



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103476397 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201280012405. 6

(22) 申请日 2012. 03. 05

(30) 优先权数据

10-2011-0021224 2011. 03. 10 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2012/001601 2012. 03. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/121523 EN 2012. 09. 13

(73) 专利权人 健一制药株式会社

地址 韩国忠清南道

(72) 发明人 宋泰昊 徐城基 李磨世

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

11002

代理人 王朋飞 刘成春

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61K 31/505(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1396828 A, 2003. 02. 12, 实施例 1, 说明书第 3 页第 25 行至第 4 页第 28 行.

US 2009/0253722 A1, 2009. 10. 08, 说明书第 12-13 段, 79-80 段.

审查员 张朝磊

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种制备用于注射的含培美曲塞或其盐的无抗氧化剂溶液形式的药物制剂的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种制备用于注射的无抗氧化剂的溶液形式的药物制剂的方法, 该方法包括: (a) 将用于注射的含有培美曲塞或其盐的溶液中的溶氧浓度控制在 1ppm 或更小; 以及 (b) 在氧分压为 0. 2%v/v 或更小的封闭系统中, 用步骤 (a) 得到的溶液填充用于注射的容器。

1. 一种制备用于注射的无抗氧化剂的溶液形式的药物制剂的方法,所述方法包括:

(a) 通过使用选自真空除气法、蒸馏除气法、N₂鼓泡除气法、膜除气法以及催化剂-树脂除气法中的至少一种除气方法,将用于注射的含有培美曲塞或其盐的溶液中的溶氧浓度控制在 1ppm 或更小;以及

(b) 在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中,用步骤 (a) 得到的溶液填充用于注射的容器。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中通过将培美曲塞或其盐和选自由氯化钠、甘露醇和 pH 控制剂组成的组的至少一种赋形剂溶解在溶氧浓度为 1ppm 或更小的用于注射的水中来实施步骤 (a),其中通过使用选自真空除气法、蒸馏除气法、N₂鼓泡除气法、膜除气法以及催化剂-树脂除气法中的至少一种除气方法,控制所述溶氧浓度。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中步骤 (a) 和步骤 (b) 均在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中实施。

4. 一种制备用于注射的无抗氧化剂的溶液形式的药物制剂的方法,所述方法包括:

(a):将培美曲塞或其盐和选自由氯化钠、甘露醇和 pH 控制剂组成的组的至少一种赋形剂溶解在用于注射的水中;然后将惰性气体在减压或真空条件下鼓入得到的溶液中,以将溶氧浓度调整为 1ppm 或更小;和 (b) 在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中,用所述步骤 (a) 获得的溶液填充注射用容器。

一种制备用于注射的含培美曲塞或其盐的无抗氧化剂溶液形式的药物制剂的方法

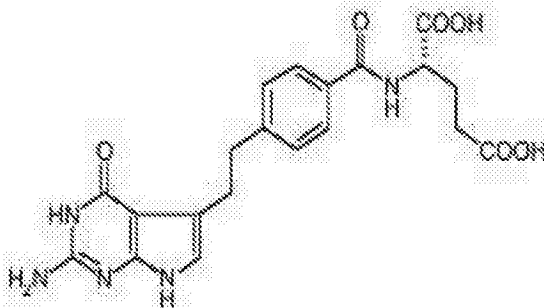
技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备用于注射的、含有培美曲塞或其盐作为活性成分、无抗氧化剂溶液形式的药物制剂的方法。

背景技术

[0002] 培美曲塞 (pemetrexed) 或其盐 (例如二钠盐) 是一种抗叶酸的抗肿瘤药, 其化学名称为: N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸, 用下式表示 (美国专利第 US5,344,932 号):

[0003]



[0004] 目前, 培美曲塞或其盐以冻干粉剂的形式用于注射。将冻干粉剂使用例如生理盐水重组后, 施用至患者。然而, 通过复杂的冷冻工艺来制备这样的冻干粉剂会增加制造成本。此外, 为了将冻干粉剂施用至临床或医院的患者, 必须有使用生理盐水的重组步骤, 这会带来不便和重组步骤中微生物污染的风险。

