

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2017/105059 A1

(43) 국제공개일

2017년 6월 22일 (22.06.2017)

WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A61K 47/10 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2016/014594

(22) 국제출원일:

2016년 12월 13일 (13.12.2016)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2015-0178339 2015년 12월 14일 (14.12.2015) KR

(71) 출원인: 주식회사 종근당 (CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.) [KR/KR]; 03742 서울시 서대문구 충정로 8, Seoul (KR).

(72) 발명자: 주민재 (JOO, Min Jae); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR). 서혜진 (SEO, Hye Jin); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR). 박신정 (PARK, Shin Jung); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 최은선 (CHOI, Eunsun); 06634 서울시 서초구 서초중앙로 108 7층 씨앤피특허법률사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))



WO 2017/105059 A1

(54) Title: STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING PEMETREXED OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 발명의 명칭 : 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 안정화된 약학조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition with improved stability, containing pemetrexed or a salt thereof, and a preparation method therefor. The present invention provides an injectable liquid drug containing pemetrexed, capable of ensuring sufficient stability during circulation and storage by the selection of an optimum material and the setting of an optimum concentration range in order to secure the stability of the pemetrexed. The present invention can provide a pemetrexed preparation, which is readily commercially prepared, can prevent microbial contamination occurring during freeze drying or reconstitution, and has improved convenience of administration and stability.

(57) 요약서: 본 발명은 페메트렉시드 또는 그의 염을 포함하는 안정성이 향상된 약학적 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은 페메트렉시드의 안정성 확보를 위해, 최적의 물질의 선정과 함께, 최적의 농도 범위를 설정함으로써 유통 및 보관 중에 충분한 안정성을 확보할 수 있는 페메트렉시드를 함유하는 액상 형태의 주사제를 공급한다. 본 발명은 상업적으로 제조가 용이하고, 동결 건조 또는 재구성 시 수반되는 미생물 오염을 방지할 수 있으며, 투약 편이성 및 안정성이 향상된 페메트렉시드 제제를 제공할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 안정화된 약학조성물

기술분야

[1] 본 발명은 페메트렉시드 또는 그의 염을 포함하는 안정성이 향상된 약학적 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

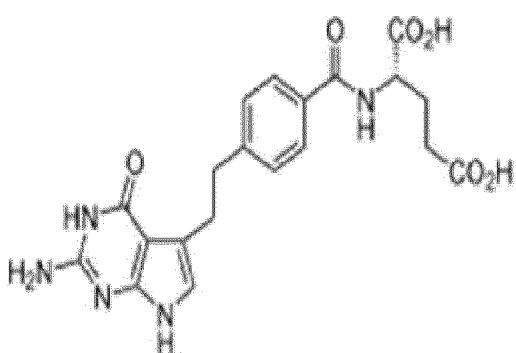
배경기술

[2] 페메트렉시드(Pemetrexed) 또는 그의 염(예를 들어, 이나트륨염)은 중피종(mesothelioma)과 비소세포폐암(non-small cell lung cancer)을 비롯한 다양한 암종에서 엽산(folate) 대사과정에 관여하는 대사물질의 활성을 억제하여 항암효능을 나타낸다. 다중표적 항엽산제(multitargeted antifolate)인 페메트렉시드는 엽산의 세포 내 주요 이동 통로인 reduced folate carrier (RFC)를 통해 세포 내로 유입된 후 folylpolyglutamate synthetase (FPGS)에 의해 폴리글루타민산염(polyglutamate) 유도체로 활성화되어 thymidylate synthase (TS)와 dihydrofolate reductase (DHFR)를 표적하는 것으로 알려져 있다(Chattopadhyay, S. et al. 2007. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. Mol. Cancer Ther. 6,404-417).

[3] 페메트렉시드의 화학명은

N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-페롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-L-글루타민산이며, 하기 화학식을 갖는다(미국 특허 제5,344,932호 참조).

[4]



[5] 페메트렉시드는 현재 알림타®라는 상품명으로 개발되어 국내에서는 화학요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용하거나 이전 화학요법 실시 후, 국소 진행성 유방암과 비소세포 폐암의 단독요법 제로 2007년에 출시되어 사용되고 있다. 알림타®는 투여 전에 재구성되어야 하는 동결건조 제제의 형태, 즉 환자에게 투여 시 0.9 % 소디움 클로라이드 용액으로 재구성하고, 최종적으로 0.9 % 소디움 클로라이드 용액으로 희석(0.25 mg/ml 최종 농도)되어야 하는 동결건조

분말(100 또는 500 mg) 형태의 제형으로 시판되고 있다.

- [6] 상기 동결건조 제형의 주사제는 수용액상에서 약물의 불안정성으로 인하여 동결건조분말 형태로 제조하고 이를 환자에 투약하기 전 생리식염수나 주사용수 등으로 재건하여 사용하고 있다. 그러나 이러한 재건 과정은 필요한 양을 측량해 동결건조제 바이알에 투입해야 하는 번거로움이 있고, 재건과정에서 미생물 오염의 위험이 있으며 재건 후 일정 시간 내에 사용해야 하는 제한도 있다. 그리고 이러한 동결건조 제형은 동결건조 과정에서 긴 건조 사이클로 인하여 많은 시간이 소비되어, 생산 비용이 높아지고 제조 공정도 복잡한 문제점이 있다. 이에, 제조시의 경제성 면이나 사용자의 편이성 등을 고려해 볼 때, 안정성이 확보된 즉시 사용가능한(ready-to-use) 액상 조성물의 필요성이 대두되었다.
- [7] 많은 경우 액상 제제에 대한 문제점은 저장 기간 중의 불안정성이다. 이러한 불안정성으로 인해 다수의 주사제가 주사 직전 용해시켜 사용하는 동결건조 제제의 형태로 사용된다. 상기 페메트렉시드는 수용액 내에서 빠른 산화를 일으켜 여러가지 유연물질을 생성하는 대표적인 약물이다.
- [8] 액상 제제의 안정성을 향상시키기 위해 항산화제를 사용하는 방법으로는 미국 등록특허 제6,686,365호(대한민국 공개특허 제2002-0081293호)에는 유효 치료량의 페메트렉시드, 유효량의 항산화제 및 약제학상 허용되는 부형제를 포함하는 안정한 페메트렉시드 용액 제제로서 모노티오글리세롤, L-시스테인 및 티오글리콜산으로 이루어진 군으로부터 선택된 항산화제를 포함한 페메트렉시드 액상 제제가 공지되어 있다. 상기 특허의 실시예에서는 항산화제로서 2.4 mg/mL의 모노티오글리세롤, 0.03%의 L-시스테인과 티오글리콜산을 사용하는 조성물을 기재하였으나, 안정성 평가와 같은 구체적인 실험예를 통한 안정성의 향상 정도를 제시하지 못하고 있다. 게다가, 최적의 항산화제 종류 및 농도를 구체적인 실시예를 통하여 선정하지 못하였다. 또한, 실제 본 발명자들이 상기 특허의 실시예를 재현하여 안정성을 평가한 결과, 이들 모두 가속(40°C, 75% RH) 조건에서 안정성 시험 진행 시 보관 4주 내에 변색 등의 성상의 변화, 유연물질 증가 등의 결과를 나타내었다. 따라서, 본 발명자들은 유통 및 보관과정에서 충분한 안정성을 가지는 페메트렉시드를 함유하는 액상 제형의 공급을 위해서는 보다 구체적이고 진보된 기술 개발의 필요성을 인식하고, 본 발명에 대한 연구를 시작하게 되었다.
- [9] 또한, 대한민국 등록특허 제1260636호에서는 페메트렉시드에 항산화제로 아세틸 시스테인, 완충제로 시트르산을 사용하여 안정성을 높인 제제를 공개하고 있으며, 대한민국 공개특허 제2013-0122065호에서는 항산화제로 소디움 설파이드(sodium sulfide) 또는 소디움 설파이트(sodium sulfite)로부터 선택된 1종 이상의 안정화제를 포함함으로써, 안정성을 향상시킨 조성물의 제공을 시도하였다. 본 발명자들이 상기 특허의 실시예에 따라 제조한 액상 형태의 안정성을 평가한 결과, 60°C에서 4주 이내에 변색 등의 성상의 변화,

