

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических композиций для лечения неопластических заболеваний и, в частности, оно относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение платины.

### Краткое описание существа изобретения

Настоящее изобретение относится к новым стабильным композициям оксалиплатина, в которых молочная кислоты и/или ее фармацевтически приемлемая соль служит новым средством для изготовления лекарственной формы с улучшенной стабильностью. Способ изготовления указанных композиций, готовых для введения, и их применение в противоопухолевой терапии также входит в объем настоящего изобретения.

### Предпосылки к созданию изобретения

Оксалиплатин, известный также как L-ОНР, представляет собой третье поколение платинового комплекса.

Термин «оксалиплатин», используемый в настоящем документе, включает цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), его оптический энантиомер цис-оксалат(транс-d-1,2-диаминоциклогексан)платины(II) и любую их рацемическую смесь. Термин «оксалиплатин» также включает цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), имеющий высокую оптическую чистоту, а именно оптическую чистоту, равную или выше 99,5%, например цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), у которого температура плавления находится в пределах от 198 до 292°C, полученный способом, описанным в патенте США № 5338874 на имя Tanaka, и, особенно, цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), который обладает оптической чистотой 99,94% или выше и температурой плавления в пределах от 198,3 до 199,7°C, полученный способом, описанным в патенте США № 5420319 на имя Tanaka.

Оксалиплатин начали использовать в клинике, и он получил разрешение на продажу. Во время его разработки оксалиплатин вызвал живой интерес, благодаря, во-первых, своей противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*, особенно, на резистентных к цисплатину моделях и клеточных линиях, экспрессирующих гены резистентности, и, во-вторых, своей хорошей клинической переносимости, отсутствию почечной токсичности и ототоксичности, в сочетании с низкой гематотоксичностью. В комбинации с другими противоопухолевыми цитотоксичными агентами (5-FU, ралтитрекседом, иринотеканом или цисплатином), оксалиплатин оказывает аддитивное и, часто, синергическое цитотоксическое действие. Комбинация оксалиплатин-SFU + FA в настоящее время принята для лечения колоректального рака с метастазами. Что касается его конкретных цитотоксических свойств и его активности в отношении клеток с дефицитом исправления ошибочного спаривания оснований (которые являются резистентными к цисплатину и карбоплатину), оксалиплатин показал свой потенциал в отношении обширного ряда типов солидных опухолей, особенно, в сочетании с другими цитотоксическими агентами, что открывает пути к более обширному ряду показаний.

Kidani et al., патент США № 4169846, описывает комплексы цис-платины (II) 1,2-диаминоциклогексана, активные в качестве противоопухолевых соединений. Цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины (II) особо описан в примере 4 (i).

В патенте США № 5633016 на имя SmithKline Beecham описан способ ингибирования роста опухолевых клеток с использованием синергической комбинации аналога камптотецина и координационного соединения платины, например, цисплатина и оксалиплатина.

В патенте США № 5290961 на имя Tanaka описан способ получения различных соединений платины, включая оксалиплатин, который включает добавление ионного раствора серебра к дигалогенному соединению цис-платины (II), отфильтровывание галогенида серебра, добавление иодидного соединения и активированного угля, затем добавление органической двухосновной кислоты.

В патентах США №№ 5338874, 5298642 и 5420319 на имя Tanaka описан оптически чистый оксалиплатин и способы его получения.

В международной патентной заявке WO 94/12193 на имя Debiopharm описана лиофилизированная композиция для совместного введения цисплатина и оксалиплатина.

В патенте США № 5420319 на имя Tanaka описан оксалиплатин, имеющий высокую оптическую чистоту, и способы его получения. В патенте США № 5716988 на имя Debiopharm описан стабильный препарат оксалиплатина для парентерального введения, включающий водный раствор оксалиплатина с концентрацией от 1 до 5 мг/мл и pH в пределах от 4,5 до 6.

В европейской патентной заявке № 714854 на имя Tanaka описана комбинация: (а) по меньшей мере одного соединения из цисплатина, карбоплатина, 5-фторурацила (5-FU), тегафула, кармофула, доксифлуридина, урацила, иринотекана, адриамицина, этопозида, митомицина, митоксантрона и блеомицина, и (б) оксалиплатина, которая обладает аддитивным или синергическим действием на гибель клеток во время лечения злокачественной опухоли.

