

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6236165号
(P6236165)

(45) 発行日 平成29年11月22日(2017.11.22)

(24) 登録日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 4 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2016-549357 (P2016-549357)	(73) 特許権者	513131590
(86) (22) 出願日	平成27年11月6日(2015.11.6)		ドン-ア エスティ カンパニー リミテッド
(65) 公表番号	特表2017-504646 (P2017-504646A)		大韓民国 ソウル 02587、トンデム
(43) 公表日	平成29年2月9日(2017.2.9)		ン-グ、チョノ-デロ 64
(86) 国際出願番号	PCT/KR2015/011905		64 Cheonho-daero, Do
(87) 国際公開番号	W02016/080687		ngdaemun-gu, Seoul O
(87) 国際公開日	平成28年5月26日(2016.5.26)		2587 Republic of Ko
審査請求日	平成28年7月29日(2016.7.29)		rea
(31) 優先権主張番号	10-2014-0160225	(74) 代理人	100144048
(32) 優先日	平成26年11月17日(2014.11.17)		弁理士 坂本 智弘
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩を含有する安定な医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ペメトレキセド (pemetrexed) またはその薬学的に許容される塩を活性成分とし、乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインを含む、ペメトレキセド含有即時使用可能な (Ready to Use) 注射溶液組成物。

【請求項 2】

ペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウム：N-アセチル-L-システインのモル濃度比率が1：0.002～0.1：0.05～0.3であることを特徴とする請求項1に記載の即時使用可能な注射溶液組成物。

【請求項 3】

pHが6.0～8.5を示すことを特徴とする請求項1に記載の即時使用可能な注射溶液組成物。

【請求項 4】

(1) 乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインを含む賦形剤を注射用水または生理食塩水溶液に溶解させ、溶液のpHを7.0に調節する段階と、

(2) 前記(1)で製造された溶液にペメトレキセド (pemetrexed) を混合して溶解させ、pHを6.0～8.5に調節する段階と、

(3) 前記(2)で製造された溶液を濾過する段階と、

(4) 前記(3)で得られた溶液をバイアルに充填した後、前記バイアル内の酸素を窒素で置換する段階と、

を含む、ペメトレキセド含有即時使用可能な（Ready to Use）注射剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分としてペメトレキセド（pemetrexed）を含む、即時使用可能な注射溶液組成物に関する。

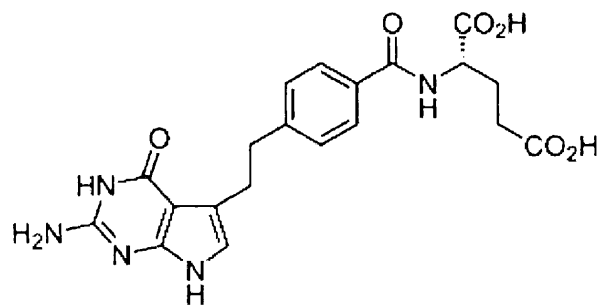
【背景技術】

【0002】

ペメトレキセドは、下記化学式1で示される5-置換ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物であって、 $C_{20}H_{21}N_5O_6$ の実験式を有し、優れた抗葉酸作用を介して、多重標的抗葉酸剤として非小細胞肺癌の治療に使われている。

【0003】

【化1】



【0004】

米国特許公報第5,344,932号には、ペメトレキセドを含む抗葉酸塩誘導体の製造方法が記載されており、欧州公開特許公報第0434426号には、一連の4-ヒドロキシピロロ[2,3-d]ピリミジン-L-グルタミン酸誘導体が開示されている。

【0005】

一方、ペメトレキセドは、その薬学的に許容される塩として医薬品内に存在することができるが、その中でも、ペメトレキセド二ナトリウム塩は、アリムタ（登録商標）注射剤という商品名でイーライリリー社によって販売されており、その剤形は凍結乾燥注射剤である。アリムタ（登録商標）注射剤は、0.9%生理食塩水溶液であって、再溶解および適切な濃度に希釈されて患者に投与される。

【0006】

注射剤は、粉末化された薬物を溶解および希釈して使用する再調製使用型注射剤と、再調製過程を必要とすることなくすぐに使用可能な即時使用可能な注射剤に区分するが、凍結乾燥注射剤は、再溶解および希釈過程を経て使用される再調製使用型注射剤であって、再溶解過程と希釈過程で微生物にさらされるおそれがある。これは、静脈投与する注射剤であることを考慮したとき、患者にとって非常に危険であることがある。また、特にアリムタ（登録商標）注射剤の場合は、細胞毒性抗癌剤であって、薬物の調製を担当する薬剤師、看護師、医師が再溶解および希釈操作中に晒されるおそれがある。したがって、薬物の調製を容易に改善し、微生物などによる汚染を防止することができ、直ぐに使える即時使用可能な注射溶液（RTU（Ready to Use）注射溶液）の開発が必要である。