유연물질 증가 등으로 충분한 안정성을 나타내지 못하여 용이하게 재현가능한 기술이라 할 수 없었다. 게다가, 명세서에는 안정성을 60°C에서 4주 동안만 관찰한 결과가 기재되어 있으며, 그 이상의 기간에 대한 안정성에 대해서는 전혀 언급하고 있지 않다. 따라서, 본 발명자들은 60°C 이상에서 3개월 이상, 바람직하게는 6개월의 충분한 기간 동안 안정하면서 용이하게 재현가능한 기술을 제공하고자 하였다.

[10] 본 발명자들은 다양한 항산화제를 탐색하는 과정을 통하여, 당업계에서 사용 가능한 항산화제 중에서 모노티오글리세롤이 탁월하게 페메트렉시드의 안정성을 향상시키는 것을 발견하였다. 일반적으로 산화에 의한 약리활성물질의 분해와 유연물질의 증가를 억제하기 위해 항산화제를 사용하는 경우, 일정농도 이상으로 함유하여 그 투입량에 비례적으로 안정성이 향상된다는 사실이 일반적으로 널리 알려져 있다. 그러나, 본 발명자들은 선행 특허발명에 기재된 것과 달리 놀랍게도 모노티오글리세롤이 1.50 mg/mL 이상의 농도에서는 오히려 페메트렉시드의 안정성에 부정적인 영향이 있음을 발견하였다. 따라서, 본 발명자들은 페메트렉시드의 안정성 확보에 최적의 물질의 선정과 함께, 최적의 농도 범위를 설정함으로써 유통 및 보관 중에 충분한 안정성을 확보할 수 있으며, 60°C에서 3개월 이상 바람직하게는 6개월 이상 안정한 페메트렉시드를 함유하는 액상 형태의 주사제를 제공할 수 있었다. 결과적으로, 고온에서 장기간 안정성을 유지할 수 있는 페메트렉시드 액상 제제를 공급할 수 있게 되었다.

[11] 또한, 산화 기전에 따라 분해되는 약물의 안정성 확보를 위해 산소와의 접촉을 최소화해야 한다. 따라서, 산소와의 접촉에 따른 페메트렉시드의 분해를 감소시키기 위해서 액상에 존재하는 용존 산소량과 바이알 상부의 산소함량을 조절하는 것이 필요하다. 본 발명자들은 다양한 시도를 통하여, 본 발명에서 제공하는 액상의 조성물에서 바이알 상부 산소함량을 약 1.5% 이하, 바람직하게는 1.0 % 이하로 관리할 경우 충분한 안정성을 확보할 수 있음을 확인하였다. 이때 바이알 상부에 격리체인 불활성 기체(예컨대, 질소 또는 아르곤)를 충진하는 방법을 사용한다.

[12] 결론적으로, 최적의 항산화제 선정과 최적의 농도 설정, 및 바이알 상부 산소 함량 기준을 설정함으로써, 공지기술에 비하여 탁월한 안정성을 가지면서 안정적으로 시판가능한 페메트렉시드를 함유하는 액상 제형을 제공할 수 있었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명자들은 상기한 문제점 등을 고려하여 페메트렉시드 또는 그의 염을 함유한 주사용 용액 형태의 약학적 조성물의 안정성을 개선하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다. 본 발명자들은 다양한 항산화제를 스크리닝하는 과정을

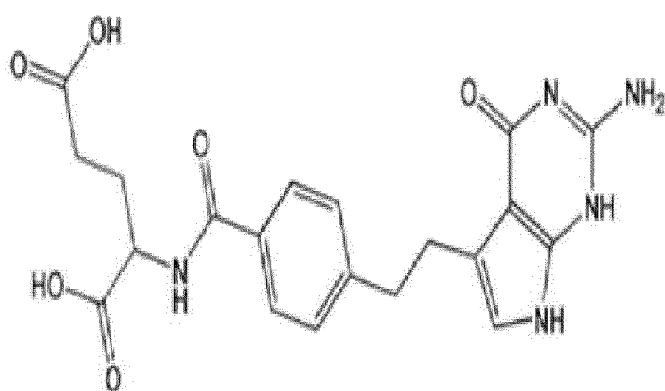
통하여 모노티오클리세롤이 뛰어한 항산화 효과를 가지고, 특이적으로 1.50 mg/mL 이상의 농도에서는 오히려 항산화 효과가 감소하는 것을 발견하였다. 또한, 본 발명을 구성하는 조성물에서의 용존 산소 및 바이알 상부의 산소 함량에 대한 기준을 설정함으로써 안정성을 더욱 향상시켰다.