В патенте США № 5959133 на имя Tanaka описан высокопродуктивный способ получения хелирующих платиновых комплексов, включая оксалиплатин, которые не содержат примеси комплекса ди-гидроксоплатины.

В патенте США № 6287593 на имя Pharmacia & Upjohn описан фосфолипидный комплекс дикарбоксилата платины, включая оксалиплатин, который можно повторно растворять в фармацевтически приемлемом носителе, с лиофилизацией или без нее, и вводить пациенту для лечения злокачественной опухоли и других заболеваний.

В европейской патентной заявке № 1121117 на имя Debiopharm описан жидкий фармацевтический препарат оксалиплатина, упакованный в контейнер, предпочтительно, в герметичный мягкий мешок, для медицинского применения. Жидкий препарат оксалиплатина может быть предпочтительно представлен в форме мешка с несколькими отделениями, содержащими дозы готового к применению раствора.

В патенте США № 6063780 на имя Sanofi-Synthelabo описано лечение солидных опухолей у млекопитающих совместным введением 1,4-диоксида 3-амино-1,2,4-бензотриазина (тирапазамина), паклитаксела и оксалиплатина.

В международной патентной заявке WO 01/15691 на имя Debiopharm описаны стабильные растворы оксалиплатина, готовые для парентерального введения, содержащие 1,2-пропандиол, глицерин, мальтит, сахарозу и/или инозит.

В патенте США № 6066666 на имя BioNumerik описаны фармацевтические композиции, включающие аналоговое соединение платины, например оксалиплатин, и защитный агент, имеющий сульфгидрильную часть или представляющий собой восстанавливаемый дисульфид.

В международной патентной заявке WO 01/66102 на имя Bristol-Myers Squibb описаны пероральные лекарственные формы для введения комбинации тегафур + урацил (UFT), фолиновой кислоты и оксалиплатина, а также способы их применения.

В патенте США № 6306902 на имя Sanofi-Synthelabo описана композиция стабильного раствора оксалиплатина, включающая терапевтически эффективное количество оксалиплатина, эффективное стабилизирующее количество буферного агента и фармацевтически приемлемый носитель, в которой буферный агент представляет собой шавелевую кислоту или ее соль с щелочным металлом.

В патентной заявке США № 2001/0041712 на имя Bissery M.C. описаны композиции и способы лечения опухолей, включающие введение СРТ-11 с оксалиплатином.

В настоящее время оксалиплатин поставляется только в форме лиофилизированных препаратов, которые необходимо повторно растворять перед введением. Выпускаемая в настоящее время композиция представляет собой лиофилизированный порошок (50, 100 мг), который перед введением пациенту необходимо повторно растворить в воде для инъекций или 5% растворе глюкозы, и окончательно развести 5% раствором глюкозы (до конечной концентрации 0,2 мг/мл).

Ллиофилизированный оксалиплатин может иметь некоторые недостатки, которые делают использование этого продукта в указанной фармацевтической форме не особенно привлекательным.

Как производство, так и повторное растворение таких препаратов подвергает участвующий в процессе персонал (рабочих, фармацевтов, медицинских работников, сиделок) риску контаминации, который является особенно серьезным в силу токсичности противоопухолевых веществ. Для введения лиофилизированного препарата требуется двухэтапная манипуляция с лекарственным средством; лиофилизированный осадок сначала нужно повторно растворить, а затем ввести, и, помимо этого, в некоторых случаях для полного растворения порошка может потребоваться встряхивание.

Риск, связанный с производством и повторным растворением лиофилизированного препарата, был бы в большой степени снижен, если бы существовал готовый к применению (RTU) раствор оксалиплатина, изготовление и введение которого не требует лиофильной сушки или повторного растворения.

Для того, чтобы удовлетворить потребность в растворах оксалиплатина в форме RTU, способной преодолеть описанные выше недостатки, уже предложены некоторые композиции, например, композиции RTU от Debiopharm и Sanofi-Synthelabo, описанные в патентах США №№ 5716988 и 6306902, соответственно. Обе указанные композиции, как сообщают, представляют собой стабильные композиции RTU, содержащие оксалиплатин.