【0007】

再調製使用型注射剤であるアリムタ（登録商標）注射剤は、凍結乾燥物を再溶解すると、希釈液の状態では緑物質が経時的に増加する安定性の問題を持っているため、一定時間の間にのみ使用可能であるという制約がある。

【0008】

また、再調製使用型注射剤である凍結乾燥注射剤は、凍結乾燥物の製造過程が複雑であり、特別な設備を必要とし、製造期間が長くなるという欠点があるが、即時使用可能な注

10

20

30

40

50

射剤は、液状のR T U注射溶液の過程を単純化することができ、一般的な設備で製造することが可能であり、短時間内に生成することができるという利点がある。

【0009】

国際特許公開公報W O 0 1 / 5 6 5 7 5号では、抗酸化剤および薬学的に許容される賦形剤を含むペメトレキセド液状注射剤について説明しており、国際特許公開公報W O 1 3 / 1 7 9 3 1 0号では、安定化剤を含むペメトレキセド液状注射剤について説明しており、中国特許公開公報第1, 9 0 7, 2 8 4号、中国特許公開公報第1 0 1, 0 8 1, 3 0 1号、欧州特許公開公報第2, 6 6 6, 4 6 3号および欧州特許公開公報第2, 6 1 2, 6 5 5号などでは、ペメトレキセド含有液状注射剤の安定化について開示している。しかし、前記特許公開公報に記載されたペメトレキセド含有液状注射溶液は、実際ペメトレキセドを含有する液状注射剤であって、個別類縁物質0. 2 %以内及び総類縁物質1. 5 %以内のアリムタ（登録商標）注射剤の基準のような結果が立証されておらず、すぐに使える注射溶液として安全性を満たしているのかが分からない。

10

【0010】

実際患者に投与可能な即時使用可能な注射剤としてペメトレキセド液状注射剤を開発するにあたっては、液相状態で主成分を保管期間中に安定的に維持させることができる技術が必要である。特に、ペメトレキセドは、液相溶液状態で注射剤に使用可能な抗酸化剤を単独で使っては十分な安定性が確保できないという難点がある。

【0011】

そこで、本発明者らは、ペメトレキセド含有注射用液状組成物を開発するために研究した結果、長期間の保管安定性が著しく改善されて保管期間中の性状変化が非常に微々たるものであり、個別類縁物質及び総類縁物質が安定に維持され、p Hの変化がなく、含有量も安定に維持される即時使用可能な注射溶液（R T U注射溶液）であって、ペメトレキセドを含有する注射用液状組成物の効果を見出し、本発明を完成した。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、ペメトレキセドまたはその塩を含む安定な即時使用可能な注射溶液組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

30

【0013】

上記目的を達成するために、本発明は、有効成分としてペメトレキセド、乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインを必須的に含む、即時使用可能な注射溶液を提供する。

【0014】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0015】

上述の技術的課題を達成するために、ペメトレキセド含有即時使用可能な注射溶液組成物は、次の条件を満たしなければならない。

第一に、主成分がよく溶けて直ぐに使えるなければならない、

40

第二に、ペメトレキセドが溶解している組成物の安定性が確保されなければならない。

【0016】

従来の即時使用可能な注射用製剤に使用される安定化剤としては、硫化化合物（Sulfide compounds）、EDTA、没食子酸プロピル（Propyl gallate）、トコフェロール（Tocopherol）、TPGS、アミノ酸類、アスコルビン酸（Ascorbic acid）類の有機酸（Organic acids）、クエン酸（Citric acid）、亜硫酸塩（Sulfite）、システイン（cysteine）、BHT、BHAなどがある。

【0017】

本発明において、前記安定化剤の群から選択される1種の安定化剤を添加した場合、ペ

50

メトレキセド含有液状組成物は、保管中に確然な色の変化や類縁物質の増加が観察された。

【0018】

本発明は、有効成分としてペメトレキセを含む即時使用可能な注射溶液において、安定化剤として乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインを必須的に含むことを特徴とする。

【0019】

本発明において、乾燥亜硫酸ナトリウムとN-アセチル-L-システインは、抗酸化作用を介して液相溶液内の酸素を除去して、一緒に含まれている有効成分であるペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の安定性を改善させる役割を行う。特に、1種の抗酸化剤を使用したときとは異なり、色が変化せず、類縁物質の増加量は非常に少なかった。

【0020】

本発明に係る液状組成物は、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩を1~100mg/mLの濃度で含むことができ、好ましくは10~80mg/mLの濃度を含むことができる。ペメトレキセドの濃度が1mg/mL以下である低濃度液状組成物を含む即時使用可能な注射剤は、保管期間中に類縁物質の増加が大きく、ペメトレキセドの濃度が100mg/mL以上である高濃度液状組成物を含む即時使用可能な注射剤は、ペメトレキセドの溶解度の制限により特別な可溶化技術なしでは製造することができないため、本発明から除外される。