[0005] 因此, 期望以可注射剂型的形式来配制培美曲塞或其盐, 例如用于注射的溶液, 从而允许在临床或医院中直接使用。然而, 培美曲塞在用于注射的介质 (例如, 用于注射的水) 中的稳定性较低, 因而会产生各种降解产物。为解决这个问题, 国际专利号 W02001/56575 公开了一种液体制剂, 其包括培美曲塞和抗氧化剂例如硫代甘油、L-半胱氨酸或巯基乙酸。根据 W02001/56575 的公开, 尽管常用的诸如焦亚硫酸钠、抗坏血酸、乙二胺四乙酸钠、龙胆酸单乙醇胺、甲醛次硫酸氢钠和亚硫酸氢钠的抗氧化剂并不提供期望的制剂特性, 但以下三种抗氧化剂, 即硫代甘油、L-半胱氨酸和巯基乙酸, 可以用来制备用于注射的稳定的液体制剂。

[0006] 此外, 国际专利公开第 W02010/30598 号披露了一种固体药物制剂及其制备方法, 该固体药物制剂包括无定形的培美曲塞或其盐。国际专利公开第 W02001/62760 号披露了培美曲塞的七水合物形式及其制备方法。根据 W02001/62760 的公开, 该七水合物比半五水合物在水分含量方面具有更高的稳定性。

发明内容

[0007] 技术问题

[0008] 为了研发出一种用于注射的溶液形式且稳定性提高的药物制剂,发明人进行了各种研究。我们惊奇地发现,当用于注射的溶液中的溶解氧通过例如除气基本上除去(即大约 1ppm 或更小)时,甚至不使用稳定剂例如抗氧化剂,也可以制备含有培美曲塞或其盐的稳定的液体制剂。

[0009] 因此,本发明提供了一种制备用于注射的含有培美曲塞或其盐作为活性成分且无抗氧化剂的溶液形式的药物制剂的方法。

[0010] 技术方案

[0011] 根据本发明的一个方面,提供了一种制备用于注射的、无抗氧化剂的溶液形式的药物制剂的方法,该方法包括:

[0012] (a) 将用于注射的含有培美曲塞或其盐的溶液中的溶解氧的浓度控制在 1ppm 或更小;以及 (b) 在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中,用步骤 (a) 中得到的溶液填充用于注射的容器。

[0013] 在本发明的一个实施方案中,可以通过将培美曲塞或其盐和选自氯化钠、甘露醇和 pH 控制剂组成的组的至少一种赋形剂溶解在溶氧浓度为 1ppm 或更小的用于注射的水中来实施步骤 (a)。而且,在该实施方案中,步骤 (a) 和步骤 (b) 都可以在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中实施。

[0014] 在本发明的另一个实施方案中,可以通过以下方式实施步骤 (a):将培美曲塞或其盐和选自氯化钠、甘露醇和 pH 控制剂组成的组的至少一种赋形剂溶解在用于注射的水中;然后将惰性气体鼓入得到的溶液中,以将溶氧浓度调整至 1ppm 或更小。在该实施方案中,可以在减压下或在真空中鼓入惰性气体。

[0015] 本发明的有益效果

[0016] 本发明新发现,当用于注射的溶液中的溶解氧通过例如除气基本上除去(即大约 1ppm 或更小)时,即使不使用稳定剂例如抗氧化剂,也可以制备含有培美曲塞或其盐的稳定的液体制剂。因此,本发明的方法能够使制备药品所需的赋形剂的使用最少化,从而在安全方面达到了期望的特性。尤其是,本发明的方法能够避免产生由于抗氧化剂的使用带来的任何未知的降解产物和来自抗氧化剂本身的任何氧化降解产物。