과제 해결 수단

- [14] 용액 상에서 페메트렉시드의 안정성을 확보하기 위해서, 본 발명은 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 수성 용매에 용해시키고, 항산화제로 모노티오클리세롤을 0.50 내지 1.25 mg/mL의 농도로 함유하며, 약액의 충전 후 바이알 상부 산소를 1.5 % 이하, 바람직하게는 1.0 % 이하가 되도록 조절하는 것을 포함하는 페메트렉시드를 함유하는 주사용 액상 제제를 제공한다.
- [15] 본 발명에서, 상기 페메트렉시드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 농도는 약 1 - 100 mg/mL이며, 바람직하게는 20 - 100 mg/mL이며, 가장 바람직하게는 25 mg/mL이다.
- [16] 미국 등록특허 제6,686,365호(대한민국 공개특허 제2002-0081293호)에서는 액상에서 페메트렉시드의 안정성을 확보하는 방안으로 모노티오클리세롤을 항산화제로 사용하면서 실시예에 2.4 mg/mL의 모노티오클리세롤을 함유하는 액상 제제를 개시할 뿐이며, 안정성에 대한 구체적인 실험 결과를 제공하지 않는다. 오히려, 상기 농도에서는 항산화 효과를 갖지 않는 점을 본 발명의 과정에서 확인하였다. 또한, 일정 농도 이상의 모노티오클리세롤을 함유할 때 항산화 효과를 가지는 것으로 개시하고 있다.
- [17] 본 발명자들은 1.25 mg/mL 이하의 모노티오클리세롤을 함유할 때 최적의 항산화 효과를 가지며, 이보다 높은 농도의 모노티오클리세롤을 함유할 때 항산화 효과가 현저히 감소하는 것을 오랜 시간에 걸친 여러 농도 범위에서의 실험을 통하여 확인하였다. 또한, 항산화제의 함량이 적을수록 액상 제제의 인체에 대한 부작용이 감소하고 제조시 비용을 절감할 수 있으므로, 우수한 항산화 효과를 유지하면서 이와 같은 장점을 유지할 수 있기 위해서 최소한 0.50 mg/mL 이상의 모노티오클리세롤을 함유할 필요가 있는 점을 발견하였다. 결과적으로, 0.5 mg/mL 내지 1.25 mg/mL, 바람직하게는 0.50 내지 1.00 mg/mL, 가장 바람직하게는 0.50 내지 0.80 mg/mL의 농도로 모노티오클리세롤을 함유한 액상 조성물에서 페메트렉시드의 안정성이 현저하게 향상되는 것을 발견하였다.
- [18] 또한, 활성성분으로 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 항산화제로 모노티오클리세롤이 약 20:1 내지 50:1의 비율로, 바람직하게는 약 25:1 내지 50:1의 비율로 포함되는 액상 조성물에서 페메트렉시드의 안정성이 현저하게 향상된다.
- [19] 산소와의 접촉에 따른 페메트렉시드의 분해를 최소화시키기 위한 방안으로,

액상 상태의 용존 산소량을 0.5 ppm 이하로 설정하고, 바이알 상부 산소함량을 약 1.5% 이하, 바람직하게는 1.0 % 이하로 설정하여, 유통 및 보관 중에서 충분한 안정성을 가지는 페메트렉시드를 함유하는 액상 형태의 주사제를 공급할 수 있었다.

- [20] 본 발명에서 제공하는 제제는 가혹(60°C) 안정성 조건에서 3개월 이상, 바람직하게는 6개월 동안 변색을 포함한 분해산물의 증가에 있어서, 기존의 고체 형태의 주사제형과 동등한 안정성을 가지는 것을 품질관리기준에 따른 평가를 통하여 확인하였다.
- [21] 본 발명의 페메트렉시드 제제는 활성성분으로 페메트렉시드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [22] 본 발명에서, "페메트렉시드(Pemetrexed)"는 5-치환 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물로서, 구체적으로 하기 화학식 1로 표시되며, 비소세포 폐암, 악성 흉막 중피종을 비롯한 다양한 암 종에서 항암효능을 나타내는 다중표적 항암제를 의미한다.
- [23] [화학식 1]



- [24] 본 발명에서, "약제학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미한다. 구체적으로, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용되는 무기산과 유기산, 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이것으로 한정되지 않는다. 특히, 페메트렉시드의 약제학적으로 허용가능한 염은 현재 시판 중인 페메트렉시드 이나트륨일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [25] 본 발명에서, "페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염"은 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 수화물을 포함하는 개념으로서, 모든 형태의 수화물, 예를 들어 2.5수화물, 7수화물 등을 포함하나 이들로 제한되지 아니다.
- [26] 본 발명에서, 상기 페메트렉시드 제제는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 pH 조절제를 포함할 수 있다.
- [27] 본 발명에서, 상기 페메트렉시드 제제는 바람직하게 용액 상태로 저장 가능한

액상 제제일 수 있으며, 더욱 바람직하게 즉시 사용 가능하도록(ready-to-use) 밀봉된 용기에 담긴 주사용 액상 제제이다.

[28] 본 발명에서, 상기 페메트렉시드 제제가 주사용 액상 제제일 경우 약제학적으로 허용가능한 담체는 주사용수이다.

[29] 본 발명의 제제를 제조할 때, 탈기에 의하여 주사용 용액 중의 용존산소를 제거하기 위해 질소 또는 아르곤 등의 불활성 기체를 이용할 수 있다. 상기 탈기 방법은 서로 조합하여 사용할 수 있으며, 예를 들어 진공 탈기와 N₂ 버블링 탈기, 진공 탈기와 막 탈기, 또는 진공 탈기와 촉매수지탈기 등을 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 상기 탈기 방법은 1회 이상 실시될 수 있다.

[30] 본 발명에서, 페메트렉시드 주사용 액상 제제의 pH는 바람직게 약 6.0 내지 8.0, 더욱 바람직게 약 7.2 내지 7.8일 수 있다. 용액의 pH는 염산 등의 산, 또는 수산화나트륨과 같은 염기를 사용하여 조절하는 것이 가능하다.

[31] 본 발명의 페메트렉시드 제제는 상기와 같은 모노티오글리세롤 이외에 다른 첨가제를 포함하지 않아도 좋으나, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가적으로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제로 락토오스, 덱스트로오스, 시클로덱스트린 및 그의 유도체, 수크로오스, 글리세롤, 소디움 카보네이트 등 공지의 첨가제를 예로 들 수 있으며, 바람직한 부형제로는 염화나트륨 및 만니톨 등을 들 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[32] 본 발명의 안정화된 페메트렉시드 함유 주사용 용액은 이 기술 분야에 알려진 적절한 용기에 포장될 수 있다. 예를 들면, 적절한 용기는 유리 바이알, 유리병, 카트리지, 사전-충전 주사 및 이와 유사한 것일 수 있으며, 바람직하게는 유리 바이알이다.