【0021】

したがって、本発明に係る液状組成物は、ペメトレキセドと乾燥亜硫酸ナトリウムを1:0.002~0.1（モル濃度）の比率で、かつ、ペメトレキセドとN-アセチル-L-システインを1:0.05~0.3（モル濃度）の比率で含むことができる。下記実験例から分かるように、ペメトレキセド、乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインが1:0.002~0.1:0.05~0.3（モル濃度）の比率で存在する即時使用可能な注射溶液組成物における性状変化がなく、総類縁物質および個別類縁物質の生成を基準以下に抑制し、過酷条件または25℃60%RHの条件および40℃70%RHの条件での保管中にも含有量の変化がほとんどなく保管安定性を維持することができることを確認した。

【0022】

したがって、本発明は、保管安定性に非常に優れ且つ直ぐに使えるように、有効成分としてのペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩、乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインを含む、即時使用可能な注射剤を提供する。

【0023】

また、本発明において、前記ペメトレキセドの薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される遊離酸によって形成された酸付加塩であってもよい。前記遊離酸としては無機酸と有機酸を使用することができ、無機酸としては塩酸、臭素酸、硫酸、亜硫酸、リン酸などを使用することができ、有機酸としてはクエン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、4-トルエンスルホン酸、ガラクトロン酸、エンボン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などを使用することができるが、これに限定されない。また、適切な塩基から誘導された塩として、アルカリ金属、例えばナトリウム、カリウム、またはアルカリ土類金属、例えばマグネシウムを含むことができ、これに限定されない。

【0024】

本発明において、前記ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩は、ラセミ体、光学異性体、同質異像体（多形体、polymorph）、水和物または溶媒和物を全て含んで指し示すものである。本発明に係る前記ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水和物は、非共有分子間力で結合される化学量論的または非化学量論的量的の水を含むことができる。

【0025】

本発明において、前記ペメトレキセド含有即時使用可能な注射溶液組成物を製造するときは、注射用水または0.9%塩化ナトリウム溶液で製造できる。また、本発明において、ペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤は、薬学的に許容される担体、pH調節剤、および通常使用可能な添加剤を含むことができる。

【0026】

本発明に係るペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤は、pH6.0～8.5の範囲で保管期間中の性状変化がなく、類縁物質がほとんど発生しないため安定している。

【0027】

また、本発明は、ペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤を製造するときには、バイアル内の酸素を窒素またはアルゴンなどの気体を用いて置換することができる。本発明のペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤は、通常の注射用製剤製造業者が考慮することが可能な容器に開発できる。例えば、ガラスバイアル、事前充填注射、アンプル、ガラス瓶、プラスチック容器およびこれらと同様のものが挙げられる。

10

【0028】

本発明の組成物は、次の工程を介して非常に容易に製造することができる。

【0029】

- 1) 注射用水に賦形剤を溶解させた後、pH調節剤を添加して完全に溶解させる。
- 2) 前記溶液にペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩を完全に溶解させる。
- 3) 滅菌濾過した後、ガラスバイアルに充填する。

20

【発明の効果】

【0030】

本発明は、ペメトレキセド含有即時使用可能な注射溶液組成物を提供する。前記注射溶液組成物で製造されるペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤は、保管期間中に有効成分としてのペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩がほとんど含有量の変化なく安定に維持され、性状変化がなく、類縁物質がほとんど発生しない注射剤を提供する。

【0031】

また、本発明に係るペメトレキセド含有注射剤は、即時使用が可能であって投薬利便性が増大し、再調製使用型注射剤である凍結乾燥製剤の製品が持ちうる微生物汚染へのリスクを防止することができる。

30

【発明を実施するための形態】

【0032】

以下、本発明を実施例によって詳細に説明する。但し、下記の実施例および実験例は、本発明を例示するものに過ぎず、本発明の内容を限定するものではない。

【0033】

<実施例1～10> 本発明に係るペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤の製造

注射用水90mLに、下記表1に記載のD-マンニトール、乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システインをよく溶解させ、0.5N塩酸または0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH7.0に調節する。ここに表1に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計100mLの体積に定容する。その後、pHを7.5に調節し、0.22μmのフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングしてそれぞれ実施例1～10とした。

40

【0034】

【表 1】

(単位：mg)

	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	実施 例 8	実施 例 9	実施 例 1 0
ペメトレキ セド	1250	2500	2500	2500	2500	2500	2500	5000	5000	7500
D－マンニ トール	1250	2500	2500	2500	2500	2500	2500	5000	5000	7500
乾 燥 亜 硫 酸 ナトリウム	3	1.5	6	6	6	25	63	12	50	18
N－アセチ ルーL－シ ステイン	41	245	82	147	245	82	49	163	294	246
0．5N塩 酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
0．5N水 酸化ナトリ ウム水溶液	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

