における癌または固形腫瘍を治療するための薬剤の調製のための本発明のオキサリプラチン溶液組成物の使用に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明はさらに、オキサリプラチンの溶液を安定化するための方法であって、有効安定化量の緩衝剤を前記の溶液に付加することを包含する方法に関する。この方法の好ましい局面では、溶液は水性（水）溶液であり、緩衝剤はシュウ酸またはそのアルカリ金属塩である。

本発明は、本発明のオキサリプラチン溶液組成物の製造方法であって、製薬上許容可能な担体、緩衝剤およびオキサリプラチンを混合することを包含する方法にも関する。

【 0 0 2 8 】

本発明のオキサリプラチン溶液組成物の好ましい製造方法は、以下の：

(a) 製薬上許容可能な担体および緩衝剤を、好ましくは約40 で混合し、

(b) オキサリプラチンを前記混合物中に、好ましくは約40 で溶解し、

(c) 工程 (b) からの混合物を、好ましくは約室温に冷却して、製薬上許容可能な担体を補って最終容積を満たし、

(d) 工程 (c) からの溶液を濾過し、そして

(e) 工程 (d) からの生成物を任意に滅菌する

工程を含む。前記の方法は、不活性大気の下または非存在下で実行するのが便利であるが、しかし不活性大気中で、例えば窒素中で実行するのが好ましい、ということ留意すべきである。

【 0 0 2 9 】

本発明のオキサリプラチン溶液組成物の特に好ましい製造方法では、前記の工程 (d) からの生成物は、濾過または熱への曝露（最終滅菌）により、好ましくは熱への曝露により滅菌される。

本発明はさらに、密封容器中の本発明のオキサリプラチン溶液組成物を包含する包装薬剤製品に関する。密封容器は、好ましくは、アンプル、バイアル、注入袋（ポーチ）または注射器である。密封容器が注射器である場合、注射器は、好ましくは本発明のオキサリプラチン溶液組成物の測定（計量）投与を可能にする、特に注入袋中への直接的なこのような溶液組成物の測定（計量）投与を可能にする目盛付注射器である。

【0030】

前記の本発明のオキサリプラチン溶液組成物は、本明細書中でさらに詳細に後述するように、現在既知のオキサリプラチン組成物より優れたある利点を有することが判明している、ということも留意すべきである。

凍結乾燥粉末形態のオキサリプラチンとは異なって、本発明のすぐに使える組成物は、低コストで且つさほど複雑ではない製造方法により製造される。

【0031】

さらに、本発明の組成物は、付加的調製または取扱い、例えば投与前の再構築を必要としない。したがって、凍結乾燥物質を用いる場合に存在するような、再構築のための適切な溶媒の選択に際してエラーが生じる機会がない。

本発明の組成物は、オキサリプラチンの従来既知の水性組成物よりも製造工程中に安定であることが判明しており、このことは、オキサリプラチンの従来既知の水性組成物の場合よりも本発明の組成物中に生成される不純物、例えばジアクオDACHプラチンおよびジアクオDACHプラチン二量体が少ないことを意味する。

【0032】

本発明の組成物は、組成物の品質に悪影響を及ぼさずに、濾過または熱への曝露（最終滅菌）により滅菌され得る。

本発明の組成物のこれらのおよびその他の利点は、本明細書および特許請求の範囲のさらなる考察時により明らかになる。

本発明の組成物は一般に、当業界で周知の慣用的経路により、患者、例えば哺乳類に、例えばヒトに、しかしこれらに限定されずに投与される。例えば、本組成物は、患者に非経口的に（例えば、静脈内、腹腔内等）投与され得る。組成物は、好ましくは、非傾向的に、特に静脈内に投与される。静脈内に注入される場合、組成物は一般に、5日までの期間に亘って、好ましくは24時間の期間中、さらに好ましくは2～24時間の期間中投与される。

【0033】

本発明のオキサリプラチン溶液組成物は、その他の治療薬および/または予防薬および/またはそれらと医学的に非相溶性でない薬剤とともに投与され得る、ということも当業者には明らかである。