具体实施方式

[0017] 通常通过在安瓿瓶或玻璃小瓶中填充物质,然后用惰性气体例如氮气替换其顶部中的环境空气,来避免存储期间可能发生的任何稳定性问题,制备用于注射的溶液形式的药物制剂。由于培美曲塞在用于注射的介质(例如用于注射的水)中的稳定性较低,因而导致各种降解产物的产生,必须使用抗氧化剂例如硫代甘油、L-半胱氨酸或巯基乙酸(参见 W02001/56575)。也就是说,仅通过使用诸如氮气的惰性气体替换其顶部空间无法得到稳定的含培美曲塞的注射剂;因此需要使用具体的抗氧化剂来稳定含培美曲塞的药物制剂。然而,在安全方面,期望使制备药品必需的赋形剂的使用最少化。本发明提供了一种不使用诸如抗氧化剂的稳定剂来制备用于注射的稳定溶液形式的药物制剂的方法。

[0018] 本发明提供了一种制备用于注射的无抗氧化剂溶液形式的药物制剂的方法,该方法包括:(a) 将用于注射的含有培美曲塞或其盐的溶液中的溶氧浓度控制在 1ppm 或更小;以及 (b) 在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中,用步骤 (a) 得到的溶液填充用于注射

的容器。

[0019] 本发明最近发现,当用于注射的溶液中的溶解氧通过例如除气基本上除去(即大约 1ppm 或更小)时,即使不使用诸如抗氧化剂的稳定剂,也可以制备含有培美曲塞或其盐的稳定的液体制剂。因此,本发明的方法可以使制备药品必需的赋形剂的使用最少化,从而在安全方面达到了期望的特性。尤其是,本发明的方法能够避免产生由于抗氧化剂的使用带来的任何未知的降解产物和来自抗氧化剂本身的任何氧化降解产物。

[0020] 根据本发明的方法,可以使用本领域中已知的任何除气方法(参见以下表 1)。

[0021] <表 1>

[0022]

除气方法	机制
真空除气法	降低气体分压,从而除去溶解氧
蒸馏除气法	通过在惰性气氛下蒸馏和冷却来除气
N ₂ 鼓泡除气法	通过在水中鼓入 N ₂ 来除气
膜除气法	通过在疏水聚合物膜的渗透水侧抽真空来除去溶解氧
催化剂-树脂除气法	在树脂上固定还原催化剂例如钯,之后与还原剂例如氢反应以除去溶解氧

[0023] 可以组合使用两种或两种以上的除气方法。组合使用的除气方法的实例包括:真空除气法和 N₂鼓泡除气法的组合,真空除气法和膜除气法的组合,以及真空除气法和催化剂-树脂除气法的组合。此外,可以多次实施除气方法。

[0024] 根据本发明的方法,可以针对用于注射的水或者针对通过将培美曲塞或其盐(与赋形剂一起)溶解在用于注射的水中得到的溶液,控制溶解氧浓度。本领域普通技术人员可以适当地选择各自控制方法中使用的除气方法。例如,可以针对用于注射的水实施蒸馏除气和/或催化剂-树脂除气。而且,可以针对用于注射的水和溶液两者实施膜除气、真空除气和/或 N₂鼓泡除气。

[0025] 在本发明的一个实施方案中,可以通过将培美曲塞或其盐和选自氯化钠、甘露醇和 pH 控制剂组成的组的至少一种赋形剂溶解在用于注射的溶氧浓度为 1ppm 或更小的水中来实施步骤 (a)。在这种情况下,可以在分离的系统或相同的系统中实施步骤 (a) 和步骤 (b)。也就是说,如果在相同的系统中实施步骤 (a) 和步骤 (b),步骤 (a) 和步骤 (b) 都可以在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中实施。

[0026] 在本发明的另一个实施方案中,可以通过以下方式实施步骤 (a):将培美曲塞或其盐和选自氯化钠、甘露醇和 pH 控制剂组成的组的至少一种赋形剂溶解在用于注射的水中;然后使惰性气体(例如氮气或氩气)在得到的溶液中鼓泡,以将溶氧浓度调整为 1ppm 或更小。在该实施方案中,可以在减压下或在真空中鼓入惰性气体。

[0027] 培美曲塞的盐可以是例如培美曲塞二钠,但并不限于此。可以加入氯化钠作为等渗剂;并可以加入甘露醇作为添加剂。此外,如果需要,可以使用诸如氢氧化钠或盐酸的 pH 控制剂。

