

(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  
12 septembre 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/069959 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/28, 9/08

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/CH02/00133

(22) Date de dépôt international : 4 mars 2002 (04.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
389/01 2 mars 2001 (02.03.2001) CH

(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) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **IBRAHIM,  
Houssam** [CH/CH]; 16, ch. des Etournelles, CH-1255  
Veyrier (CH).

(74) Mandataire : **ROLAND, André**; Avenue Tissot 15, cp  
1255, CH-1001 Lausanne (CH).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

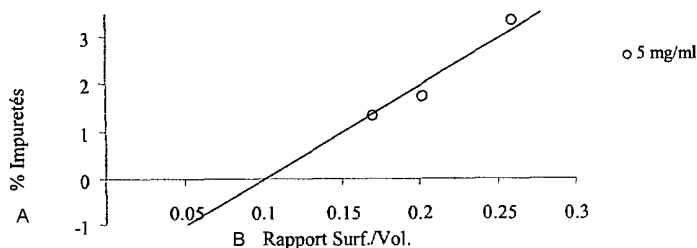
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: DEVICE FOR PACKAGING AN OXIPLATINUM SOLUTION

(54) Titre : DISPOSITIF DE CONDITIONNEMENT D'UNE SOLUTION D'OXALIPLATINE



A...% OF IMPURITIES  
B...SURFACE/VOLUME RATIO

(57) Abstract: The invention concerns an assem-  
bly consisting of an aqueous oxiplatinum solution  
and a glass flask containing same, characterised in  
that the surface/volume ratio of the flask, expressed  
in mm<sup>2</sup>/mm<sup>3</sup>, is less than 0.26. fig. 1: a % of im-  
purities B, SURFACE/VOLUME RATIO

(57) Abrégé : L'invention concerne un ensemble  
constitué d'une solution aqueuse d'oxaliplatine et  
d'un flacon en verre la contenant, caractérisé par le  
fait que le rapport Surface/Volume du flacon, ex-  
primé en mm<sup>2</sup>/mm<sup>3</sup>, est inférieur à 0,26.

WO 02/069959 A1

Dispositif de conditionnement d'une solution d'oxaliplatine

- 5 La présente invention concerne un ensemble constitué d'une solution aqueuse d'oxaliplatine et d'un récipient la contenant.

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.*, 1978, 21, 1315,  
10 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 juste avant son administration qui s'effectue généralement en perfusion de courte durée.

15

L'oxaliplatine sous 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. Lors de sa reconstitution, il est préconisé d'utiliser une quantité, soit de solution glucosée, soit d'une eau de  
20 qualité dite "préparation pour injection" (PPI), telle que la concentration en oxaliplatine dans la préparation ainsi obtenue soit d'environ 5,0 mg/ml.

Récemment, une préparation d'oxaliplatine pharmaceutiquement stable, prête à être administrée par voie parentérale en perfusion, constituée par une  
25 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. Il y est préconisé de conserver une telle préparation liquide dans un flacon en verre neutre pour usage pharmaceutique.

30 Cette préparation offre au personnel hospitalier le grand avantage, d'une part, de ne plus à avoir à manipuler un certain nombre de flacons contenant, soit une poudre ou un gâteau cytotoxique, soit les solvants appropriés, 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 a pour conséquence grave de dégrader la substance active.

5

Des préparations liquides d'oxaliplatine telles que celles décrites ci-dessus peuvent également être conservées dans des poches souples pour perfusion. Mauvernay a précisé dans WO 00/21527 qu'aucune dégradation n'avait alors été observée pendant une période d'au moins un an, ceci à la condition  
10 d'utiliser, comme matériaux plastique particulier se trouvant au contact direct de la préparation liquide d'oxaliplatine, un matériau exempt de polychlorure de vinyle (PVC).

De leur côté, Anderson et al. ont observé une certaine tendance de ces mêmes solutions aqueuses à se dégrader au cours du temps. Pour remédier à ce  
15 phénomène, ils ont proposé dans WO 99/43355 d'apporter à ces solutions une certaine quantité d'un agent stabilisant tel que l'acide oxalique et ils ont préconisé de conserver les préparations ainsi obtenues dans des récipients scellés tels que des ampoules, des seringues ou des poches souples de  
20 perfusion. Cette proposition n'est toutefois pas totalement satisfaisante du fait d'une certaine toxicité généralement attribuée à l'acide oxalique (voir *The Merck Index*, 11ème édition, 1989, page 1093).

Les autorités de santé attachent un très grande importance à ce que les  
25 préparations pharmaceutiques ne soient administrées à des patients qu'avec un minimum d'effets secondaires qui pourraient même s'avérer néfastes pour la santé du patient. C'est ainsi qu'elles exigent, lorsque que, dans une préparation pharmaceutique, la ou les substances actives se trouvent en présence de certains sous-produits ou produits de dégradation, que leur soit  
30 démontrer par de long et fastidieux essais de toxicité que ces sous-produits n'ont pas d'action délétère.

Généralement, elles tolèrent, dans une préparation pharmaceutique contenant une substance active devant être administrée à un patient à raison d'une dose quotidienne comprise entre 100 mg et 2 g, la présence d'impuretés non caractérisées seulement si chacune de ces impuretés ne dépasse pas une  
5 quantité d'environ 0,2%, en poids par rapport au poids de la substance active.