本発明の組成物中の活性構成成分、即ちオキサリプラチンのパーセンテージは、適切な投与量が得られるように変えられ得る。特定の患者への投与は、判定基準として以下のものを用いて、医者によって変動する：投与経路、治療継続期間、患者のサイズ、年齢および物理的条件、症状の重症度、活性構成成分の効力およびそれに対する患者の応答。したがって、有効用量の活性構成成分は、すべての判定基準の考察後、そして患者の利益に関する医者の最良の判断を用いて、医者により容易に確定され得る。概して、本発明の組成物の活性構成成分は、約 $10\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、さらに好ましくは約 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、最も好ましくは約 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $180\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で患者に投与され得る。オキサリプラチンのための好ましい投与レジメンとしては、1～5週間の間隔で1～5日の周期のオキサリプラチンの反復投与が挙げられる。

【0034】

以下の実施例で本発明をさらに説明するが、しかしながら本発明はそれらに限定されない。温度はすべて摂氏（ $^{\circ}\text{C}$ ）で表される。

表1Aおよび1Bに記載された実施例1～14の組成物は、以下の一般手法により調製した：

注射用温水（W.F.I.）（ 40°C ）を分取し、濾過室素を用いて約30分間、その中で発泡させ

る。

【 0 0 3 5 】

必要とされる適量のW.F.I.を、窒素中に保持しながら容器に移す。最終容積を満たすために残りのW.F.I.を別に取りのけておく。

適切な緩衝剤（固体形態の、または好ましくは適切なモル濃度の水性緩衝溶液の形態の）を適切な容器中で計量して、混合容器（残りのW.F.I.の一部を含入する濯ぎ容器）に移す。例えば、磁気攪拌機 / ホットプレート上で、約10分間、または必要な場合にはすべての固体が溶解されるまで、溶液の温度を40 に保持しながら混合する。

【 0 0 3 6 】

適切な容器中でオキサリプラチンを計量して、混合容器（残りのW.F.I.の一部を含入する濯ぎ容器）に移す。例えば、磁気攪拌機 / ホットプレート上で、すべての固体が溶解されるまで、溶液の温度を40 に保持しながら混合する。 10

溶液を室温に冷却させた後、残りのW.F.I.で最終容積を満たす。0.22 μ m フィルター（例えば、ミリポア G V 型47mm直径フィルター）を通して減圧下で溶液を濾過する。

【 0 0 3 7 】

充填ユニット、例えば滅菌0.2 μ m 使い捨て親水性充填ユニット（Minisart-NML, Sartorius）を用いて、適切に滅菌された密封容器（例えばバイアルまたはアンプル）中に窒素下で溶液を充填し、密封容器は充填前に窒素でパージされ、ヘッドスペースは密封前に窒素でパージされる。

例えば、SAL（PD270）オートクレーブを用いて、121 で15分間、溶液をオートクレーブ処理、即ち最終的に滅菌する。 20

【 0 0 3 8 】

前記の工程は、好ましくは不活性大気中で、例えば窒素中で実行されたが、しかし本発明の組成物はこのような不活性大気の下でも便利に調製され得る、ということに留意すべきである。

【 0 0 3 9 】

【表 1】

表 1 A

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
	0.00001 M シュウ酸 ナトリウム	0.00005 M シュウ酸 ナトリウム	0.0001 M シュウ酸 ナトリウム	0.0003 M シュウ酸 ナトリウム	0.0005 M シュウ酸 ナトリウム	0.001 M シュウ酸 ナトリウム	0.002 M シュウ酸 ナトリウム
オキサリプラチン	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g
注射用水	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL
シュウ酸 ナトリウム量	1.340 mg	6.700 mg	13.40 mg	40.20 mg	67.00 mg	134.00 mg	268.00 mg

【 0 0 4 0 】

注：実施例 1 ~ 7 の組成物のために用いられた密封容器は、20mL透明ガラスアンプルであった。

【 0 0 4 1 】

【 表 2 】

表 1 B

成分	実施例 8 0.00001 M シュウ酸	実施例 9 0.00005 M シュウ酸	実施例 10 0.0001 M シュウ酸	実施例 11 0.0003 M シュウ酸	実施例 12 0.0005 M シュウ酸	実施例 13 0.001 M シュウ酸	実施例 14 0.002 M シュウ酸
オキサリプラチン	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g	5.000 g
注射用水	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL
シュウ酸量*	1.260 mg	6.300 mg	12.60 mg	37.80 mg	63.00 mg	126.10 mg	252.10 mg