[33] 제제를 미리 세척 멸균한 용기에 담아 분배하고, 마개의 표면이 상기 용기에 적합하고 페메트렉시드 수성용액에 비활성인 테프론 마개로 밀봉한다. 크림퍼(crimper)를 이용하여 마개를 부착시킨다.

발명의 효과

[34] 본 발명은 상업적으로 제조가 용이하고, 동결 건조 또는 재구성시 수반되는 미생물 오염을 방지할 수 있으며, 투약 편이성 및 안정성이 향상된 페메트렉시드 제제를 제공할 수 있다. 구체적으로는, 용액 중에서 페메트렉시드의 안정성을 극대화시킬 수 있도록 최적의 항산화제의 선정과 이에 대한 최적의 농도 설정과 함께 바이알 상부의 산소 농도의 관리를 통하여, 종래의 공지된 기술에 비하여 현저하게 안정성을 향상시켰다. 최종적으로 본 발명을 이용하여 유통 및 보관 중에서 충분한 안정성을 가지며, 60°C에서 3개월 이상, 바람직하게는 6개월 동안 안정한 페메트렉시드를 함유하는 액상 형태의 주사제를 공급할 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[35] 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돋기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐, 본 발명의

범위가 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[36] [실시예 1 내지 4, 및 비교예 1 및 2: 항산화제 농도에 따른 페메트렉시드 함유 주사용 용액의 제조]

[37] 주사용수 1,000 mL에 D-만니톨 25 g을 용해시킨 후, 하기 표 1의 농도로 모노티오플리세롤을 첨가하여 완전히 용해시켰다. 여기에 페메트렉시드 이나트륨 2.5수화물 30.206 g(페메트렉시드로서 25 g)을 서서히 첨가하여 투명해질 때까지 교반하였다. 이 용액을 멸균된 0.22 μm 맴브레인 필터로 무균 여과한 후 용액의 용존 산소 농도를 질소 퍼징을 통해 약 0.5 ppm으로 조절하였다. 실시예 1 내지 4, 및 비교예 1 및 2에 따라 조제된 용액의 pH는 모두 7.6으로 측정되었다. 상기 얻어진 용액을 바이알에 충진하고 질소를 이용하여 바이알 상부 산소 농도를 조절한 후 고무마개로 밀봉하고 알루미늄 캡으로 캡핑하여, 각각 실시예 1 내지 4, 및 비교예 1 및 2로 하였다.

[38] [표1]

	주성분 농도(mg/mL)	항산화제	항산화제 농도 (mg/mL)	용존산소량 (ppm)	바이알 상부 산소 농도 (%)
실시예 1	25	모노티오플리세롤	0.50	0.5 이하	1.0 이하
실시예 2	25	모노티오플리세롤	0.75	0.5 이하	1.0 이하
실시예 3	25	모노티오플리세롤	1.00	0.5 이하	1.0 이하
실시예 4	25	모노티오플리세롤	1.25	0.5 이하	1.0 이하
비교예 1	25	모노티오플리세롤	1.50	0.5 이하	1.0 이하
비교예 2	25	모노티오플리세롤	0.10	0.5 이하	1.0 이하

[39] [실시예 3, 5 및 6, 및 비교예 3 및 4: 바이알 상부 공간 산소농도에 따른 페메트렉시드 함유 주사용 용액의 제조]

[40] 하기 표 2와 같이 바이알 상부 산소 농도에 따라, 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 페메트렉시드 함유 주사용 용액을 제조하였다.

[41] [표2]

	주성분 농도(mg/m L)	항산화제	항산화제 농도 (mg/mL)	용존산소량(ppm)	바이알 상부 산소 농도 (%)
실시예 5	25	모노티오클리세 롤	1.00	0.5 이하	0.5
실시예 3	25	모노티오클리세 롤	1.00	0.5 이하	1.0
실시예 6	25	모노티오클리세 롤	1.00	0.5 이하	1.5
비교예 3	25	모노티오클리세 롤	1.00	0.5 이하	2.0
비교예 4	25	모노티오클리세 롤	1.00	0.5 이하	5.0

[42] [비교예 5 내지 10: 항산화제 종류에 따른 페페트렉시드 함유 주사용 용액의 제조]

[43] 하기 표 3의 조성 및 함량으로, 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 페페트렉시드 함유 주사용 용액을 제조하였다. 비교예 5는 항산화제를 가하지 않고 탈기된 주사용수만을 용매로 사용한 용액으로 제조하였다.

[44] [표3]

	주성분 농도(mg/m L)	항산화제	항산화제 농도 (mg/mL)	용존산소량(ppm)	바이알 상부 산소 농도 (%)
비교예 5	25	-	-	0.5 이하	1.0 이하
비교예 6	25	L-시스테인	1.00	0.5 이하	1.0 이하
비교예 7	25	티오클리콜산	1.00	0.5 이하	1.0 이하
비교예 8	25	EDTA	1.00	0.5 이하	1.0 이하
비교예 9	25	소디움 셀파이트	1.00	0.5 이하	1.0 이하
비교예 10	25	소디움 셀파이드	1.00	0.5 이하	1.0 이하

[45] [안정성 시험]

[46] 상기 본 발명에 따른 실시예 1 내지 6과, 비교예 1 내지 10에서 수득된 조성물에 대하여 가속조건(40°C, 75% RH) 및 가혹조건(60°C)에서 6개월간 안정성 시험을

실시하였다. 안정성 평가는 수용액의 성상 관찰과 더불어, 수용액 중에 잔존하는 유연물질의 양을 아래의 방법에 따라 분석, 측정하였다.