A titre indicatif et dans le cas d'un traitement d'un patient par administration d'oxaliplatine, la posologie généralement recommandée lors d'un traitement mettant en œuvre une perfusion courte durant entre 2 et 6 heures est comprise  
10 entre environ 85 mg et environ 130 mg d'oxaliplatine par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Ceci revient, en prenant comme surface corporelle moyenne une valeur de 1,7 m<sup>2</sup>, à administrer quotidiennement une dose comprise entre environ 145 mg et environ 220 mg d'oxaliplatine.

15 En partant de ces doses à administrer mentionnées ci-dessus et en considérant le nombre total et les quantités respectives de produits de dégradation présents dans une préparation pharmaceutique contenant de l'oxaliplatine, le taux d'impuretés total mesuré ne devrait pas dépasser 2,0% en poids par rapport au poids d'oxaliplatine après conservation sur une durée d'au  
20 moins 10 mois.

Il y avait donc un besoin de trouver de nouveaux remèdes à ces dégradations observées à long terme lorsqu'une préparation d'oxaliplatine en solution dans l'eau doit être conservée dans des flacons en verre, de tels remèdes devant,  
25 d'une part, ne mettre en œuvre que des flaconnages en matériaux communément disponible dans le commerce et, d'autre part, exclure l'emploi de stabilisants chimiques qui pourraient s'avérer présenter une action délétère.

A cet effet, la présente invention a pour objet la mise à disposition d'un  
30 ensemble constitué, d'une part, d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse et, d'autre part, d'un flacon en verre contenant ladite préparation, ladite préparation devant satisfaire entre autre, à

l'échelle d'une durée de conservation d'au moins 10 mois, aux critères de pureté et/ou de stabilité mentionnés précédemment.

5 Ledit flacon est constitué d'un verre habituellement utilisé pour conserver des préparations pharmaceutiques liquides à usage parentéral. Il peut être obtenu selon un procédé dit "pressé-soufflé", soit un procédé dit "soufflé-soufflé". De préférence, le verre choisi est un verre dit de type I comme défini par les pharmacopées américaine (*United States Pharmacopeia 25- NF 20, 2002*) et européenne (*Pharmacopée Européenne, 4ème édition, 2002*). De préférence  
10 encore, c'est un verre non teinté dit clair ou incolore. Un verre de type II comme défini par ces mêmes pharmacopées peut également être utilisé.

Ce type de verre est particulièrement recommandé pour sa résistance chimique, en particulier sa résistance hydrolytique, et sa très haute durabilité  
15 chimique. Il convient tout particulièrement pour être au contact de préparations pharmaceutiques tout aussi bien acides, neutres ou alcalines.

Ce type de verre est à base de borosilicate. Plus précisément, et à titre d'exemple, la composition chimique, exprimée en pourcentage pondéral, de  
20 quelques verres de type I trouvés dans le commerce est donnée dans le Tableau 1 (extrait de *Technical Methods Bulletin No.3, Glass containers for small volume parenteral products: Factors for selection and test methods for identification, Parenteral drug association, 1982*).

25

30

Tableau 1

| Composition chimique           | Désignations commerciales des verres de type I |              |             |               |               |             |                      |
|--------------------------------|--|--------------|-------------|---------------|---------------|-------------|----------------------|
|                                | Kimble KG-33                                   | Kimble KG-35 | Kimble N51A | Wheaton NS-33 | Wheaton NS-51 | Wheaton NSV | Wheaton Type I Flint |
| SiO <sub>2</sub>               | 80   | 69           | 71          | 81            | 73            | 73          | 70                   |
| B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | 13   | 13           | 11          | 13            | 10            | 10          | 10                   |
| Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 3  | 6            | 7           | 2             | 6             | 6           | 6                    |
| Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 0  | 0            | 0           | 0             | 0             | 0           | 0                    |
| ZnO                            | 0  | 0            | 0           | 0             | 0             | 0           | 0,5                  |
| TiO <sub>2</sub>               | 0  | 0            | 0           | 0             | 0             | 0           | 0                    |
| MnO                            | 0  | 0            | 0           | 0             | 0             | 0           | 0                    |
| BaO                            | 0  | 2            | 2           | 0             | 2             | 2           | 2                    |
| CaO                            | 0  | 1            | 1           | 0             | 1             | 0,5         | 1                    |
| MgO                            | 0  | 0            | 0           | 0             | 0             | 0           | 0,5                  |
| Na <sub>2</sub> O              | 4  | 8            | 6           | 4             | 6             | 7           | 9                    |
| K <sub>2</sub> O               | 0  | 1            | 2           | 0             | 1             | 1           | 1                    |

5 Comme il peut être constaté, ce tableau laisse penser qu'aucun des constituants entrant dans la composition du verre ne devrait interférer chimiquement avec le complexe organométallique du platine présent dans la solution.

10 Malgré cela, la Demanderesse a observé, comme l'avaient précédemment fait Anderson et al., que des dégradations importantes se produisaient parfois.

15 Dans le cas présent, les préparations d'oxaliplatine en solution aqueuse dans lesquelles se produisaient ces dégradations étaient pourtant conservées pendant quelques mois à la température ambiante du laboratoire dans des flacons en verre, en particulier dans des flacons en verre de type I.