Поставленной целью, таким образом, является дальнейшее повышение стабильности, а также возможность удобного хранения лекарственных форм в течение длительного периода времени.

Настоящее изобретение удовлетворяет указанным целям с помощью композиций оксалиплатина в форме RTU, обладающих превосходной стабильностью по сравнению с указанными выше известными препаратами RTU. В настоящее время неожиданно было установлено, что введение молочной кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве стабилизирующего агента в водный раствор оксалиплатина служит новым способом изготовления композиции с улучшенной стабильностью по сравнению с водной композицией RTU, описанной в патенте США № 5716988 на имя Debiopharm, и с водным раствором, стабилизированным шавелевой кислотой или ее солью с щелочным металлом, описанным в патенте США № 6306902 на имя Sanofi-Synthelabo.

#### **Подробное описание изобретения**

Целью настоящего изобретения является создание стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей композицию, выбранную из группы, состоящей из (а) оксалиплатина, эффективного стабилизирующего количества молочной кислоты и фармацевтически приемлемого носителя; (б) оксалиплатина, эффективного стабилизирующего количества фармацевтически приемлемой соли молочной кисло-

ты и фармацевтически приемлемого носителя; и (с) оксалиплатина, эффективного стабилизирующего количества молочной кислоты и фармацевтически приемлемой соли молочной кислоты и фармацевтически приемлемого носителя.

Новые композиции оксалиплатина по настоящему изобретению имеют значительно улучшенную стабильность при хранении по сравнению с наиболее близкими известными композициями.

Ни в одном из более ранних источников, известных заявителям, не описаны композиции оксалиплатина, подобные представленным в настоящей заявке.

Насколько известно заявителям, фармацевтические композиции оксалиплатина по настоящему изобретению ранее не были известны и не предлагались специалистами.

Фармацевтически приемлемая соль молочной кислоты представляет собой, например, ее соль с щелочным металлом, таким как, например, натрий или калий, особенно лактат натрия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты и фармацевтически приемлемый носитель.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты и воду в качестве носителя.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество фармацевтически приемлемой соли молочной кислоты и фармацевтически приемлемый носитель.

В предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество соли молочной кислоты с щелочным металлом и фармацевтически приемлемый носитель.

В более предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество лактата натрия и фармацевтически приемлемый носитель.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество лактата натрия и воду в качестве носителя.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к стабильной композиции раствора оксалиплатина, включающей оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты и ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение включает в себя также стабильную композицию раствора оксалиплатина, как определено выше, в которой оксалиплатин представляет собой, в частности, цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), более конкретно, цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), имеющий высокую оптическую чистоту, еще более конкретно, цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), имеющий температуру плавления в пределах от 198 и 292°C, и цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), имеющий оптическую чистоту, равную или превышающую 99,94%, такой как, например, цис-оксалат(транс-1-1,2-диаминоциклогексан)платины(II), имеющий температуру плавления в пределах от 198,3 до 199,7°C.

Способ стабилизации композиции оксалиплатина, который включает добавление эффективного стабилизирующего количества молочной кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли к водному носителю, а затем растворение оксалиплатина в указанном носителе, также входит в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемый носитель по настоящему изобретению может представлять собой воду или любой раствор, содержащий воду и дополнительные растворители, которые являются растворимыми/смешиваемыми с водой, такие как, например, этанол, глицерин, пропиленгликоль и полиоксипропиленгликоли, и дополнительные наполнители, которые обеспечивают композиции изотоничность, такие как, например, декстроза или физиологический раствор. Предпочтительно, носитель представляет собой воду.

Количество оксалиплатина, содержащегося в композиции по настоящему изобретению, может находиться в пределах от 0,1 до 10 мг/мл, предпочтительно от 2 до 5 мг/мл.

Стабилизирующее количество молочной кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли может находиться в пределах от молярной концентрации  $5 \times 10^{-7}$  М до 1 М, предпочтительно, в пределах от  $5 \times 10^{-5}$  М до  $5 \times 10^{-3}$  М.

pH композиций раствора оксалиплатина может находиться в пределах приблизительно от 3 до 9, предпочтительно от 3 до 7.