【 0 0 4 2 】

注：実施例 8 ~ 1 4 の組成物のために用いられた密封容器は、20mL透明ガラスアンプルであった。

* シュウ酸は二水和物として付加される；ここに示した重量は、付加されたシュウ酸二水和物の重量である。

表 1 C に記載した実施例 1 5 および 1 6 の組成物は、実施例 1 ~ 1 4 の組成物の調製に関して前記した方法と同様の方法で調製した。

【 0 0 4 3 】

【 表 3 】

表 1 C

成分	実施例15 0.0002 M シュウ酸	実施例16 0.0004 M シュウ酸
オキサリプラチン	7.500 g	7.500 g
注射用水	1500 mL	1500 mL
シュウ酸量*	37.82 mg	75.64 mg

【0044】

20

注：実施例15～16の組成物のために用いられた密封容器は、20mL透明ガラスアンプルであった。

*シュウ酸は二水和物として付加される；ここに示した重量は、付加されたシュウ酸二水和物の重量である。

表1Dに記載した実施例17の組成物は、実施例1～14の組成物の調製に関して前記した方法と同様の方法で調製したが、但し、(a)窒素の非存在下で(即ち酸素の存在下で)密封容器中に溶液を充填し、(b)充填前に密封容器を窒素でパージせず、(c)容器を密封する前に窒素でヘッドスペースをパージせず、そして(d)密封容器はアンプルよりむしろバイアルであった。

【0045】

30

【表4】

表 1 D

成分	実施例17 0.0002 M シュウ酸
オキサリプラチン	10.000 g
注射用水	2000 mL
シュウ酸量*	50.43 mg

【0046】

注：実施例17の溶液組成物1000mLを、5mL透明ガラスバイアル中に充填し(4mL溶液/バイアル)、これをWest Flurotec ストッパーで密封し(以後、実施例17(a)と呼ぶ

50

)、実施例 17 の残りの1000mL溶液組成物を5mL 透明ガラスバイアル中に充填し(4mL 溶液/バイアル)、これをHelvoet Omniflexストッパーで密封した(以後、実施例 17 (b)と呼ぶ)。

【0047】

シュウ酸は二水和物として付加される;ここに示した重量は、付加されたシュウ酸二水和物の重量である。

0.0005M シュウ酸ナトリウム緩衝液の調製

2000mLより多い注射用水(W.F.I.)を分取し、濾過室素を約30分間、水中で発泡させる。

【0048】

1800mLのW.F.I.を2000mLスコットボトル中に移し、N₂霧中に保持する。最終容積を満たすために残り(200mL)を別に取りのけておく。 10

シュウ酸ナトリウム(134.00mg)を計量ポート中で計量して、スコットボトル中に移す(約50mLのW.F.I.で濯ぐ)。

混合物を、磁気攪拌機/ホットプレート上で、すべての固体が溶解されるまで、攪拌する。

【0049】

溶液2000mL容積フラスコに移して、W.F.I.で最終容積を2000 mLとした後、室素でフラスコのヘッドスペースをパージし、その後密栓する。

表1A、1B、1Cおよび1Dに記載したその他の種々のシュウ酸ナトリウムおよびシュウ酸緩衝溶液を、0.0005M シュウ酸ナトリウム緩衝液の調製に関して前記した方法と同様の手法後に調製した。 20

【0050】

実施例 18

比較のために、例えば豪州国特許出願第29896/95号(1996年3月7日公開)に記載されているような水性オキサリプラチン組成物を、以下のように調製した:

1000mLより多い注射用水(W.F.I.)を分取し、濾過室素を約30分間、溶液中で発泡させる。磁気攪拌機/ホットプレート上で攪拌し、W.F.I.を40 に加熱する。

【0051】

800mLのW.F.I.を1000mLスコットボトル中に移し、N₂霧中に保持する。最終容積を満たすためにW.F.I.の残り(200mL)を別に取りのけておく。 30

オキサリプラチン(5.000g)を小ガラスビーカー(25mL)中で計量して、スコットボトル中に移し、約50mLの温W.F.I.でビーカーを濯ぐ。

混合物を、磁気攪拌機/ホットプレート上で、すべての固体が溶解されるまで、温度を40 に保持しながら攪拌する。

【0052】

溶液を室温に冷却させた後、それを1000mL容積フラスコに移して、冷(約20)W.F.I.で最終容積を1000 mLとする。

真空管路を用いて、ミリポアGV型直径47mm、0.22 μm フィルターを通して、溶液を1000 mLフラスコ中に濾過する。

次に溶液を、滅菌1.2 μm 使い捨て親水性充填ユニット(Minisart-NML, Sartorius)を用いて、洗浄、滅菌済の20mLガラスアンプル中に充填した。充填前に室素でアンプルをパージし、ヘッドスペースを密封前に室素でパージした。 40