A l'issue de nombreuses études de stabilité de préparations d'oxaliplatine en solution aqueuse ne contenant pas d'agent stabilisant, comme peut l'être par exemple l'acide oxalique, et contenues dans différentes conditions de

flaconnage, la Demanderesse a pu constater, de façon surprenante, que la stabilité de ces préparations dépendait de la géométrie des flacons.

5 Plus précisément, elle a pu montrer, qu'en utilisant des flacons en verre de formes différentes, et pour chacune des formes, de contenances différentes, l'existence d'une relation entre, d'une part, le rapport "Surface de contact de la solution aqueuse d'oxaliplatine avec un flacon d'une certaine contenance / Volume de remplissage dudit flacon par ladite solution d'oxaliplatine" et, d'autre part, le degré de stabilité de ladite solution d'oxaliplatine, degré de stabilité  
10 caractérisé par la mesure du taux d'impuretés totales présentes dans les différentes préparations pharmaceutiques contenues et conservées dans les différents flacons.

Dans la suite de la présente demande, le terme "surface" désignera la surface  
15 de contact de la solution aqueuse d'oxaliplatine avec un flacon en verre d'une certaine contenance et sera exprimée en  $\text{mm}^2$ , le terme "volume" désignera le volume de remplissage dudit flacon par ladite solution d'oxaliplatine et sera exprimé en  $\text{mm}^3$ .

20 L'ensemble, selon la présente invention, constitué, d'une part, d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse et, d'autre part, d'un flacon en verre contenant ladite préparation se caractérise par le fait que le rapport Surface/Volume est inférieur à 0,26. De préférence, le rapport Surface/Volume est inférieur à 0,20.

25

Par ailleurs, la Demanderesse a pu déterminer que le rapport Surface/Volume suivait la relation suivante :

$$R_0 + A.c.I_{\max}$$

30

où

- $R_0$  représente le rapport Surface/Volume maximal théorique pour lequel aucune impureté ne serait quantifiable (c'est à dire pour  $I_{\max} = 0\%$ ) en mettant en oeuvre techniques d'analyse habituellement recommandée par la pharmacopée;
- 5 A étant une constante exprimée en ml/(mg.mm);  
c représentant la concentration en oxaliplatine exprimée en mg/ml; et  
 $I_{\max}$  représentant le taux pondéral maximal d'impuretés totales non caractérisé admis.
- 10 L'invention sera décrite plus précisément à l'aide des l'exemples suivants et du dessin dans lequel:
- la Figure 1 représente le taux pondéral d'impuretés totales non caractérisées dans une préparation aqueuse d'oxaliplatine à une concentration de 5 mg/ml après 4 mois de conservation en fonction du rapport
  - 15 Surface/Volume;
  - la Figure 2 représente le taux pondéral d'impuretés totales non caractérisées dans une préparation aqueuse d'oxaliplatine à une concentration de 7 mg/ml après 4 mois de conservation en fonction du rapport Surface/Volume;
  - 20 - la Figure 3 montre une superposition des courbes illustrées sur les figures 1 et 2;
  - la Figure 4 représente le taux pondéral d'impuretés totales non caractérisées dans une préparation aqueuse d'oxaliplatine à une concentration de 5 mg/ml après 1 mois de conservation en fonction du rapport
  - 25 Surface/Volume;
  - la Figure 5 représente le taux pondéral d'impuretés totales non caractérisées dans une préparation aqueuse d'oxaliplatine à une concentration de 5 mg/ml après 5,5 mois de conservation en fonction du rapport Surface/Volume; et
  - 30 - la Figure 6 représente le taux pondéral d'impuretés totales non caractérisées dans une préparation aqueuse d'oxaliplatine à une concentration de 5 mg/ml après 10 mois de conservation en fonction du rapport Surface/Volume.



### 1: Préparation et conservation des échantillons

5 Pour conduire cet essai, quatre séries de flacons, constitués d'un verre incolore de type I, tous de forme cylindrique mais de volumes différents ont été utilisés. Le Tableau 2 rassemble, pour chaque série de flacons, respectivement leur contenance dite "utile", leur contenance dite "ras-bord", le diamètre intérieur de ces flacons, celui de leur col ainsi que leur hauteur.

10 Tableau 2

| Série | Contenance utile (ml) | Contenance ras-bord (ml) | Diamètre intérieur (mm) | Diamètre du col (mm) | Hauteur (mm) |
|-------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|--------------|
| 1     | 5                     | 7                        | 23,50                   | 20,0                 | 40,0         |
| 2     | 15                    | 17                       | 29,90                   | 20,0                 | 60,0         |
| 3     | 20                    | 22                       | 29,90                   | 20,0                 | 60,0         |
| 4     | 50                    | 60                       | 42,47                   | 20,0                 | 70,0         |

15 Ces flacons, utilisés pour la première fois, ont été préalablement soumis à trois cycles de lavage et de rinçage avec une eau chaude portée à environ 50°C et de qualité dite PPI avant d'être séchés.

20 Trois solutions mères d'oxaliplatine à des concentrations respectivement de 2 mg/ml, 5 mg/ml et 7 mg/ml ont été préparées de façon habituelle en utilisant de l'eau de qualité PPI comme solvant. Aucun agent stabilisant particulier n'a été utilisé.