Композицию по настоящему изобретению можно изготовить способом, включающим стадии изготовления водного носителя с подходящим количеством молочной кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, а затем растворения оксалиплатина в указанном носителе.

Предпочтительно, раствор по настоящему изобретению поставляется в герметично запечатанном контейнере.

Еще одна цель настоящего изобретения включает применение композиции по настоящему изобретению для лечения злокачественной опухоли.

Способ лечения злокачественной опухоли, который включает введение композиции по настоящему изобретению пациенту, который в этом нуждается, также входит в объем настоящего изобретения.

Термин «лечение», используемый в настоящем документе, если не указано иное, означает обеспечение обратного развития, облегчение, ингибирование прогрессирования или профилактику заболевания или состояния, к которому применяется данный термин, или одного или более симптомов указанного заболевания или состояния. Термин «терапия», используемый в настоящем документе, относится к акту «лечения», определенного непосредственно выше.

В указанных выше способах эффективная доза оксалиплатина, которую следует вводить пациенту, находится в пределах приблизительно от 10 до 250 мг/м<sup>2</sup>, более предпочтительно, в пределах приблизительно от 30 до 180 мг/м<sup>2</sup>, и, наиболее предпочтительно, составляет приблизительно 85 мг/м<sup>2</sup>. Однако следует понимать, что вводимая терапевтическая доза будет определяться врачом в свете имеющихся обстоятельств, включая тяжесть состояния, по поводу которого осуществляется лечение, и выбранный путь введения. Таким образом, указанные выше пределы доз не предназначены для какого бы то ни было ограничения настоящего изобретения.

Также особенностью настоящего изобретения является то, что композицию, описанную в настоящем документе, можно комбинировать с другими химиотерапевтическими агентами для лечения заболеваний и нарушений, обсуждавшихся выше. Например, композицию по настоящему изобретению можно комбинировать с алкилирующими агентами, такими как фторурацил (5-FU) в отдельности или в еще одной комбинации с лейковорином; или с другими алкилирующими агентами, такими как, без ограничения, другие пиримидиновые аналоги, такие как UFT, капецитабин, гемцитабин и цитарабин; с алкилсульфонатами, например бусульфаном (использующимся для лечения хронического гранулоцитарного лейкоза), импросульфаном и пипосульфаном; азиридинами, например бензодепой, карбохоном, метуредепой и уредепой; этилениминами и метилмеламинами, например алтретамином, триэтиленмеламином, триэтиленфосфорамидом, триэтилендиофосфорамидом и триметилломеламином; и азотными горчицами, например хлорамбуцилом (использующимся для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, первичной макроглобулинемии и неходжкинской лимфомы), циклофосфамидом (использующимся для лечения болезни Ходжкина, множественной миеломы, нейробластомы, рака молочной железы, рака яичников, рака легкого, опухоли Вильма и рабдомиосаркомы), эстрамустином, ифосфамидом, новембрихином, преднимустином и урациловой горчицей (использующейся для лечения первичного тромбоцитоза, неходжкинской лимфомы, болезни Ходжкина и рака яичников); и триазинами, например дакарбазином (использующимся для лечения саркомы мягких тканей). Подобно этому, можно ожидать, что композиция по настоящему изобретению будет обладать благоприятным действием в комбинации с другими антиметаболическими химиотерапевтическими агентами, такими как, без ограничения, аналоги фолиевой кислоты, например, метотрексат (использующийся для лечения острого лимфолейкоза, хориокарциномы, рака молочной железы, mycosis fungoides, рака головы и шеи и остеогенной саркомы) и птероптерин; и пуриновые аналоги, такие как меркаптопурин и тиогуанин, которые находят применение для лечения острого гранулоцитарного, острого лимфоцитарного и хронического гранулоцитарного лейкозов. Можно также ожидать, что композиция по настоящему изобретению окажется эффективной в комбинации с химиотерапевтическими агентами на основе натуральных продуктов, такими как, без ограничения, алкалоиды *vinca*, например, винбластин (использующийся для лечения рака молочной железы и яичка), винкристин и виндезин; эпиподофилотоксины, например этопозид и тенипозид, которые являются полезными для лечения рака яичка и саркомы Капоши; антибиотические химиотерапевтические агенты, например даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин и митоцин (использующийся для лечения рака желудка, шейки матки, толстого кишечника, молочной железы, мочевого пузыря и поджелудочной железы), дактиномицин, темозоломид, пликамицин, блеомицин (использующийся для лечения рака кожи, пищевода и мочеполовой системы); неморубин и ферментативные химиотерапевтические агенты, такие как L-аспарагиназа. Помимо вышесказанного, можно ожидать, что композиция по настоящему изобретению может обладать благоприятным действием при применении в комбинации с другими координационными комплексами платины, например, цисплатином и карбоплатином, замещенными мочевины, такими как гидроксимочевина; метилгидразиновыми производными, например прокарбозином; адренкортикальными депрессантами, например митотаном, аминоглутетимидом; и гормонами и антагонистами гормонов, такими как адренкортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат); эстрогены (например, диэтилстильбэстрол); антиэстрогены, такие как тамоксифен; андрогены, например тестостерона пропионат; и ингибиторы ароматаз (такие как, например, форместан, фадрозол, летрозол, анастрозол и эксеместан).