【0053】

23本のアンプルをオートクレーブ処理せずに保持し(以後、実施例 18 (a)と呼ぶ)、即ちそれらを最終滅菌せず、残り27本のアンプル(以後、実施例 18 (b)と呼ぶ)を、SAL (PD270)オートクレーブを用いて、121 で15分間オートクレーブ処理した。

安定性試験

本明細書中に後述する安定性試験では、以下のクロマトグラフィー法を用いて、種々のオキサリプラチン溶液組成物の安定性を評価した。

【0054】

Hypersil (商標) C18カラムならびに稀釈オルトリン酸およびアセトニトリルを含有する移動相を用いて、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、プラチナ (IV) 種、不特定不純物およびオキサリプラチンのパーセンテージを確定した。これらの条件下で、プラチナ (IV) 種およびオキサリプラチンは、それぞれ約4.6 分および8.3 分の保持時間を有した。

【0055】

表4～8に示されたジアクオDACHプラチンおよびジアクオDACHプラチン二量体、ならびに不特定不純物のパーセンテージは、Hypersil (商標) C18カラムならびにリン酸塩緩衝液およびアセトニトリルを含有する移動相を用いて、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により確定した。これらの条件下で、ジアクオDACHプラチンおよびジアクオDACHプラチン二量体はそれぞれ約4.3 分および6.4 分の保持時間を有し、一方、オキサリプラチンは溶媒前面で溶離した。

【0056】

種々の水性緩衝液中のオキサリプラチン

実施例1～14の調製に関して記載したのと同様の方法で、0.0005M シュウ酸ナトリウム緩衝溶液 (0.0670mg/mL のシュウ酸ナトリウム) 中の2mg/mLオキサリプラチン溶液を調製し、この溶液の安定性、ならびに一般的に用いられる一連の種々の水性緩衝溶液中の種々のその他のオキサリプラチン (2mg/mL) を分析した。各溶液に40℃で約1ヶ月間ストレスを加えた場合に得られた結果を、表2に示す。

【0057】

【表5】

表2

緩衝液	初期検定 (理論値の%)	40℃. ～1ヶ月後の検定 (理論値の%)
0.0005M シュウ酸ナトリウム	102.1	98.8
0.1M クエン酸塩, pH3	100.4	63.6
0.1M クエン酸塩, pH5	95.8	24.7
0.1M 酢酸塩, pH5	100.3	76.5
0.1M トリス, pH7	80.1	1.0
0.1M トリス, pH9	22.1	0.0
0.1M グリシン, pH3	96.8	0.1
0.1M グリシン, pH9	49.7	0.0
0.1M リン酸塩, pH7	98.4	19.0

【0058】

これらの結果は、オキサリプラチンが、溶液にストレスを加えた場合、種々の一般的に用いられる水性緩衝溶液、例えばクエン酸塩、酢酸塩、トリス、グリシンおよびリン酸塩緩衝液中で安定でなかったことを実証する。しかしながら、オキサリプラチンの安定水性溶液は、緩衝剤、例えばシュウ酸またはそのアルカリ金属塩、例えばシュウ酸ナトリウムが利用される場合に得られる、ということが発見された。

【 0 0 5 9 】

シュウ酸塩緩衝液中のオートクレーブ処理オキサリプラチン溶液

実施例 1 ~ 1 4 の調製に関して前記したのと同様の方法で、0.01M シュウ酸ナトリウム緩衝溶液 (p H 4 の溶液) (1.340mg/mLのシュウ酸ナトリウム) 中の2mg/mLオキサリプラチン溶液を調製した。0、1、2 および 3 オートクレーブ周期 (各周期は、121 で15分間持続) 後のこの溶液の安定性を、表 3 に要約する。

【 0 0 6 0 】

【表 6】

表 3

オートクレーブ 周期番号	検定 (mg/mL)	ジアクオDACH プラチン (%w/w)	ジアクオDACH プラチン二量体 (%w/w)	プラチナ (IV) 種 (%w/w)	総不純物 (%w/w)
0	2.03	ND<0.01	ND<0.01	0.02	0.02
1 (15分/121℃)	1.96	ND<0.01	ND<0.01	0.06	0.05
2 (30分/121℃)	2.01	ND<0.01	ND<0.01	0.09	0.10
3 (45分/121℃)	1.97	ND<0.01	ND<0.01	0.12	0.15