[0028] 本发明的方法包括：用通过除气获得的可注射溶液填充用于注射的容器，例如安瓿瓶或者玻璃小瓶。也就是说，本发明的方法包括在氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统中，用步骤 (a) 获得的溶液填充用于注射的容器。

[0029] 可以通过注射惰性气体（例如氮气或氩气）来提供氧分压为 0.2% v/v 或更小的封闭系统，从而调整氧分压。例如，诸如手套袋的传统的系统可以用作封闭系统。当如上所述在封闭的系统中实施填充工艺时，可以用惰性气体自动替换用于注射的容器的顶部空间。

[0030] 可以使用传统的方法，例如使用膜滤器灭菌法和 / 或热力灭菌法，对根据本发明制备的用于注射溶液形式的药物制剂灭菌。

[0031] 将参考以下实施例和实验例进一步描述本发明。这些实施例和实验例仅用于说明的目的，并不意图限制本发明的范围。

[0032] 在以下的实施例中，可以通过 Winkler-Azide 滴定法（Winkler 法的叠氮化钠修正）和隔膜电极法（仪器分析）来测量用于注射的水中的溶氧浓度。也就是说，首先使用隔膜电极法，然后通过 Winkler-Azide 滴定法来证实测量结果。仅使用隔膜电极法来测量含培美曲塞的溶液中的溶氧浓度。通过以下步骤来实施使用隔膜电极的方法：(i) 在分析之前向校准后的 BOD 瓶中加入样品；(ii) 将配备有搅拌器的、连接至溶解氧测量装置的氧传感器浸入含有样品的 BOD 瓶中；(iii) 开启溶解氧测量装置的操作开关；然后 (iv) 等待约 5 分钟直至 BOD 瓶中样品的溶氧浓度的值稳定之后，测量溶氧浓度。

[0033] 实施例 1：通过蒸馏除气法制备用于注射的溶液

[0034] 在氮气氛下通过加热器 (heating mental) 加热来蒸馏 700ml 用于注射的水，然后在氮气氛下冷却以除去其中的溶解氧。得到的用于注射的水（脱气水）中的溶氧浓度是 0.5ppm。将培美曲塞二钠（相当于 1.25g 培美曲塞）和 0.45g 氯化钠放入 100ml 玻璃容器中，然后将其置于手套袋 (glove bag) 中。还将玻璃小瓶、橡皮塞和无菌过滤器放入手套袋中。将 pH 酸度计的电极进行校准，洗涤，然后将其放入手套袋中。在减压下将氮气注入手套袋中，以便将氧分压调整至 0.1% v/v。用注射器取 50ml 脱气水，并将其加入到手套袋中的 100ml 玻璃容器中以溶解所述组分。测得手套袋中的 pH 是 7.66。再次使用注射器取得到的溶液，然后通过配备在注射器中的 0.2 μ m 无菌过滤器过滤。用 4ml 得到的滤液填充 5ml 玻璃小瓶，然后用橡皮塞密封。打开手套袋并用铝盖覆盖玻璃小瓶。在高压蒸汽灭菌器中对得到的玻璃小瓶灭菌 15 分钟。

[0035] 实施例 2：通过真空除气法制备用于注射的溶液

[0036] 将培美曲塞二钠（相当于 2.5g 培美曲塞）和 0.9g 氯化钠加入到其盖上配备有进气口和真空排气口的 250ml 玻璃瓶中，然后加入用于注射的 100ml 水以溶解所述组分。用于注射的水中的溶氧浓度是 6.5ppm。将氮气连接至进气口，并且将隔膜真空泵连接至真空排气口。反复实施真空除气操作和氮气吹扫。取一份得到的溶液，用于测量其中的溶氧浓度和 pH。测量的结果是，溶氧浓度是 0.8ppm，并且 pH 是 7.68。

[0037] 用注射器取得到的溶液，并将其放入手套袋中。还将玻璃小瓶、橡皮塞和无菌过滤器放入手套袋中。在减压下将氮气注入手套袋中，以便将氧分压调整为 0.1% v/v。使用注射器取该溶液，然后通过配备在注射器中的 0.2 μ m 无菌过滤器过滤。用 4ml 得到的滤液填充 5ml 玻璃小瓶，然后用橡皮塞密封。打开手套袋并用铝盖覆盖玻璃小瓶。在高压蒸汽灭