- [47] 유연물질 HPLC 액체 크로마토그래프법 조건
- [48] - 검출기: 자외가시부흡광광도계 (측정파장: 250 nm)
- [49] - 컬럼: Zorbax SB-C8(4.6 mm cm, 3.5 μm) 또는 이와 동등한 컬럼
- [50] - 주입량: 20 μL
- [51] - 유량: 1.0 mL/분
- [52] - 컬럼온도: 35°C
- [53] - 검액온도: 28°C 부근의 일정 온도
- [54] - 이동상 A - 아세트산완충액^{주1)}: 아세토니트릴의 혼액(97 : 3)
- [55] - 이동상 B - 아세트산완충액^{주1)}: 아세토니트릴의 혼액(87.5 : 12.5)
- [56] [표4]

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0	100	0
40	0	100
45	0	100
47	100	0
55	100	0

- [57] * 주1) 아세트산완충액(0.03 mol/L, pH 5.5): 물 2 L당 아세트산 3.4 mL를 가해 잘 섞은 후 50% 수산화나트륨으로 pH 5.5로 조정한 액
- [58] [시험예 1. 가속 안정성 시험(40°C, 75%RH, 6개월 안정성 평가)]
- [59] 상기한 바와 같이 실시예 1 내지 6과, 비교예 1 내지 10에서 수득된 조성물에 대하여 가속 안정성 시험(40°C, 75% RH)을 6개월간 진행한 결과를 표 5 내지 7에 나타내었다. 안정성시험의 평가기준은 성상은 무색 내지 연한 미황색을 유지, 기준에 산화로 인해 발생되는 것으로 알려진 유연물질 관리 기준과 동일하게 총 유연물질은 1.5% 이하, 개개의 유연물질은 0.24% 이하로 설정하였다.

[60] [표5]

	모노티오클리세 롤 농도(mg/mL)	시간	성상	총 유연물질 (%)	개개 유연물질 (%)
실시예 1	0.50	초기	무색	0.04	0.04
		4주	무색	0.25	0.10
		3개월	무색	0.38	0.14
		6개월	무색	0.46	0.15
실시예 2	0.75	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.14	0.09
		3개월	무색	0.20	0.11
		6개월	무색	0.26	0.13
실시예 3	1.00	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.09	0.08
		3개월	무색	0.18	0.10
		6개월	무색	0.24	0.11
실시예 4	1.25	초기	무색	0.11	0.09
		4주	무색	0.12	0.10
		3개월	무색	0.18	0.12
		6개월	연한 미황색	0.36	0.23
비교예 1	1.50	초기	무색	0.09	0.08
		4주	연한 미황색	0.61	0.20
		3개월	미황색	0.95	0.36
		6개월	미황색	1.21	0.52
비교예 2	0.10	초기	무색	0.05	0.05
		4주	연한 미황색	0.56	0.13
		3개월	미황색	0.71	0.24
		6개월	미황색	0.94	0.30

[61] 상기 표 5의 결과에서 확인할 수 있듯이, 항산화제로서 약 0.50 내지 1.25 mg/mL의 모노티오클리세롤을 함유하는 경우, 가속 안정성 시험 6개월간 개개 유연물질(기준: 0.24% 이하), 총 유연물질(기준: 1.5% 이하)이 기준이하로

유지되며 우수한 안정성을 나타내었다(실시예 1 내지 4). 모노티오클리세롤의 농도가 0.10mg/mL(비교예 2) 이하이거나 1.50 mg/mL(비교예 1) 이상의 범위에 속하는 경우에는 성상변화(변색)와 함께 개개 유연물질이 기준을 초과함을 확인할 수 있었다.

[62] [표6]

	바이알 상부 산소농도 (%)	시간	성상	총 유연물질 (%)	개개 유연물질 (%)
실시예 5	0.5	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.14	0.09
		3개월	무색	0.22	0.10
		6개월	무색	0.26	0.11
실시예 3	1.0	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.09	0.08
		3개월	무색	0.18	0.10
		6개월	무색	0.24	0.11
실시예 6	1.5	초기	무색	0.09	0.08
		4주	무색	0.14	0.09
		3개월	무색	0.20	0.11
		6개월	무색	0.26	0.12
비교예 3	2.0	초기	무색	0.09	0.08
		4주	연한 미황색	0.46	0.20
		3개월	미황색	0.81	0.63
		6개월	황색	1.10	0.92
비교예 4	5.0	초기	무색	0.10	0.09
		4주	황색	2.32	1.32
		3개월	황색	3.08	1.59
		6개월	황색	3.56	1.82

[63] 상기 표 6의 결과에서 확인할 수 있듯이, 바이알 상부 산소농도가 1.5% v/v이하인 경우, 가속 안정성 시험 6개월간 개개 유연물질(기준: 0.24% 이하), 총 유연물질(기준: 1.5% 이하)이 기준이하로 유지되며 우수한 안정성을 나타내었으나(실시예 3, 5 및 6), 바이알 상부 산소농도가 이보다 높은

경우(비교예 3 및 4) 성상변화(변색)와 함께 유연물질이 기준을 크게 초과하는 것을 확인할 수 있었다.

[64] [표7]

	항산화제	시간	성상	총 유연물질 (%)	개개 유연물질 (%)
비교예 5	-	초기	무색	0.08	0.07
		4주	황색	1.46	0.80
		3개월	진한 황색	-	-
비교예 6	L-시스테인	초기	무색	0.09	0.08
		4주	황색	0.80	0.46
		3개월	진한 황색	-	-
비교예 7	티오글리콜산	초기	무색	0.10	0.08
		4주	황색	1.34	0.39
		3개월	진한 황색	-	-
비교예 8	EDTA	초기	무색	1.20	0.53
		4주	황색	3.02	1.38
		3개월	진한 황색	-	-
비교예 9	소디움설파이트	초기	무색	0.09	0.08
		4주	황색	1.70	0.56
		3개월	진한 황색	-	-
비교예 10	소디움설파이드	초기	무색	0.09	0.07
		4주	황색	1.46	0.48
		3개월	진한 황색	-	-

[65] 상기 표 7의 결과에서 확인할 수 있듯이, 항산화제 미포함 혹은 기준에 일반적으로 사용되는 항산화제를 함유하는 경우 가속 안정성 시험 1개월 이후 성상의 변화(변색)가 나타나거나 개개 유연물질, 총 유연물질의 양이 기준을 초과하였으며, 보관 3개월만에 진한 황색으로 변색되어 이후 관찰을 중단하였다. 즉, 페메트렉시드를 포함하는 주사 용액 조성물의 제조시, 모노티오글리세롤을 사용하는 경우가 L-시스테인, 소디움설파이트, 소디움설파이드 등을 사용하는 경우에 비해 탁월하게 안정함을 확인할 수 있었다.