【 0 0 6 1 】

ND = 検出されず

実施例 1 ~ 1 6 の調製に関して前記したのと同様の方法で、酸素の存在下および非存在下で、0.0002M シュウ酸緩衝溶液中の5mg/mLオキサリプラチン溶液および0.0004M シュウ酸緩衝溶液中の5mg/mLオキサリプラチン溶液を調製した。0、1、2 および 3 オートクレーブ周期 (各周期は、121 で15分間持続) 後のこの溶液に関する安定性結果を、表 3 A に要約する。

【 0 0 6 2 】

【表 7】

表 3 A

下記における オキサリプラチン 5 mg/mL	121℃ における 時間 (分)	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	Pt (IV) 種 (%w/w)	総不特定 不純物 (%w/w)	総クロマト グラフィー 的不純物 (%w/w)
窒素下製造 0.0002M シュウ酸	0	0.10	ND<0.01	ND<0.003	ND<0.03	0.10
	15 (1サイクル)	0.13	ND<0.01	ND<0.003	T<0.03	0.13
	30 (2サイクル)	0.10	ND<0.01	T<0.01	T<0.03	0.10
	45 (3サイクル)	0.10	ND<0.01	T<0.01	T<0.03	0.10
	120 (4サイクル)	0.09	ND<0.01	T<0.01	T<0.03	0.09
酸素下製造 0.0002M シュウ酸	0	0.14	ND<0.01	0.02	T<0.05	0.16
	15 (1サイクル)	0.13	ND<0.01	0.01	T<0.05	0.14
	30 (2サイクル)	0.11	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.14
	45 (3サイクル)	0.12	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.15
	120 (4サイクル)	0.12	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.16
窒素下製造 0.0004M シュウ酸	0	0.14	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.14
	15 (1サイクル)	0.14	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.14
	30 (2サイクル)	0.12	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.12
	45 (3サイクル)	0.11	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.11
	120 (4サイクル)	0.12	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.12
酸素下製造 0.0004M シュウ酸	0	0.13	ND<0.01	0.02	ND<0.05	0.15
	15 (1サイクル)	0.13	ND<0.01	0.01	T<0.05	0.14
	30 (2サイクル)	0.13	ND<0.01	0.01	T<0.05	0.14
	45 (3サイクル)	0.11	ND<0.01	0.01	T<0.05	0.12
	120 (4サイクル)	0.11	ND<0.01	T<0.01	T<0.05	0.11

【 0 0 6 3 】

ND = 検出されず

T = 極微量

前記の結果は、本発明のオキサリプラチン溶液組成物が、組成物の品質に悪影響を及ぼさずに、最終的に滅菌され得ることを実証する。

実施例 1 ~ 17 の組成物に関する安定性試験

実施例 1 ~ 14 のオキサリプラチン溶液組成物を、6ヶ月までの間、40℃ で保存した。この試験の安定性結果を、表 4 および 5 に要約する。

【 0 0 6 4 】

【 表 8 】

表 4

実施例 No.	シュウ酸 ナトリウム モル濃度	40℃での 時間	pH測定値	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	不特定不純物 (%w/w)
1	0.00001	初期	5.26	0.20	0.15	0.03
	0.00001	1ヶ月	5.25	0.21	0.15	0.13
2	0.00005	初期	5.75	0.18	0.12	0.04
	0.00005	1ヶ月	5.32	0.16	0.11	0.12
3	0.0001	初期	5.64	0.14	0.11	0.05
	0.0001	1ヶ月	5.33	0.14	0.08	0.11
4	0.0003	初期	5.77	0.09	0.07	0.06
	0.0003	1ヶ月	5.74	0.10	0.07	0.10
5	0.0005	初期	5.71	0.06	0.06	0.06
	0.0005	1ヶ月	5.68	0.08	0.05	0.08
6	0.001	初期	5.48	0.04	0.04	0.06
	0.001	1ヶ月	5.85	0.05	0.03	0.07
7	0.002	初期	5.90	0.06	0.03	0.06
	0.002	1ヶ月	6.02	0.03	極微量 < 0.03	0.05