25 Des aliquots de ces préparations ont été prélevés puis transvasés dans des conditions de remplissage aseptique dans les différents flacons de façon à atteindre un niveau respectif correspondant aux hauteurs indiquées ci-après. Les flacons ont été ensuite hermétiquement fermés par sertissage d'une capsule.

En vue des études de stabilité en conditions normales, une première partie de ces flacons ont été ensuite placés dans une première enceinte thermostatée à une température de 25°C et à une humidité relative de 60%. Ces flacons ont été maintenus debout et au repos sans agitation particulière pendant les

5 périodes indiquées ci-après.

Des échantillons ont été prélevés aux périodes indiquées puis analysés par chromatographie liquide à haute performance selon une méthode classique afin de quantifier le taux d'impuretés totales non caractérisées, exprimé en

10 pourcentage pondéral, par rapport aux quantités d'oxaliplatine présentes dans chacun des échantillons.

## 2. Résultats de l'étude de la stabilité de préparations d'oxaliplatine en solution aqueuse à une concentration de 5 mg/ml

15 Cette étude a été conduite sur des lots de flacons d'une contenance utile respectivement de 5 ml, 15 ml et 20 ml, remplis en procédant comme décrit précédemment avec des aliquots d'une solution mère à une concentration de 5 mg/ml, puis conservés dans les conditions mentionnées précédemment

20 pendant une période d'au moins 10 mois.

Des prélèvements d'échantillons ont été effectués respectivement à des périodes de 1 mois, puis 2,5 mois, 4 mois, 5,5 mois, 7 mois et 10 mois après la mise en flacon.

25 Le Tableau 3 ci-dessous rassemble, pour chacun des flacons de contenance utile respective de 5 ml, 10 ml et 15 ml, le diamètre intérieur du flacon, la hauteur de remplissage de la préparation liquide, le volume de remplissage de préparation aqueuse et la surface calculée des parois du flacon se trouvant au

30 contact de cette préparation aqueuse puis le rapport surface/volume. Le Tableau 4 rassemble, pour chacun des flacons, le taux d'impuretés totales mesuré à un moment donné indiqué et exprimé en pourcentage pondéral par rapport à la quantité d'oxaliplatine présente.

Tableau 3

| Contenance utile (ml) | Diamètre intérieur (mm) | Hauteur de remplissage (mm) | Volume de remplissage $\times 10^3 \pm 4\%$ (mm <sup>3</sup> ) | Surface de contact $\times 10^2$ (mm <sup>2</sup> ) | Rapport surface/volume |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|--|---|------------------------|
| 5                     | 23,50                   | 10,58                       | 4,59   | 12,15   | 0,26                   |
| 15                    | 29,90                   | 15,55                       | 10,92  | 21,63   | 0,20                   |
| 20                    | 29,90                   | 30,51                       | 21,42  | 35,67   | 0,17                   |
| 50                    | 42,47                   | 35,30                       | 50,00  | 61,25   | 0,12                   |

5 Tableau 4

| Contenance utile | Taux d'impureté (% pondéral) 1 mois | Taux d'impureté 2,5 mois | Taux d'impureté 4 mois | Taux d'impureté 5,5 mois | Taux d'impureté 7 mois | Taux d'impureté 10 mois |
|------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| 5 ml             | 2,34                                | 2,55                     | 2,89                   | 2,70                     | 3,19                   | 3,64                    |
| 15 ml            | 1,15                                | 1,16                     | 1,23                   | 1,50                     | 1,56                   | 1,59                    |
| 20 ml            | 1,06                                | 1,11                     | 1,13                   | 1,38                     | 1,42                   | 1,45                    |

On remarque que le flacon de contenance utile de 5 ml ne donne pas satisfaction car le taux maximal d'impuretés totales non caractérisé admis, soit 2,0 %, est déjà dépassé lorsque l'analyse initiale effectuée 1 mois après la mise en solution.

La figure 1 représente les valeurs de la colonne "4 mois" du tableau 4 en fonction du rapport Surface/Volume.

15

### 3. Résultats de l'étude de la stabilité de préparations d'oxaliplatine en solution aqueuse à une concentration de 7 mg/ml

Cette étude a été conduite comme précédemment, avec la différence que les flacons ont été chargés avec des aliquots d'une solution mère à une concentration de 7 mg/ml et des prélèvements d'échantillons ont été effectués aux mêmes périodes.

20

Le Tableau 5 ci-dessous rassemble, pour chacun des flacons, le taux d'impuretés totales mesuré à un moment donné indiqué et exprimé en pourcentage pondéral par rapport à la quantité d'oxaliplatine présente.

5

Tableau 5

| Contenance utile | Taux d'impureté (% pondéral)<br>1 mois | Taux d'impureté<br>2,5 mois | Taux d'impureté<br>4 mois | Taux d'impureté<br>5,5 mois | Taux d'impureté<br>7 mois | Taux d'impureté<br>10 mois |
|------------------|--|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 5 ml             | 1,87                                   | 2,09                        | 2,33                      | 2,56                        | 2,75                      | 2,98                       |
| 15 ml            | 0,96                                   | 1,03                        | 1,12                      | 1,19                        | 1,23                      | 1,30                       |
| 20 ml            | 0,70                                   | 0,81                        | 0,97                      | 1,04                        | 1,07                      | 1,11                       |

10

A l'instar de l'essai effectué sur la préparation aqueuse d'oxaliplatine à une concentration de 5 mg/ml, on remarque également que le flacon de contenance utile de 5 ml ne donne pas satisfaction. Cependant, le taux maximal d'impuretés totales non caractérisées admis n'est dépassé qu'ultérieurement.