Композиция по настоящему изобретению также может быть активной в комбинации с ингибитором топоизомеразы I, таким как, например, иринотекан (CPT-11), топотекан, рубитекан и луртотекан.

Следующие примеры иллюстрируют, но ни коим образом не ограничивают настоящее изобретение. Все процитированные источники целиком включены в настоящий документ в качестве ссылок.

## Примеры

Пример 1. Получение растворов оксалиплатина.

Растворы изготавливали с помощью следующей процедуры.

Изготавливают водный носитель, взвешивая соответствующее количество органической кислоты или одной из ее солей с целью получения необходимой молярности; добавляют воду для инъекций до нужного конечного объема.

Взвешивают оксалиплатин и помещают его в подходящий контейнер, добавляют необходимое количество водного носителя для получения, в качестве примера, конечной концентрации 2 мг/мл.

Растворение активного соединения в водном носителе происходит легко при простом магнитном перемешивании или обработке ультразвуком.

Были изготовлены следующие композиции, представленные в табл. 1.

Таблица 1

	Неактивный ингредиент (ингредиенты)	Концентрация оксалиплатина	pH
КОМПОЗИЦИЯ 1	Вода для инъекций	2 мг/мл	6,7
КОМПОЗИЦИЯ 2	Оксалат натрия 0,0005 М	2 мг/мл	7,1
КОМПОЗИЦИЯ 3	Молочная кислота 0,0004 М	2 мг/мл	3,7
КОМПОЗИЦИЯ 4	Ацетат 0,1 М	2 мг/мл	4,8
КОМПОЗИЦИЯ 5	Цитрат 0,1 М	2 мг/мл	5,1

Композиция 1 представляет собой показательный пример композиций, описанных в патенте США № 5 716 988 на имя Debiopharm.

Композиция 2 представляет собой показательный пример композиций, описанных в патенте США № 6 306 902 на имя Sanofi-Synthelabo.

Композиция 3 представляет собой показательный пример композиции по настоящему изобретению.

Композиция 4 и композиция 5 представляют собой стандартные композиции, описанные в патенте США № 6 306 902 на имя Sanofi-Synthelabo.

Пример 2. Изучение стабильности.

Описанные выше в примере 1 композиции изучали в ходе ускоренного исследования стабильности, и химический анализ активного соединения производили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) спустя 1 и 3 месяца после хранения при 40°C и относительной влажности 75%.

Результаты, выраженные в процентных долях от взвешенного количества активного соединения, представлены в табл. 2.

Таблица 2

	1 месяц	3 месяца
КОМПОЗИЦИЯ 1	97,1	61,9
КОМПОЗИЦИЯ 2	97,5	95,4
КОМПОЗИЦИЯ 3	100,0	99,5
КОМПОЗИЦИЯ 4	100,5	69,2
КОМПОЗИЦИЯ 5	28,5	Не определялось

Представленные в таблице данные ясно показывают, что простой водный раствор оксалиплатина не является стабильным через 3 месяца хранения в условиях исследования;

композиция с молочной кислотой показала стабилизационные возможности в отношении активного соединения, которые являются более эффективными, чем у всех других изучавшихся моно- и биорганических кислот.