【 0 0 6 5 】

【 表 9 】

表 5

実施例 No.	シュウ酸 モル濃度	40℃での 時間	pH測定値	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	不特定不純物 (%w/w)
8	0.00001	初期	5.92	0.22	0.17	0
	0.00001	1ヶ月	5.23	0.27	0.19	0.04
9	0.00005	初期	4.40	0.15	0.05	0
	0.00005	1ヶ月	4.71	0.16	0.03	0.02
10	0.0001	初期	3.70	0.13	極微量<0.03	0
	0.0001	1ヶ月	4.10	0.12	ND<0.01	0.02
	0.0001	3ヶ月	3.94	0.13	ND<0.01	極微量<0.03
	0.0001	6ヶ月	4.17	0.13	ND<0.01	極微量<0.03
11	0.0003	初期	3.47	0.13	ND<0.01	0
	0.0003	1ヶ月	3.52	0.11	ND<0.01	0.01

【 0 0 6 6 】

【 表 1 0 】

表 5 (続き)

実施例 No.	シュウ酸 モル濃度	40℃での 時間	pH測定値	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	不特定不純物 (%w/w)
	0.0003	3ヶ月	3.56	0.12	ND<0.01	極微量<0.03
	0.0003	6ヶ月	3.48	0.10	ND<0.01	極微量<0.03
12	0.0005	初期	3.28	0.13	ND<0.01	0
	0.0005	1ヶ月	3.35	0.10	ND<0.01	0.01
	0.0005	3ヶ月	3.30	0.13	ND<0.01	極微量<0.03
	0.0005	6ヶ月	3.34	0.11	ND<0.01	極微量<0.03
13	0.001	初期	3.05	0.13	ND<0.01	0
	0.001	1ヶ月	3.02	0.11	ND<0.01	0.01
14	0.002	初期	2.85	0.14	ND<0.01	0
	0.002	1ヶ月	2.70	0.13	ND<0.01	0.01

【 0 0 6 7 】

ND = 検出されず

実施例 15 および 16 のオキサリプラチン溶液組成物を、9ヶ月までの間、25 / 相対湿度 (RH) 60% および 40 / 相対湿度 (RH) 75% で保存した。この試験の安定性結果を、表 6 に要約する。

【 0 0 6 8 】

【表 1 1】

表 6

実施例 No.	シュウ酸 モル濃度	時間	pH測 定値	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	プラチナ (IV) 種 (%w/w)	総クロマト グラフィー 的不純物 (%w/w)
15	0.0002	初期	3.83	0.10	ND<0.01	ND<0.003	0.10
	0.0002	1ヶ月 (25℃ / 60%RH)	3.75	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12
	0.0002	1ヶ月 (40℃ / 75%RH)	3.78	0.13	ND<0.01	極微量 <0.01	0.13
	0.0002	3ヶ月 (25℃ / 60%RH)	4.13	0.10	ND<0.01	極微量 <0.01	0.10
	0.0002	3ヶ月 (40℃ / 75%RH)	4.16	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12
	0.0002	6ヶ月 (25℃ / 60%RH)	3.45	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12
	0.0002	6ヶ月 (40℃ / 75%RH)	3.52	0.11	ND<0.01	極微量 <0.01	0.11

【 0 0 6 9 】

【 表 1 2 】

表 6 (続き)

実施例 No.	シュウ酸 モル濃度	時間	pH測 定値	ジアクオ DACH プラチン %w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	プラチナ (IV) 種 (%w/w)	総クロマト グラフィー 的不純物 (%w/w)
	0.0002	9ヶ月 (25℃/60%RH)	3.62	0.14	ND<0.01	極微量 <0.01	0.14
	0.0002	9ヶ月 (40℃/75%RH)	3.64	0.11	ND<0.01	極微量 <0.01	0.11
16	0.0004	初期	3.45	0.10	ND<0.01	極微量 <0.01	0.10
	0.0004	1ヶ月 (25℃/60%RH)	3.40	0.13	ND<0.01	極微量 <0.01	0.13
	0.0004	1ヶ月 (40℃/75%RH)	3.44	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12
	0.0004	3ヶ月 (25℃/60%RH)	3.59	0.11	ND<0.01	極微量 <0.01	0.11
	0.0004	3ヶ月 (40℃/75%RH)	3.71	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12
	0.0004	6ヶ月 (25℃/60%RH)	3.24	0.11	ND<0.01	極微量 <0.01	0.11
	0.0004	6ヶ月 (40℃/75%RH)	3.26	0.11	ND<0.01	極微量 <0.01	0.11
	0.0004	9ヶ月 (25℃/60%RH)	3.26	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12
	0.0004	9ヶ月 (40℃/75%RH)	3.31	0.12	ND<0.01	極微量 <0.01	0.12