[66] [시험 예 2. 가혹 안정성 시험(60°C, 6개월 안정성 평가)]

[67] 상기한 바와 같이 실시예 1 내지 6, 및 비교예 1 내지 4에서 수득된 조성물에 대하여 가혹 안정성 시험(60°C)을 6개월간 진행한 결과를 표 8 및 9에

나타내었다. 안정성 시험의 평가기준은 성상은 무색 내지 연한 미황색을 유지, 기존에 산화로 인해 발생되는 것으로 알려진 유연물질 관리기준과 동일하게 총 유연물질은 1.5% 이하, 개개의 유연물질은 0.24% 이하로 설정하였다.

[68] [표8]

	모노티오클리세롤 농도(mg/mL)	시간	성상	총 유연물질 (%)	개개 유연물질 (%)
실시예 1	0.50	초기	무색	0.04	0.04
		4주	무색	0.26	0.12
		3개월	무색	0.48	0.13
		6개월	무색	0.51	0.13
실시예 2	0.75	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.24	0.09
		3개월	무색	0.42	0.15
		6개월	무색	0.81	0.20
실시예 3	1.00	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.34	0.13
		3개월	무색	0.65	0.17
		6개월	무색	0.72	0.19
실시예 4	1.25	초기	무색	0.11	0.09
		4주	무색	0.10	0.09
		3개월	무색	0.15	0.12
		6개월	연한 미황색	1.08	0.23
비교예 1	1.50	초기	무색	0.09	0.08
		4주	황색	1.49	0.34
		3개월	황색	2.24	1.78
		6개월	진한 황색	-	-
비교예 2	0.10	초기	무색	0.05	0.05
		4주	미황색	0.74	0.13
		3개월	황색	1.68	0.32
		6개월	황색	1.97	0.68

[69] 상기 표 8의 결과에서 확인할 수 있듯이, 항산화제로서 약 0.50 내지 1.25 mg/mL의 모노티오클리세롤을 함유하는 경우, 가혹 6개월간 개개 유연물질(기준: 0.24% 이하), 총 유연물질(기준: 1.5% 이하)이 기준이하로 유지되며 우수한 안정성을 나타내었으나(실시예 1 내지 4), 모노티오클리세롤의 농도가 0.10mg/mL(비교예 2) 이하이거나 1.50 mg/mL(비교예 1) 이상의 범위에 속하는 경우에는 보관 6개월 후 진한 황색으로 변색되어 유연물질량 측정을 중단하였다.

[70] [표9]

	바이알 상부 산소농도 (%)	시간	성상	총 유연물질 (%)	개개 유연물질 (%)
실시예 5	0.5	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.19	0.11
		3개월	무색	0.21	0.14
		6개월	무색	0.31	0.17
실시예 3	1.0	초기	무색	0.08	0.07
		4주	무색	0.34	0.13
		3개월	무색	0.65	0.17
		6개월	무색	0.72	0.19
실시예 6	1.5	초기	무색	0.09	0.08
		4주	무색	0.19	0.11
		3개월	무색	0.33	0.16
		6개월	무색	1.08	0.18
비교예 3	2.0	초기	무색	0.09	0.08
		4주	미황색	0.79	0.25
		3개월	황색	1.25	0.84
		6개월	진한 황색	-	-
비교예 4	5.0	초기	무색	0.10	0.09
		4주	황색	3.17	1.79
		3개월	진한 황색	-	-
		6개월	진한 황색	-	-

[71] 상기 표 9의 결과에서 확인할 수 있듯이, 바이알 상부 산소농도가 1.5%

v/v이하인 경우, 가혹 6개월간 개개 유연물질(기준: 0.24% 이하), 총 유연물질(기준: 1.5% 이하)이 기준이하로 유지되며 우수한 안정성을 나타내었으나(실시예 3, 5 및 6), 바이알 상부 산소농도가 이보다 높은 경우(비교예 3 및 4) 성상의 변화(변색)가 나타나고 유연물질이 가혹 보관 3개월 이내 기준에 크게 초과됨을 확인할 수 있었다.

- [72] 바이알 상부 산소 농도가 2.0%(비교예 3), 5.0%(비교예 4)의 경우 각각 보관 6개월, 3개월 이후에 진한 황색으로 변색되어 유연물질량 측정을 중단하였다. 따라서, 페메트렉시드 및 그의 염을 포함하는 주사용 용액 제조시, 항산화제로서 모노티오클리세롤을 특정 농도 범위로 함유하며, 바이알 상부 산소 농도를 1.5% 이하로 관리할 경우 일반적인 상온 조건뿐만 아니라 60°C의 가혹한 보관조건에서도 획기적으로 안정성이 개선된 제형을 수득할 수 있음을 알 수 있다

청구범위

- [청구항 1] 활성성분으로 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 항산화제로서 0.50 mg/mL 내지 1.25 mg/mL의 모노티오클리세롤을 포함하는 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 항산화제로서 모노티오클리세롤을 0.50 내지 1.00 mg/mL의 함량으로 포함하는 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 항산화제로서 모노티오클리세롤을 0.50 내지 0.80 mg/mL의 함량으로 포함하는 조성물.
- [청구항 4] 활성성분으로 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 항산화제로 모노티오클리세롤을 함유하며, 상기 활성성분과 모노티오클리세롤이 약 20:1 내지 50:1의 비율로 포함되는 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 활성성분과 모노티오클리세롤이 약 25:1 내지 50:1의 비율로 포함되는 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 활성성분을 20 내지 100 mg/mL의 함량으로 포함하는 조성물.
- [청구항 7] 제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 활성성분이 페메트렉시드이나트륨2.5수화물인 조성물.
- [청구항 8] 제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 활성성분이 페메트렉시드이나트륨7수화물인 조성물.
- [청구항 9] 제1항 또는 제4항의 조성물을 액상 상태로 포함하는 액상 제제.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 액상 상태의 용존 산소량이 0.5 ppm 이하인 액상 제제.
- [청구항 11] 제9항에 있어서, 상기 액상의 pH가 6.0 내지 8.0인 액상 제제.
- [청구항 12] 제9항에 있어서, 액상 제제가 밀봉용기에 포장되고, 밀봉용기의 상부 기체에 함유되는 산소의 농도가 1.5% v/v 이하인 액상 제제.
- [청구항 13] 제12항에 있어서, 밀봉용기의 상부 기체에 함유되는 산소의 농도가 1.0% v/v이하인 액상 제제.
- [청구항 14] 제9항에 있어서, 40°C, 75% 상대습도의 환경에서 3개월 이상 개개 유연물질이 0.24% 이하, 총 유연물질이 1.50% 이하로 유지되는 액상 제제.
- [청구항 15] 제9항에 있어서, 60°C의 환경에서 3개월 이상 개개 유연물질이 0.24% 이하, 총 유연물질이 1.50% 이하로 유지되는 액상 제제.
- [청구항 16] 페메트렉시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 0.50 내지 1.25 mg/mL의 모노티오클리세롤을 주사용수에 용해시키는 단계; 및 밀폐용기 상부 기체의 산소 농도가 1.5 %v/v 이하로 되도록 조절하는 단계를 포함하여, 제조되는 액상 제제.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/014594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/10(2006.01)i, A61K 9/08(2006.01)i, A61K 31/166(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i