15 Il en résulte que la stabilité de la solution augmente avec la concentration.

La figure 2 représente les valeurs de la colonne "4 mois" du tableau 5 en fonction du rapport Surface/Volume.

20 La figure 3 représente une superposition des courbes de la figure 1 et 2, ce qui permet de mieux faire ressortir le fait que la stabilité de la solution augmente avec la concentration.

25 Les figures 4 à 6 représentent respectivement les valeurs des colonnes "1 mois", "5,5 mois" et "10 mois" du tableau 5 en fonction du rapport Surface/Volume.

#### 4. Résultats de l'étude de la stabilité à long terme de préparations d'oxaliplatine en solution aqueuse à une concentration de 2 mg/ml

5 Cette étude a été conduite sur trois lots de flacons d'une même contenance utile de 50 ml, remplis en procédant comme décrit précédemment avec des aliquots d'un même volume d'une solution mère à une concentration de 2 mg/ml, puis conservés dans les conditions mentionnées précédemment pendant une période de 5 années. A l'issu de cette période, des échantillons ont été prélevés pour être analysés.

10

Le tableau 6 ci-dessous rassemble, pour ces flacons de même contenance utile, leur diamètre intérieur, la hauteur de remplissage de la préparation liquide, le volume de remplissage de préparation aqueuse et la surface calculée des parois du flacon se trouvant au contact de cette préparation aqueuse puis le rapport surface/volume. Le Tableau 7 rassemble, pour chacun  
15 des flacons, le taux d'impuretés totales mesuré après 5 ans.

Tableau 6

20

| Contenance utile (ml) | diamètre intérieur (mm) | Hauteur de remplissage (mm) | Volume de remplissage $\times 10^3 \pm 4\%$ (mm <sup>3</sup> ) | Surface de contact $\times 10^2$ (mm <sup>2</sup> ) | Rapport surface/volume |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|--|---|------------------------|
| 50                    | 42,47                   | 35,30                       | 50,00  | 61,25   | 0,12                   |

Tableau 7

| Lot | Taux d'impureté (% pondéral)<br>5 ans |
|-----|---------------------------------------|
| 1   | 1,47                                  |
| 2   | 1,56                                  |
| 3   | 1,55                                  |

25

### 5. Commentaires et conclusions

5 A partir de l'enseignement des figures 1 et 2, on remarque que le taux d'impuretés totales non caractérisées diminue lorsque le rapport Surface/Volume diminue.

Même dès le début du stockage des flacons d'oxaliplatine, la stabilité de la solution est meilleure pour rapport Surface/Volume faible.

10

En outre, on observe une relation linéaire entre le rapport Surface/Volume et le taux d'impuretés.

15

En tenant compte des résultats présentés ci-dessus, l'équation générale suivante peut être déduite:

$$R = R_0 + A.c.l$$

où

20

$l$  représente le taux d'impuretés totales non caractérisées présentes dans la préparation aqueuse d'oxaliplatine à concentration donnée;

25

$R_0$  représente le rapport Surface/Volume maximal théorique pour lequel aucune impureté ne serait quantifiable (c'est à dire pour  $l = 0$ ) en mettant en oeuvre techniques d'analyse habituellement recommandée par la pharmacopée, cette valeur étant fonction de la concentration en oxaliplatine dans la préparation;

$A$  est une constante exprimée en  $ml/(mg.mm)$ ;

30

$c$  représente la concentration en oxaliplatine dans la préparation exprimée en  $mg/ml$ ; et

$R$  représente le rapport Surface/Volume propre au flacon considéré à un remplissage donné.

En prenant les résultats illustrés sur la figure 1, on peut déduire de la courbe les valeurs suivantes:

$$A = 0,01 \text{ ml}/(\text{mg}\cdot\text{m}) \text{ et } R_0 = 0,10 \text{ pour } c = 5 \text{ mg/ml}$$

5

En prenant les résultats illustrés sur la figure 2, on peut déduire de la courbe les valeurs suivantes:

$$A = 0,009 \text{ ml}/(\text{mg}\cdot\text{m}) \text{ et } R_0 = 0,11 \text{ pour } c = 5 \text{ mg/ml}$$

10

A noter par ailleurs, comme on peut le constater sur les figures 4 à 6, que la stabilité de la préparation diminue au cours du temps de façon linéaire.

15 Ainsi devient-il possible de choisir un rapport Surface/Volume approprié, par exemple 0,1, lorsque l'on fixe un temps de conservation donné, par exemple 3 ans.

20 Pratiquement, pour déterminer le rapport Surface/Volume à ne pas dépasser pour un flaconnage donné contenant une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse à une concentration donnée, on peut procéder de la manière suivante :

25 On utilise au moins deux flacons de forme similaire mais de volumes différents (donc de rapports Surface/Volume différents) que l'on remplit avec la préparation aqueuse d'oxaliplatine.