10

【0035】

20

<実施例 11～12> 本発明に係るペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤の製造

注射用水 90 mL に、下記表 2 に記載の D－マンニトール、乾燥亜硫酸ナトリウム、N－アセチルーL－システインをよく溶解させ、0．5 N 塩酸または 0．5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7．0 に調節する。ここに表 2 に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計 100 mL の体積に定容する。その後、pH をそれぞれ pH 6．0 および pH 8．5 に調節し、それぞれ 0．22 μ m のフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングしてそれぞれ実施例 11 乃至 12 とした

【0036】

【表 2】

30

(単位：mg)

	実施例 11	実施例 12
ペメトレキセド	2500	2500
D－マンニトール	2500	2500
乾 燥 亜 硫 酸 ナトリウム	6	6
N－アセチルーL－システイン	147	147
0．5N塩酸	適量	適量
0．5N水酸化ナトリウム水溶液	適量	適量
注射用水	適量	適量

40

【0037】

<比較例 1> 安定化剤を含まないペメトレキセド含有液状注射剤の製造

注射用水 90 mL に下記表 3 に記載の D－マンニトールを溶解させ、0．5 N 塩酸または 0．5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7．0 に調節する。ここに表 3 に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計 100 mL の体積に定容する。その後、pH 7．5 に調節し、0．22 μ m のフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングした。

【0038】

<比較例 2～11> 従来の安定化剤を含むペメトレキセド含有液状注射剤の製造

50

注射用水 90 mL に下記表 3 に記載の D-マンニトール、没食子酸プロピル、クエン酸ナトリウム水和物、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、チオ硫酸ナトリウム水和物、ピロ亜硫酸ナトリウム、L-システインをそれぞれよく溶解させ、0.5 N 塩酸または 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7.0 に調節する。ここに表 3 に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計 100 mL の体積に定容する。その後、pH 7.5 に調節し、0.22 μ m のフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングしてそれぞれ比較例 2～11 とした。

【0039】

10

<比較例 12～16> 乾燥亜硫酸ナトリウムを単独で含むペメトレキセド含有液状注射剤の製造

注射用水 90 mL に下記表 3 に記載の D-マンニトール、乾燥亜硫酸ナトリウムをそれぞれ溶解させ、0.5 N 塩酸または 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7.0 に調節する。ここに表 3 に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計 100 mL の体積に定容する。その後、pH 7.5 に調節し、0.22 μ m のフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングしてそれぞれ比較例 12～16 とした。

【0040】

20

<比較例 17～19> N-アセチル-L-システインを単独で含むペメトレキセド含有液状注射剤の製造

注射用水 90 mL に下記表 3 に記載の D-マンニトール、N-アセチル-L-システインをそれぞれよく溶解させ、0.5 N 塩酸または 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7.0 に調節する。ここに表 3 に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計 100 mL の体積に定容する。その後、pH 7.5 に調節し、0.22 μ m のフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングしてそれぞれ比較例 17～19 とした。

【0041】

30

<比較例 20> pH を異にしたペメトレキセド含有液状注射剤の製造

注射用水 90 mL に下記表 3 に記載の D-マンニトール、乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システインをそれぞれよく溶解させ、0.5 N 塩酸または 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7.0 に調節する。ここに表 3 に記載のペメトレキセドを徐々に加えてよく溶解させた後、注射用水で合計 100 mL の体積に定容する。その後、pH 5.0 に調節し、0.22 μ m のフィルターで濾過する。得られた液をガラスバイアルに充填した後、窒素置換によってバイアル内の酸素を置換し、シーリングした。

【0042】

【表 3】

(単位：mg)

	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3	比較 例 4	比較 例 5	比較 例 6	比較 例 7	比較 例 8	比較 例 9	比較 例 1 0
ペメトレキセド	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500
D-マンニトール	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500
没食子酸プロピル		2.5								
クエン酸ナトリウム水和物			1000							
アスコルビン酸				75						
亜硫酸水素ナトリウム					2000					
エデト酸ナトリウム水和物						500				
ブチルヒドロキシアニソール							0.5			
ブチルヒドロキシルエン								0.5		
チオ硫酸ナトリウム水和物									5	
ピロ亜硫酸ナトリウム										2000
L-システイン										
乾燥亜硫酸ナトリウム										
N-アセチル-L-システイン										
0.5N塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
0.5N水酸化ナトリウム水溶液	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