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)

A61K 47/10; A61K 9/00; A61K 31/43; A61K 9/10; A61K 31/437; A61K 31/519; A61K 9/08; A61K 31/166

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
 Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: pemetrexed, mono thioglycerol, liquid preparation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2002-0081293 A (ELI LILLY AND COMPANY) 26 October 2002 See page 5-2, paragraph [19]-page 5-4, paragraph [1]; example 1; and claims 1-8.	1-16
A	KR 10-2014-0132621 A (CJ HEALTHCARE CORPORATION) 18 November 2014 See the entire document.	1-16
A	KR 10-2015-0020266 A (STADA ARZNEIMITTEL AG.) 25 February 2015 See the entire document.	1-16
A	JP 2014-237607 A (NIPRO CORP.) 18 December 2014 See the entire document.	1-16
A	KR 10-2015-0095282 A (KONYANG UNIVERSITY INDUSTRIAL COOPERATION GROUP) 21 August 2015 See the entire document.	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

23 MARCH 2017 (23.03.2017)

Date of mailing of the international search report

23 MARCH 2017 (23.03.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
 Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/014594

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2002-0081293 A	26/10/2002	AU 2001-34422 A1 CA 2399124 A1 CN 1396828 A EP 1265612 A1 EP 1265612 B1 GB 2358799 A GB 2365768 A IL 150475 A JP 2003-521518 A US 2003-0212083 A1 US 6686365 B2 WO 01-56575 A1	14/08/2001 09/08/2001 12/02/2003 18/12/2002 26/05/2004 08/08/2001 27/02/2002 01/12/2002 15/07/2003 13/11/2003 03/02/2004 09/08/2001
KR 10-2014-0132621 A	18/11/2014	EP 2995298 A1 JP 2016-518404 A US 2016-0120867 A1 WO 2014-182093 A1	16/03/2016 23/06/2016 05/05/2016 13/11/2014
KR 10-2015-0020266 A	25/02/2015	EP 2854765 A1 WO 2013-178214 A1	08/04/2015 05/12/2013
JP 2014-237607 A	18/12/2014	NONE	
KR 10-2015-0095282 A	21/08/2015	KR 10-1574875 B1	04/12/2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 47/10(2006.01)i, A61K 9/08(2006.01)i, A61K 31/166(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 47/10; A61K 9/00; A61K 31/43; A61K 9/10; A61K 31/437; A61K 31/519; A61K 9/08; A61K 31/166

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 페메트렉시드, 모노티오글리세롤, 액상 제제

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2002-0081293 A (일라이 럴리 앤드 캄파니) 2002.10.26 페이지 5-2, 단락 19-페이지 5-4, 단락 1; 실시예 1; 및 청구항 1-8 참조.	1-16
A	KR 10-2014-0132621 A (씨제이헬스케어 주식회사) 2014.11.18 전체 문헌 참조.	1-16
A	KR 10-2015-0020266 A (스타다 알쓰나이미텔 아개) 2015.02.25 전체 문헌 참조.	1-16
A	JP 2014-237607 A (NIPRO CORP.) 2014.12.18 전체 문헌 참조.	1-16
A	KR 10-2015-0095282 A (건양대학교산학협력단) 2015.08.21 전체 문헌 참조.	1-16

 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 03월 23일 (23.03.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 03월 23일 (23.03.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청

(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,

4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박정민

전화번호 +82-42-481-3516



국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2002-0081293 A	2002/10/26	AU 2001-34422 A1 CA 2399124 A1 CN 1396828 A EP 1265612 A1 EP 1265612 B1 GB 2358799 A GB 2365768 A IL 150475 A JP 2003-521518 A US 2003-0212083 A1 US 6686365 B2 WO 01-56575 A1	2001/08/14 2001/08/09 2003/02/12 2002/12/18 2004/05/26 2001/08/08 2002/02/27 2002/12/01 2003/07/15 2003/11/13 2004/02/03 2001/08/09
KR 10-2014-0132621 A	2014/11/18	EP 2995298 A1 JP 2016-518404 A US 2016-0120867 A1 WO 2014-182093 A1	2016/03/16 2016/06/23 2016/05/05 2014/11/13
KR 10-2015-0020266 A	2015/02/25	EP 2854765 A1 WO 2013-178214 A1	2015/04/08 2013/12/05
JP 2014-237607 A	2014/12/18	없음	
KR 10-2015-0095282 A	2015/08/21	KR 10-1574875 B1	2015/12/04



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108463251 A

(43)申请公布日 2018.08.28

(21)申请号 201680073091.9

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

(22)申请日 2016.12.13

司 31100

(30)优先权数据

代理人 张静 王颖

10-2015-0178339 2015.12.14 KR

(51)Int.Cl.

A61K 47/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/166(2006.01)

2018.06.13

A61K 31/519(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 9/08(2006.01)

PCT/KR2016/014594 2016.12.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/105059 K0 2017.06.22

(71)申请人 株式会社钟根堂

地址 韩国首尔

(72)发明人 周珉载 徐惠珍 朴信政

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

含有培美曲塞或其药学上可接受的盐的稳定药物组合物

(57)摘要

本发明涉及稳定性增加的含有培美曲塞或其药学上可接受的盐的药物组合物及其制备方法。本发明提供一种液体形式的含有培美曲塞的注射制剂，其通过选择最佳材料并设定最佳浓度范围以确保培美曲塞的稳定性，从而能够在循环和储存过程中确保足够的稳定性。本发明可提供容易商业制备的培美曲塞制剂，该制剂可以防止在冻干或重建过程中发生的微生物污染，并且具有增强的给药方便性和稳定性。