30 On détermine alors les rapports Surface/Volume puis on quantifie les taux d'impuretés totales non caractérisées respectifs à des durées de conservation données (par exemple à 1 mois ou 4 mois). On établit alors un graphe dans lequel on reporte les taux d'impuretés mesurés en fonction du rapport "Surface/Volume" et on détermine l'endroit où l'abscisse et la courbe se croisent. La valeur ainsi obtenue donne le rapport Surface/Volume qu'il ne faudrait pas dépasser.

La Demanderesse a outre constaté que cette invention est particulièrement efficace pour un volume de remplissage supérieur à 7 ml. De préférence, la présente invention est applicable à toute solution d'oxaliplatine contenue dans un flacon de contenance utile égale ou supérieure à 10 ml.

De préférence, les préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine conservées sont celles dans lesquelles l'oxaliplatine se trouve en solution aqueuse à des concentrations comprises entre 2 et 7 mg/ml.

On notera enfin que la Demanderesse a réalisé une étude de stabilité en conditions accélérées destinée à anticiper des stabilités à l'échelle de 3 ans. A cet effet, des flacons ont été placés dans une enceinte thermostatée à une température de 40°C et dans une atmosphère humidifiée à 75%. Des prélèvements ont été régulièrement effectués puis analysés.

Les résultats obtenus laissent apparaître que des préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine en solution aqueuse pourront être conservées dans les flacons déjà retenus précédemment et dans les conditions de remplissage indiquées pendant une période allant au moins jusqu'à 36 mois, satisfaisant ainsi aux meilleures périodes de conservation reconnues par les autorités de santé.

Cependant, il va sans dire que le spécialiste saura appliquer l'invention sans se limiter ni aux concentrations utilisées, ni aux formes des flacons (flacons à base parallélépipédique ou cylindrique) ou aux types de verre utilisés dans les exemples précédents. En outre, l'invention est applicable à toute préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse, celle-ci pouvant contenir en outre des éléments comme des agents de stabilisation (p.ex. des agents tampons).



Revendications

- 5 1. Ensemble constitué d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse et d'un flacon en verre la contenant, caractérisé par le fait que le rapport Surface/Volume du flacon, exprimé en  $\text{mm}^2/\text{mm}^3$ , est inférieur à 0,26.
- 10 2. Ensemble selon la revendication précédent, caractérisé en ce que le rapport Surface/Volume du flacon est inférieur à 0,20.
3. Ensemble selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que le rapport Surface/Volume du flacon est inférieur à
- 15  $R_0 + A.c.I_{\max}$
- où
- 20  $R_0$  représente le rapport Surface/Volume maximal théorique pour lequel aucune impureté n'est quantifiable;
- A étant une constante exprimée en  $\text{ml}/(\text{mg}.\text{mm})$ ;
- c représente la concentration en oxaliplatine de ladite préparation exprimée en  $\text{mg}/\text{ml}$ ; et
- 25  $I_{\max}$  représente le taux pondéral maximal d'impuretés totales non caractérisé admis exprimé en pourcentage.
4. Ensemble selon la revendication 3, comprenant une préparation d'oxaliplatine en solution aqueuse à une concentration de  $5 \text{ mg}/\text{ml}$ ,  $R_0$  étant
- 30 égal à 0,1 et A étant égal à 0,01.

5. Ensemble selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit flacon est rempli d'une préparation d'oxaliplatine en solution aqueuse contenue dans un flacon de contenance utile égale ou supérieure à 10 ml.
- 5
6. Ensemble selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que ledit flacon est en verre de type I.