	比較 例 1 1	比較 例 1 2	比較 例 1 3	比較 例 1 4	比較 例 1 5	比較 例 1 6	比較 例 1 7	比較 例 1 8	比較 例 1 9	比較 例 2 0
ペメトレキセド	2500	2500	2500	2500	2500	5000	2500	2500	5000	2500
D-マンニトール	2500	2500	2500	2500	2500	5000	2500	2500	5000	2500
没食子酸プロピル										
クエン酸ナトリウム水和物										
アスコルビン酸										
亜硫酸水素ナトリウム										
エデト酸ナトリウム水和物										
ブチルヒドロキシアニソール										
ブチルヒドロキシルエン										
チオ硫酸ナトリウム水和物										
ピロ亜硫酸ナトリウム										
L-システイン	1700									
乾燥亜硫酸ナトリウム		3	6	25	50	12				6
N-アセチル-L-システイン							82	147	163	147
0.5N塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
0.5N水酸化ナトリウム水溶液	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

<実験例 1> ペメトレキセド含有液状注射剤の性状変化の観察結果

液状注射剤における性状は、製品の品質を判断する主要要素の一つであるため、前記本発明に係る実施例で製造されたペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤、および比較例で製造されたペメトレキセド含有液状注射剤を 60℃ の条件と 40℃ の条件で保管した後、性状を観察し、表 4 に示した。

【0044】

【表 4】

区分	安定化剤	開始時	60℃ 3 週	40℃ 1 ヶ月
実施例 1	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 2	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 3	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 4	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 5	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 6	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 7	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 8	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 9	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 10	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 11	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
実施例 12	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 1	—	無色透明	濃い黄緑色	黄緑色
比較例 2	没食子酸プロピル	無色透明	黄色	黄色
比較例 3	クエン酸ナトリウム水和物	無色透明	黄色	黄色
比較例 4	アスコルビン酸	無色透明	黄色	黄色
比較例 5	亜硫酸水素ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 6	エデト酸ナトリウム水和物	無色透明	黄色	淡黄色
比較例 7	ブチルヒドロキシアニソール	無色透明	黄色	黄色
比較例 8	ブチルヒドロキシトルエン	無色透明	黄色	黄色
比較例 9	チオ硫酸ナトリウム水和物	無色透明	淡黄色	無色透明
比較例 10	ピロ亜硫酸ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 11	L-システイン	無色透明	黄色	淡黄色
比較例 12	乾燥亜硫酸ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 13	乾燥亜硫酸ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 14	乾燥亜硫酸ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 15	乾燥亜硫酸ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 16	乾燥亜硫酸ナトリウム	無色透明	無色透明	無色透明
比較例 17	N-アセチル-L-システイン	無色透明	淡黄色	淡黄色
比較例 18	N-アセチル-L-システイン	無色透明	淡黄色	淡黄色
比較例 19	N-アセチル-L-システイン	無色透明	淡黄色	淡黄色
比較例 20	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	無色透明	無色透明	無色透明

【0045】

ペメトレキセド含有注射剤は製造の際に無色透明である。ところが、表4から分かるように、安定化剤を含まない液状注射剤（比較例1）は、60℃3週および40℃1ヶ月保管した後に性状変化があった。

【0046】

また、従来の即時使用可能な注射用製剤に使用される安定化剤のほとんどは、60℃3週または40℃1ヶ月保管した後に性状変化が観察された。すなわち、比較例2（没食子酸プロピル）、比較例3（クエン酸）、比較例4（アスコルビン酸）、比較例6（エデト酸）、比較例7（ブチルヒドロキシアニソール）、比較例8（ブチルヒドロキシトルエン）、比較例11（L-システイン）、比較例17～19（N-アセチル-L-システイン）は、60℃3週および40℃1ヶ月間保管した後に性状が変化した。

10

【0047】

ところが、本発明による実施例1～12（乾燥亜硫酸ナトリウム＋N-アセチル-L-システイン）は、保管条件中に性状が変化しなかった。比較例5（亜硫酸水素ナトリウム）、比較例10（ピロ亜硫酸ナトリウム）、比較例12～16（乾燥亜硫酸ナトリウム）および比較例20（乾燥亜硫酸ナトリウム＋N-アセチル-L-システイン）も保管条件中に性状が変化せず、比較例9（チオ硫酸ナトリウム）も40℃1ヶ月保管後に性状が変化しなかった。

【0048】

一方、表4の結果から、本発明に係るpH6.0～8.5の範囲ではすべて性状が変化せず、本発明の実施例4と同じ組成でpH5.0にして製造した比較例20においても性状が変化せず、他の比較例は同じpHでも安定化剤の種類によって性状変化の有無が相違したので、ペメトレキセド含有注射用液状組成物の性状安定性はpHに影響を受けないことが分かる。但し、本発明のようにペメトレキセド含有注射用液状組成物の安定化剤として乾燥亜硫酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-システインを混合使用する場合、pH5.0～8.5で性状安定性を示したことが分かる。

20

【0049】

したがって、ペメトレキセド含有注射用液状組成物は、硫酸ナトリウムまたは亜硫酸ナトリウムの種類が性状を変化させない安定化剤であることが分かる。

【0050】

30

また、本発明において必須的に含まれるN-アセチル-L-システインを単独で使した比較例17～19（N-アセチル-L-システイン）では性状変化が観察されたのに対し、乾燥亜硫酸ナトリウムとN-アセチル-L-システインを混合した安定化剤を含む本発明に係る実施例1～12では性状が変化しない特異な現象を確認した。