【 0 0 7 0 】

ND = 検出されず

実施例 17 (a) および 17 (b) のオキサリプラチン溶液組成物を、1ヶ月までの間、
25 / 相対湿度 (RH) 60% および 40 / 相対湿度 (RH) 75% で保存した。この試験の 40
安定性結果を、表 7 に要約する。

【 0 0 7 1 】

【 表 1 3 】

表 7

実施例 No.	シュウ酸 モル濃度	時間	pH測 定値	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	プラチナ (IV) 種 (%w/w)	総クロマト グラフィー 的不純物 (%w/w)
17(a)	0.0002	初期	3.81	0.13	ND<0.01	0.02	極微量 <0.05
	0.0002	1ヶ月 (25℃ / 60%RH)	3.82	0.12	ND<0.01	0.03	極微量 <0.05
	0.0002	1ヶ月 (40℃ / 75%RH)	3.79	0.13	ND<0.01	0.05	0.13
17(b)	0.0002	初期	3.53	0.14	ND<0.01	0.03	0.05
	0.0002	1ヶ月 (25℃ / 60%RH)	3.72	0.12	ND<0.01	0.07	0.16
	0.0002	1ヶ月 (40℃ / 75%RH)	3.73	0.12	ND<0.01	0.09	0.07

【 0 0 7 2 】

ND = 検出されず

これらの安定性試験の結果は、緩衝剤、例えばシュウ酸ナトリウムおよびシュウ酸が、本発明の溶液組成物中の不純物、例えばジアクオ D A C H プラチンおよびジアクオ D A C H プラチン二量体のレベルを制御する場合に非常に有効である、ということを実証する。

30

【 0 0 7 3 】

比較例 1 8 の安定性

実施例 1 8 (b) の非緩衝化オキサリプラチン溶液組成物を、40 で 1 ヶ月間保存した。この安定性試験の結果を、表 8 に要約する。

【 0 0 7 4 】

【表 1 4 】

表 8

40℃での時間	pH測定値	ジアクオ DACH プラチン (%w/w)	ジアクオ DACH プラチン 二量体 (%w/w)	不特定不純物 (%w/w)
初期	5.47	0.27	0.16	0.04
1ヶ月	5.27	0.23	0.16	0.14

【0075】

無菌的調製（即ち、無菌条件下で調製された、しかしオートクレーブ処理ではない）溶液の付加的な3つの別々のバッチにおいて、物質（純水中の2mg/mLオキサリプラチン）を、実施例18（a）と同様の方法で調製した。バッチを周囲温度で約15ヶ月間保存した。この安定性試験の結果を、表9に要約する。

20

【0076】

【表15】

表 9

バッチ	温度	ジアクオDACH プラチン (%w/w)	ジアクオDACH プラチン二量体 (%w/w)
A	周囲	0.34	0.29
B	周囲	0.36	0.28
C	周囲	0.38	0.29

フロントページの続き

- (72)発明者 アンダーソン, ニコラス ヒュー
イギリス国, ノーザンバーランド エヌイー6 1 3 ジェイワイ, モーペス, ザ デル 7
- (72)発明者 ブランドル, ロス
イギリス国, ニューキャッスル アポン タイン エヌイー2 1 イーエックス, ジェスモンド,
ローズベリー クレセント 8 5
- (72)発明者 ブラウン, スティーブン
イギリス国, エセックス シーピー1 1 3 エーイー, サフロン ウォルデン, ピクトリア アベ
ニュー 3 2
- (72)発明者 イングランド, デイビット アラン
イギリス国, ノーザンバーランド エヌイー6 1 2 ピーエル, モーペス, エミリー ダビソン
アベニュー 1 6
- (72)発明者 グレイ, マーティン ロバート
イギリス国, ノーザンバーランド エヌイー6 6 2 エヌジェイ, アルンウィック, アラーバーン
リー 2 9

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 国際公開第97/017064(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/00
A61K 9/00
A61K 47/00
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)