菌器中对得到的玻璃小瓶灭菌 15 分钟。

[0038] 对比实施例 1

[0039] 将培美曲塞二钠（相当于 1.25g 培美曲塞）和 0.45g 氯化钠溶解在用于注射的未经除气工序的 50ml 水中。分别测量其中的溶氧浓度和 pH。作为测量的结果，pH 是 7.68，并且溶氧浓度是 6.4mg/L (6.4ppm)。用 0.2 μ m 无菌过滤器过滤得到的溶液。用 4ml 得到的滤液填充 5ml 玻璃小瓶，然后用橡皮塞密封。

[0040] 对比实施例 2

[0041] 将培美曲塞二钠（相当于 1.25g 培美曲塞）和 0.45g 氯化钠溶解在用于注射的未经除气工序的 50ml 水中。分别测量其中的溶氧浓度和 pH。作为测量的结果，该溶液的 pH 是 7.67，并且该溶液的溶氧浓度是 6.4mg/L (6.4ppm)。用注射器取得到的溶液，然后将其放入手套袋中。还将玻璃小瓶、橡皮塞和无菌过滤器放入手套袋中。在减压下将氮气注入手套袋中，以便将氧分压调整为 0.1% v/v。用注射器取该溶液，然后通过配备在注射器中的 0.2 μ m 无菌过滤器过滤该溶液。用 4ml 得到的滤液填充 5ml 玻璃小瓶，然后用橡皮塞密封。打开手套袋并用铝盖覆盖玻璃小瓶。

[0042] 实验例：稳定性试验

[0043] 在压力条件（75 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C，相对湿度为 85 $\pm$ 5%）下，评价根据实施例和对比实施例制备的用于注射的溶液的稳定性。根据《色谱学》(Chromatographia, 2007, 66, pp. 431-434) 中公开的已知的方法，通过高效液相色谱法 (HPLC) 分析培美曲塞和降解产物的含量，在压力条件下 7 天的稳定性试验结果如下表 2 所示。

[0044] <表 2>

[0045]

		对比实施例 1	对比实施例 2	实施例 1	实施例 2
初始	外观	透明淡黄色	透明淡黄色	透明淡黄色	透明淡黄色
	pH	7.68	7.67	7.66	7.68
	含量	99.8%	100.2%	100.1%	99.9%
	降解产物	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
1 天	含量	96.5%	99.7%	99.9%	99.8%
	降解产物	- 总: 3.73% - 个体化合物: 大于 0.1%	- 总: 0.19% - 大于 0.1% 的个体化合物 未检测到	未检测到	未检测到
3 天	含量	93.7%	99.9%	100.2%	100.0%
	降解产物	- 总: 8.23% - 个体化合物: 大于 0.1%	- 总: 0.34% - 个体化合物: 大于 0.1%	未检测到	- 总: 0.06% - 大于 0.1% 的个体化合物未检测到
7 天	外观	深黄色	黄色	透明淡黄色	透明淡黄色
	pH	6.81	7.49	7.67	7.64

[0046]

	含量	91.9%	99.7%	100.1%	99.9%
	降解产物	- 总: 8.67% - 个体化合物: 大于 0.1%	- 总: 0.36% - 个体化合物: 大于 0.1%	未检测	- 总: 0.06% - 大于 0.1% 的个体化合物未检测到

[0047] 由表 2 可以看出,在根据对比实施例的用于注射的溶液(通过使用未调整溶解氧的用于注射的水来制备)中,即使未在高压蒸汽灭菌器中灭菌,当在压力条件下将用于注射的溶液存储 1 周时,明显观察到外观变化和降解产物的增加。与之相比,在根据本发明的实施例 1 和 2 制备的用于注射的溶液中,即使在高压蒸汽灭菌之后,产生的降解产物小于 0.1% 或者未检测到。这些结果表明,本发明的用于注射的溶液具有极好的稳定性。