【0051】

＜実験例2＞ペメトレキセド含有液状注射剤の総類縁物質の安定性評価の結果

前記本発明に係る実施例で製造されたペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤、および比較例で製造されたペメトレキセド含有液状注射剤に対して、60℃の条件と40℃の条件で保管した後に総類縁物質を測定し、表5に示した。市販の製品であるアリムタ（登録商標）注射剤の総類縁物質1.5%以内を基準に測定結果について評価した。

40

【0052】

【表 5】

区分	安定化剤	開始時の 総類縁物質 (%)	60℃3週の 総類縁物質 (%)	40℃3ヶ月の 総類縁物質 (%)
実施例 1	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.37	0.91	0.92
実施例 2	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.28	0.56	0.54
実施例 3	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.05	0.34	0.64
実施例 4	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.58	0.56	0.49
実施例 5	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.15	0.63	0.92
実施例 6	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.44	0.72	1.16
実施例 7	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.49	0.85	0.97
実施例 8	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.32	0.38	0.92
実施例 9	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.56	0.64	0.98
実施例 10	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.22	0.32	0.68
実施例 11	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.47	0.58	0.75
実施例 12	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.49	0.61	0.71
比較例 1		0.31	2.47	1.58
比較例 2	没食子酸プロピル	0.55	1.99	2.31
比較例 3	クエン酸ナトリウム水和物	0.35	0.93	1.93
比較例 4	アスコルビン酸	0.54	2.14	2.45
比較例 5	亜硫酸水素ナトリウム	1.24	1.58	2.66
比較例 6	エデト酸ナトリウム水和物	0.87	1.54	2.46
比較例 7	ブチルヒドロキシアニソール	0.41	1.78	2.13
比較例 8	ブチルヒドロキシトルエン	0.49	1.85	1.97
比較例 9	チオ硫酸ナトリウム水和物	0.56	1.37	1.74
比較例 10	ピロ亜硫酸ナトリウム	0.81	0.92	1.88
比較例 11	L-システイン	0.37	1.14	1.80
比較例 12	乾燥亜硫酸ナトリウム	0.27	1.84	2.10
比較例 13	乾燥亜硫酸ナトリウム	0.36	0.66	1.30
比較例 14	乾燥亜硫酸ナトリウム	0.42	0.54	1.66
比較例 15	乾燥亜硫酸ナトリウム	0.59	0.81	1.95
比較例 16	乾燥亜硫酸ナトリウム	0.41	0.59	1.11
比較例 17	N-アセチル-L-システイン	0.33	1.55	1.24
比較例 18	N-アセチル-L-システイン	0.27	1.31	1.19
比較例 19	N-アセチル-L-システイン	0.32	1.20	0.94
比較例 20	乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン	0.65	0.90	1.01

熱過酷条件たる60℃で総類縁物質が1.5%以下である場合は、高温で安定した製剤であるため、長期保管条件25℃60%RH及び加速条件40℃70%RHで長時間安定して保管することが可能であることを意味する。

【0054】

表5から分かるように、安定化剤を含まない液状注射剤（比較例1）で総類縁物質が基準値たる1.5%以上と測定され、ペメトレキセド含有液状注射剤は類縁物質が生成されないように安定化剤を含有させることが必要である。

【0055】

本発明に係る実施例1～12（乾燥亜硫酸ナトリウム、N-アセチル-L-システイン）は、すべて総類縁物質が1.5%以下と測定された。

10

【0056】

ところが、比較例の中でも、60℃3週および40℃1ヶ月保管した後に性状変化が観察された比較例17～19（N-アセチル-L-システイン）は、総類縁物質の評価では相違する結果を得た。すなわち、比較例18～19（N-アセチル-L-システイン）は総類縁物質が1.5%以下と測定されたが、比較例17（N-アセチル-L-システイン）は総類縁物質が1.5%以上と測定され、N-アセチル-L-システイン濃度依存的にペメトレキセドの類縁物質の発生が抑制される現象を観察することができたが、同じN-アセチル-L-システイン濃度で溶液内のペメトレキセドの性状変化を防ぐことはできなかった。

【0057】

20

また、ペメトレキセド含有注射用液状組成物において、安定化剤として亜硫酸ナトリウム（比較例5）、チオ亜硫酸ナトリウム（比較例9）、ピロ亜硫酸ナトリウム（比較例10）および乾燥亜硫酸ナトリウム（比較例12～16）を単独で使用した場合、性状を変化させなかったが、総類縁物質の生成程度は大きな差を示した。つまり、比較例13および16は総類縁物質が1.5%以下と測定されたが、比較例5（亜硫酸水素ナトリウム）、比較例9（チオ硫酸ナトリウム）および比較例10（ピロ亜硫酸ナトリウム）は総類縁物質が1.5%以上と測定された。