Пример 3. Изучение стабильности.

Второе исследование химической стабильности осуществлялось на следующих композициях, представленных в табл. 3 и изготовленных в соответствии с процедурой, описанной в примере 1.

Целью этого второго исследования являлась оценка стабилизирующего влияния различных концентраций молочной кислоты и лактата натрия, а также различных значений pH на активное соединение.

Таблица 3

	Неактивные ингредиенты	Концентрация оксалиплатина	pH
КОМПОЗИЦИЯ 6	Молочная кислота 0,005 М	2 мг/мл	3,1
КОМПОЗИЦИЯ 7	Молочная кислота 0,0005 М	2 мг/мл	3,8
КОМПОЗИЦИЯ 8	Молочная кислота 0,0001 М	2 мг/мл	4,7
КОМПОЗИЦИЯ 9	Молочная кислота 0,00005 М	2 мг/мл	5,1
КОМПОЗИЦИЯ 10	Лактат натрия 0,005 М	2 мг/мл	6,3

Полученные результаты суммированы в следующей табл. 4 и показывают, что даже очень малые количества молочной кислоты и лактата натрия обладают стабилизационными возможностями в отношении водного раствора оксалиплатина.

Таблица 4

	1 месяц	3 месяца
КОМПОЗИЦИЯ 6	99,5	99,0
КОМПОЗИЦИЯ 7	101,4	99,5
КОМПОЗИЦИЯ 8	99,5	99,5
КОМПОЗИЦИЯ 9	103,0	106,0
КОМПОЗИЦИЯ 10	98,0	100,5

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная композиция оксалиплатина в виде раствора, включающая оксалиплатин, молочную кислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль в эффективном стабилизирующем количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Стабильная композиция оксалиплатина в виде раствора, включающая оксалиплатин, эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемая соль молочной кислоты представляет собой соль с щелочным металлом.

4. Композиция по п.3, в которой соль молочной кислоты с щелочным металлом представляет собой лактат натрия.

5. Композиция по одному из пп.1-4, в которой носитель представляет собой воду.

6. Композиция по п.1 или 2, в которой эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли находится в пределах молярных концентраций от  $5 \times 10^{-7}$  до 1 М.

7. Композиция по п.6, в которой эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли находится в пределах молярных концентраций от  $5 \times 10^{-5}$  до  $5 \times 10^{-3}$  М.

8. Композиция по п.2 или 7, в которой эффективное стабилизирующее количество молочной кислоты составляет  $4 \times 10^{-4}$  М.

9. Композиция по п.1 или 2, в которой pH раствора находится в пределах от 3 до 9.

10. Композиция по п.9, в которой pH раствора находится в пределах от 3 до 7.

11. Композиция по п.1 или 2, в которой количество оксалиплатина находится в пределах от 0,1 до 10 мг/мл.

12. Композиция по п.11, в которой количество оксалиплатина находится в пределах от 2 до 5 мг/мл.

13. Применение композиции по п.1 для лечения злокачественной опухоли.

14. Способ лечения злокачественной опухоли, который включает введение композиции по п.1 пациенту, который в этом нуждается.

15. Способ стабилизации композиции оксалиплатина, который включает добавление эффективного стабилизирующего количества молочной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли или обеих к водному носителю, а затем растворение оксалиплатина в указанном носителе.

16. Композиция по п.1, в которой оксалиплатин представляет собой (транс-1-1,2-диаминоциклогексан)дисульфат платины(II).

17. Композиция по п.1, в которой оксалиплатин представляет собой (транс-1-1,2-диаминоциклогексан)дисульфат платины(II), имеющий оптическую чистоту, равную или превышающую 99,5%.

18. Композиция по п.17, в которой температура плавления (транс-1-1,2-диаминоциклогексан)цис-оксалата платины(II) находится в пределах от 198 до 292°C.

19. Композиция по п.17, в которой (транс-1-1,2-диаминоциклогексан)цис-оксалат платины(II) обладает оптической чистотой, равной или превышающей 99,94%.

20. Композиция по п.19, в которой температура плавления (транс-1-1,2-диаминоциклогексан)цис-оксалата платины(II) находится в пределах от 198,3 до 199,7°C.