1/2

Figure 1

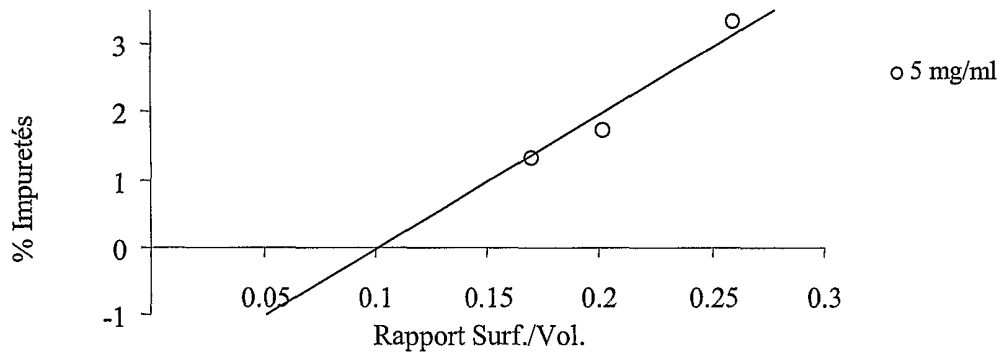


Figure 2

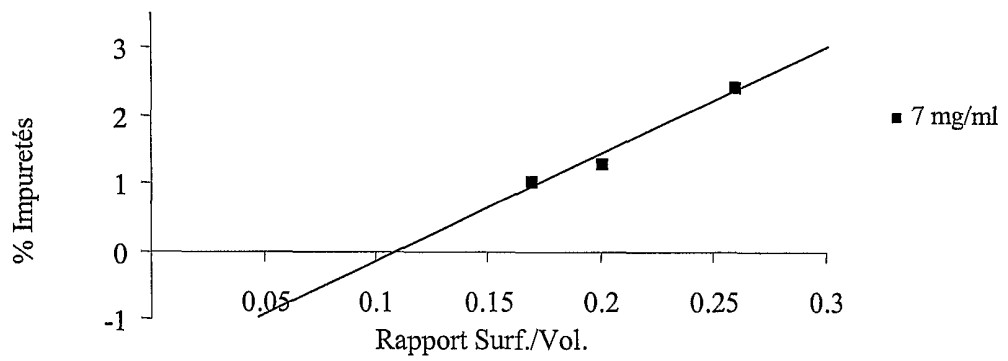
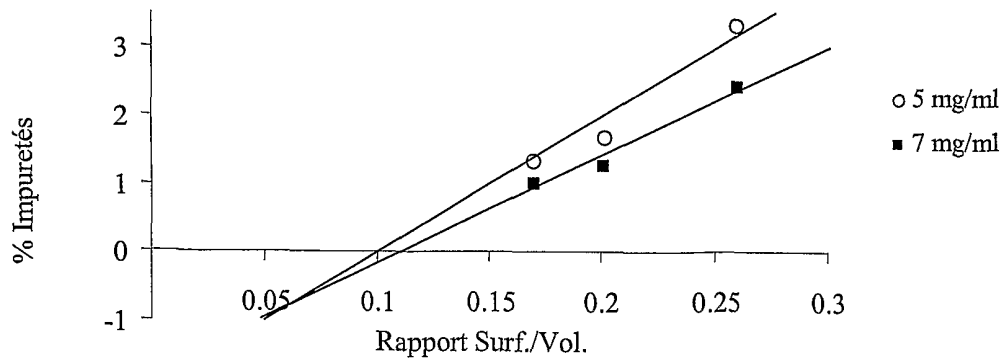


Figure 3



2/2

Figure 4

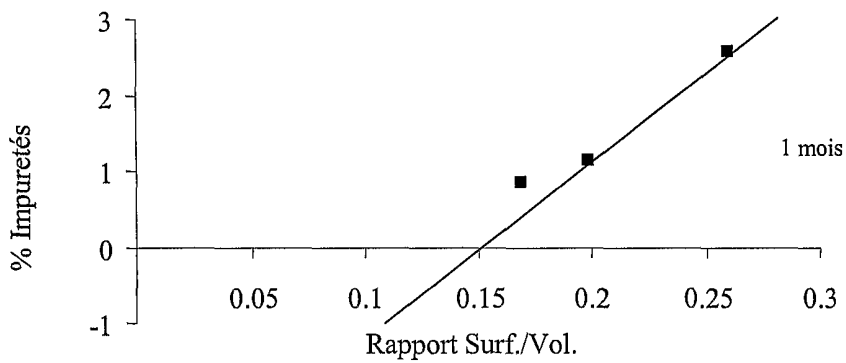


Figure 5

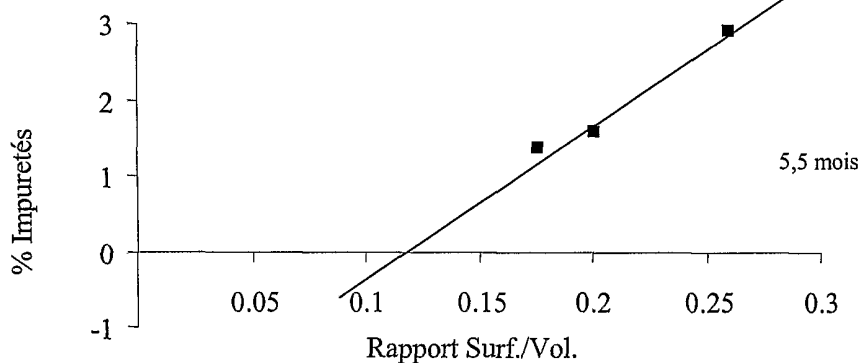
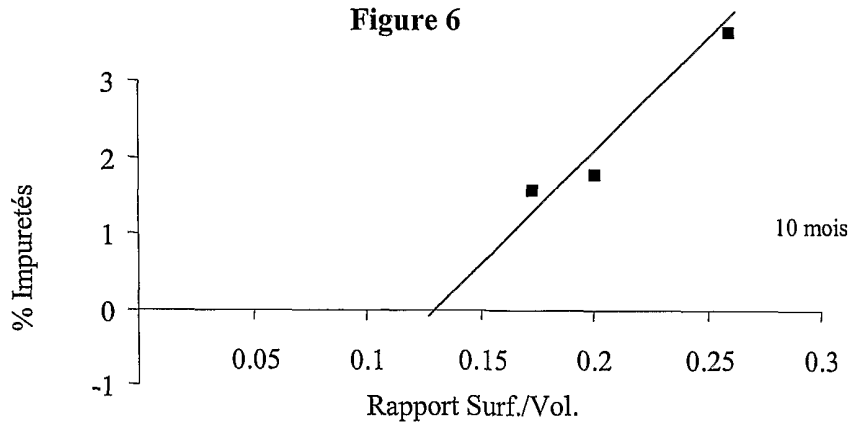