【0058】

また、従来の即時使用可能な注射用製剤に安定化剤が使用される比較例2（没食子酸プロピル）、比較例3（クエン酸）、比較例4（アスコルビン酸）、比較例6（エデト酸）、比較例7（ブチルヒドロキシアニソール）および比較例8（ブチルヒドロキシトルエン）では、総類縁物質が1.5%以上と測定された。

30

【0059】

一方、比較例20は、本発明の実施例4と同じ組成で製造され、pH5.0に製造されたものであるが、本発明とは同じように、総類縁物質が基準よりも低く測定されたことが分かる。よって、pHと類縁物質の生成との関係を明確に解明していないが、本発明に係るペメトレキセド含有液状組成物はpH6.0～8.5の範囲を有する。

【0060】

したがって、ペメトレキセド含有液状組成物の総類縁物質の生成を抑制するには、乾燥亜硫酸ナトリウムとN-アセチル-L-システインとの併用が必ず必要な重要要素であることが分かり、本発明に係るペメトレキセド含有即時使用可能な注射溶液組成物は、pH6.0～8.5の範囲で総類縁物質の生成を基準以下に抑えることができる。

40

【0061】

下記では、前記実験例1および実験例2で性状安定性が良好であることが観察され、総類縁物質が基準以下に生成されたものと評価された本発明に係る実施例の個別類縁物質の生成程度を確認するために、総類縁物質の基準に対して相反する評価がなされた比較例12～16の個別類縁物質の生成程度と比較してペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムの比率別個別類縁物質の安定性を評価した。

【0062】

50

<実験例 3> ペメトレキセド含有液状注射剤の個別類縁物質の安定性評価

前記実施例及び比較例で製造されたペメトレキセド液状製剤を 60℃の条件と 4℃の条件で保管した後、個別類縁物質を測定し、結果を表 6 に示した。市販の製品であるアリムタ（登録商標）注射剤の個別類縁物質 0.2%以内を基準に測定結果について評価した。

【0063】

【表 6】

	R R T 0.45 で観察される個別類縁物質 (%)			R R T 0.88 で観察される個別類縁物質 (%)		
	開始時	60℃ 3 週	4℃ 2 週	開始時	60℃ 3 週	4℃ 2 週
実施例 1	0.04	0.01	0.02	0.05	0.09	0.01
実施例 2	不検出	不検出	不検出	0.03	0.03	不検出
実施例 3	不検出	不検出	0.05	不検出	0.08	不検出
実施例 4	0.07	不検出	0.05	0.06	0.11	0.02
実施例 5	0.05	不検出	不検出	不検出	0.07	不検出
実施例 6	0.05	不検出	0.15	0.06	0.15	0.06
実施例 7	0.11	0.05	0.20	0.03	0.07	0.02
実施例 8	0.03	0.01	0.04	不検出	0.06	不検出
実施例 9	0.05	不検出	0.14	0.02	0.15	不検出
実施例 10	0.02	不検出	0.03	不検出	0.05	不検出
実施例 11	0.08	0.03	0.11	0.06	0.13	0.02
実施例 12	0.03	不検出	0.11	0.06	0.03	0.02
比較例 12	0.05	不検出	0.11	0.03	1.6	0.04
比較例 13	0.06	不検出	0.14	0.05	0.38	0.08
比較例 14	0.07	不検出	0.28	0.08	0.18	0.09
比較例 15	0.07	不検出	0.35	0.07	0.17	0.12
比較例 16	0.05	不検出	0.12	0.06	0.25	0.07

【0064】

表 6 に示すように、ペメトレキセド含有液状注射剤は、乾燥亜硫酸ナトリウムの濃度によって個別類縁物質の発生パターンが異なることが観察された。

【0065】

つまり、比較例 12、13 および 16 を参照すると、ペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムの比が 1：0.008 以下である場合には、R R T 0.88 の個別類縁物質が 60℃の条件で急激に増加することが分かる。ところが、本発明に係る実施例 1～5、8 および 10～12 はペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムのモル濃度比が 1：0.008 以下であって、特に実施例 2 はペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムの比が 1：0.002 であるにも拘らず、乾燥亜硫酸ナトリウムと N-アセチル-L-システインを混合使用することにより、前記比較例とは異なり、保管期間中に安定性が維持された。したがって、本発明において、ペメトレキセド 1 モル濃度に対して、乾燥亜硫酸ナトリウムは、0.002 モル濃度以上含有される場合に保管期間中に安定性が維持されることが分かる。前記ペメトレキセド：N-アセチル-L-システインのモル濃度比は 1：0.05～0.3 である。

【0066】

また、比較例 14 および 15 を参照すると、ペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムの比が 1：0.034 以上である場合には、R R T 0.45 の個別類縁物質が 4℃の条件で急激に増加してペメトレキセド即時使用可能な注射剤において安定性を示すと判断することが可能な基準である個別類縁物質 0.2%を超えて発生することが分かる。ところが、本発明に係る実施例 6、7 および 9 はペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムのモル濃度比が 1：0.034 以上であって、特に実施例 7 はペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウムの比が 1：0.085 であるにも拘らず、乾燥亜硫酸ナトリウムと N-アセチル-L-システインを混合使用することにより、前記比較例とは異なり、保管期間中に安定性が維持された。したがって、本発明において、ペメトレキセド 1 モル濃度に対して、乾燥亜

硫酸ナトリウムは、0.085モル濃度、約0.1モル濃度で含有されても、保管期間中に安定性を維持することができる。前記ペメトレキセド：N-アセチル-L-システインのモル濃度比は1：0.05～0.3である。

【0067】

したがって、ペメトレキセド含有即時使用可能な注射溶液組成物の個別類縁物質の安定化のためには、乾燥亜硫酸ナトリウムとN-アセチル-L-システインの混合使用が必要であり、前記実験例から、ペメトレキセド：乾燥亜硫酸ナトリウム：N-アセチル-L-システインのモル濃度比が1：0.002～0.1：0.05～0.3である場合に個別類縁物質が基準以下に抑制されることが確認できる。

【0068】

<実験例4> ペメトレキセド液状注射剤の保管中の含有量及び溶解性の変化

本発明に係るペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤の保管中の含有量の変化を評価した。本発明の実施例4、11および12で製造されたペメトレキセド含有注射剤と比較例1および20で製造されたペメトレキセド含有注射剤を、下記表7に記載の保管条件に基づいて保管した後、ペメトレキセド含有量分析法によって測定し、その結果を下記表7に示した。

【0069】

【表7】

	開始時の含有量 (%)	25℃3ヶ月の含有量 (%)	4℃2週の含有量 (%)
実施例4	100.5	100.4	100.5
実施例11	99.6	100.1	99.9
実施例12	100.3	100.3	100.3
比較例1	99.8	98.7	99.7
比較例20	100.5	90.1	75.6

【0070】

表7に示すように、本発明に係る実施例4、11および12は、保管期間中に製品の含有量が安定に維持された。一方、比較例1の場合は、4℃2週保管条件ではほとんど変化がなかったが、25℃3ヶ月保管条件では約1%の含有量の変化があった。特に、比較例20は、25℃3ヶ月保管条件で約10%の含有量の低下が観察され、4℃2週保管条件ではさらに大きく含有量の低下が測定された。

【0071】

また、本発明に係る実施例4、11および12では保管期間中に沈殿物が全く生成されなかったが、実施例4と同じ組成でpHを5.0に調節した比較例20の注射溶液組成物では沈殿が観察された。

【0072】

したがって、本発明のペメトレキセド含有即時使用可能な注射剤は、長期間保管時にも含有量に変化せず、溶解性を安定に維持することができる。

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ソン、ミウォン
大韓民国 448-912 ギョンギード、ヨンインーシ、スジグ、ドンチョンーロ、113ボ
ンーギル、10、1201-1402 (ドンチョンードン、ハンビッマウル レミアン イースト
パレス)
- (72)発明者 ジャン、ソンウ
大韓民国 140-764 ソウル、ヨンサンーグ、ヒョチャンウォンーロ、17、107-16
01 (サンチョンードン、サムスン リバーヒル アpartment)
- (72)発明者 ウォン、ドンハン
大韓民国 449-718 ギョンギード、ヨンインーシ、チョインーグ、ジュンブーデロ、11
42-1、105-1804 (サムガードン、ジヌ アpartment)
- (72)発明者 キム、ヨンミン
大韓民国 446-587 ギョンギード、ヨンインーシ、ギフンーグ、セチョンニョンーロ、4
0、402-1501 (シンガルードン、ノクウォンマウル セチョンニョン グリーン ヴィレ
4ダンジ アpartment)
- (72)発明者 ファン、ヒュンドン
大韓民国 446-905 ギョンギード、ヨンインーシ、ギフンーグ、ギュムファーロ、82ボ
ンーギル、15-26、304 (サンガルードン、デコ ヴィレ)
- (72)発明者 ミン、ドンフン
大韓民国 446-905 ギョンギード、ヨンインーシ、ギフンーグ、ギュムファーロ、93、
403 (サンガルードン)

審査官 茅根 文子

- (56)参考文献 韓国公開特許第10-2013-0122065 (KR, A)
国際公開第2014/182093 (WO, A1)
韓国登録特許第10-1260636 (KR, B1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/33-33/44
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00-47/69
A61P 35/00
CAlus/WPIDS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS
(STN)