Figure 6



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/CH 02/00133

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/28 A61K9/08

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 A61J B65D

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)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                             | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | US 4 566 600 A (CHANG LONG F)<br>28 January 1986 (1986-01-28)<br>column 6, line 23 - line 25; figures<br>----- | 1-6                   |
| A          | EP 0 180 286 A (FRIZON MAUD)<br>7 May 1986 (1986-05-07)<br>page 2, line 16 - line 21; figures<br>-----         | 1-6                   |

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.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

26 April 2002

06/05/2002

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  
  
Cametz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 02/00133

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date   |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
|--|------------------|-------------------------|--|----|---------|------------|----|-----------|------------|----|-----------|------------|----|-----------|------------|----|------------|------------|----|------------|------------|----|----------|------------|----|------------|------------|----|----------|------------|----|-----------|------------|----|------------|------------|----|----------|------------|----|-----------|------------|
| US 4566600                             | A                | 28-01-1986              | NONE   |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| EP 0180286                             | A                | 07-05-1986              | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">AT</td> <td style="width: 35%;">39903 T</td> <td style="width: 50%;">15-01-1989</td> </tr> <tr> <td>AU</td> <td>577848 B2</td> <td>06-10-1988</td> </tr> <tr> <td>AU</td> <td>4148285 A</td> <td>01-05-1986</td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>8501897 A</td> <td>06-05-1986</td> </tr> <tr> <td>CA</td> <td>1232215 A1</td> <td>02-02-1988</td> </tr> <tr> <td>DE</td> <td>3567428 D1</td> <td>16-02-1989</td> </tr> <tr> <td>DK</td> <td>485285 A</td> <td>24-04-1986</td> </tr> <tr> <td>EP</td> <td>0180286 A1</td> <td>07-05-1986</td> </tr> <tr> <td>ES</td> <td>296552 U</td> <td>16-11-1987</td> </tr> <tr> <td>GR</td> <td>852553 A1</td> <td>24-02-1986</td> </tr> <tr> <td>JP</td> <td>61104956 A</td> <td>23-05-1986</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>854223 A</td> <td>24-04-1986</td> </tr> <tr> <td>ZA</td> <td>8502692 A</td> <td>27-11-1985</td> </tr> </table> | AT | 39903 T | 15-01-1989 | AU | 577848 B2 | 06-10-1988 | AU | 4148285 A | 01-05-1986 | BR | 8501897 A | 06-05-1986 | CA | 1232215 A1 | 02-02-1988 | DE | 3567428 D1 | 16-02-1989 | DK | 485285 A | 24-04-1986 | EP | 0180286 A1 | 07-05-1986 | ES | 296552 U | 16-11-1987 | GR | 852553 A1 | 24-02-1986 | JP | 61104956 A | 23-05-1986 | NO | 854223 A | 24-04-1986 | ZA | 8502692 A | 27-11-1985 |
| AT                                     | 39903 T          | 15-01-1989              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| AU                                     | 577848 B2        | 06-10-1988              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| AU                                     | 4148285 A        | 01-05-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| BR                                     | 8501897 A        | 06-05-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| CA                                     | 1232215 A1       | 02-02-1988              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| DE                                     | 3567428 D1       | 16-02-1989              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| DK                                     | 485285 A         | 24-04-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| EP                                     | 0180286 A1       | 07-05-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| ES                                     | 296552 U         | 16-11-1987              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| GR                                     | 852553 A1        | 24-02-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| JP                                     | 61104956 A       | 23-05-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| NO                                     | 854223 A         | 24-04-1986              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |
| ZA                                     | 8502692 A        | 27-11-1985              |  |    |         |            |    |           |            |    |           |            |    |           |            |    |            |            |    |            |            |    |          |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |    |            |            |    |          |            |    |           |            |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/CH 02/00133

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/28 A61K9/08

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 A61J B65D

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)  
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A           | US 4 566 600 A (CHANG LONG F)<br>28 janvier 1986 (1986-01-28)<br>colonne 6, ligne 23 - ligne 25; figures<br>--- | 1-6                           |
| A           | EP 0 180 286 A (FRIZON MAUD)<br>7 mai 1986 (1986-05-07)<br>page 2, ligne 16 - ligne 21; figures<br>-----        | 1-6                           |

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
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*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)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*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
- \*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
- \*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
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/2002

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  
Cametz, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/CH 02/00133

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| US 4566600                                      | A | 28-01-1986             | AUCUN                                   |                        |
| EP 0180286                                      | A | 07-05-1986             | AT 39903 T                              | 15-01-1989             |
|   |   |                        | AU 577848 B2                            | 06-10-1988             |
|   |   |                        | AU 4148285 A                            | 01-05-1986             |
|   |   |                        | BR 8501897 A                            | 06-05-1986             |
|   |   |                        | CA 1232215 A1                           | 02-02-1988             |
|   |   |                        | DE 3567428 D1                           | 16-02-1989             |
|   |   |                        | DK 485285 A                             | 24-04-1986             |
|   |   |                        | EP 0180286 A1                           | 07-05-1986             |
|   |   |                        | ES 296552 U                             | 16-11-1987             |
|   |   |                        | GR 852553 A1                            | 24-02-1986             |
|   |   |                        | JP 61104956 A                           | 23-05-1986             |
|   |   |                        | NO 854223 A                             | 24-04-1986             |
|   |   |                        | ZA 8502692 A                            | 27-11-1985             |