1. 一种组合物，其包含作为活性成分的培美曲塞或其药学上可接受的盐和0.50mg/mL-1.25mg/mL作为抗氧化剂的单硫代甘油。
2. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述作为抗氧化剂的单硫代甘油的含量为0.50-1.00mg/mL。
3. 如权利要求2所述的组合物，其特征在于，所述作为抗氧化剂的单硫代甘油的含量为0.50-0.80mg/mL。
4. 一种组合物，其包含作为活性成分的培美曲塞或其药学上可接受的盐和作为抗氧化剂的单硫代甘油，其中所包含的活性成分与单硫代甘油的比例为约20:1至50:1。
5. 如权利要求4所述的组合物，其特征在于，所包含的活性成分与单硫代甘油的比例为约25:1-50:1。
6. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述活性成分的含量为20-100mg/mL。
7. 如权利要求1或4所述的组合物，其特征在于，所述活性成分是培美曲塞二钠2.5水合物。
8. 如权利要求1或4所述的组合物，其特征在于，所述活性成分是培美曲塞二钠7水合物。
9. 一种包含溶液形式的权利要求1或4所述的组合物的液体制剂。
10. 如权利要求9所述的液体制剂，其特征在于，溶液中溶解氧的量不超过0.5ppm。
11. 如权利要求9所述的液体制剂，其特征在于，溶液的pH为6.0-8.0。
12. 如权利要求9所述的液体制剂，其特征在于，所述液体制剂被包装在密封容器中，并且所述密封容器的顶部空间气体中含有的氧浓度不大于1.5% v/v。
13. 如权利要求12所述的液体制剂，其特征在于，所述密封容器的顶部空间气体中含有的氧浓度不大于1.0% v/v。
14. 如权利要求9所述的液体制剂，其特征在于，在40℃和75%的相对湿度下3个月或更长时间，单独杂质含量维持在0.24%或更低，且总杂质含量维持在1.50%或更低。
15. 如权利要求9所述的液体制剂，其特征在于，在60℃下3个月或更长时间，单独杂质含量维持在0.24%或更低，且总杂质含量维持在1.50%或更低。
16. 一种液体制剂，其通过包括以下步骤的方法制备：
将培美曲塞或其药学上可接受的盐和0.50-1.25mg/mL单硫代甘油溶解在注射用水中；
将密闭容器的顶部空间气体中的氧浓度控制到1.5% v/v或更低。

含有培美曲塞或其药学上可接受的盐的稳定药物组合物

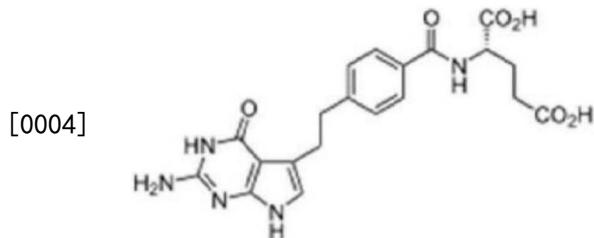
技术领域

[0001] 本发明涉及含有培美曲塞或其药学上可接受的盐的稳定药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 培美曲塞或其盐(例如二钠盐)通过在各种癌症(包括间皮瘤和非小细胞肺癌)中抑制叶酸代谢途径中涉及的代谢物的活性而表现出抗癌效应。作为多靶点的抗叶酸剂,已知培美曲塞在通过还原叶酸载体(RFC)被引入细胞后通过叶酸聚谷氨酸合成酶(FPGS)被活化成聚谷氨酸衍生物时靶向胸苷酸合酶(TS)和二氢叶酸还原酶(DHFR),其中还原叶酸载体是叶酸的主要细胞内转运通道(Chat topadhyay,S等,2007,培美曲塞:生物化学和细胞药理学,机制和临床应用(Pemetrexed:Biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications),Mol.Cancer Ther.6,404-417)。

[0003] 培美曲塞的化学名称是N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸,其具有以下化学结构(参见美国专利第5,344,932号)。



[0005] 目前,培美曲塞是以商品名ALIMTA[®]开发的,而在韩国,自2007年起它已经上市销售,并且与顺铂一起用于患有不能手术的恶性胸膜间皮瘤的患者,该患者从未接受过化疗,或者其被用作先前进行化疗后用于局部晚期乳腺癌和非小细胞肺癌的单药治疗剂。ALIMTA[®]以冻干制剂的形式在市场上销售,该冻干制剂需要在给药之前重建,即冻干粉末形式的制剂(100mg或500mg)需要用0.9%氯化钠重建,并最终用0.9%氯化钠溶液稀释(最终浓度为0.25mg/ml),以给予患者。

[0006] 由于药物在水溶液相中的不稳定性,冻干制剂的注射制品首先制备为冻干粉末形式,并且在将其用生理盐水或注射用水重建后给予患者。然而,重建过程繁琐,因为需要称量所需量并将其加入到用于冻干产品的小瓶中,并且在重建过程中存在微生物污染的风险。此外,还有一个限制,即需要在重建后的预定时间内使用。此外,由于冻干过程的干燥周期长,需要许多小时,所以冻干制剂具有生产成本高且生产工艺复杂的问题。因此,当考虑到生产的经济可行性和用户便利性等时,需要具有确保稳定性的即用型液体组合物。

[0007] 在很多情况下,液体制剂的问题在于储存期间的不稳定性。由于不稳定性,许多注射制剂以冻干制剂的形式使用,其在注射之前即刻溶解后使用。同时,培美曲塞是在水溶液中经历快速氧化以产生各种杂质的药物的代表性实例。

[0008] 作为使用抗氧化剂来提高液体制剂稳定性的方法,含有选自单硫代甘油、L-半胱

氨酸和硫代乙醇酸的抗氧化剂的液体培美曲塞制剂在美国专利6,686,365号(韩国专利申请公开2002-0081293号)中已知,该制剂是一种稳定的培美曲塞溶液制剂,其含有治疗有效量的培美曲塞、有效量的抗氧化剂和药学上可接受的赋形剂。在上述专利的实例中,描述了使用2.4mg/mL单硫代甘油、0.03%L-半胱氨酸和硫代乙醇酸作为抗氧化剂的组合物。但是,其中没有给出基于特定实验例如安全性评估的稳定性提高水平。此外,具体实例并未选择抗氧化剂的最佳类型和最佳浓度。另外,当本发明的发明人通过重复上述专利的实施例来评价安全性时,在所有实施例中在加速条件(40℃,75%相对湿度)下进行安全性测试后在储存4周内表现出变色、杂质增加等性质变化之类的结果。因此,本发明的发明人认识到需要开发更具特异性和更先进的技术以允许供应含有培美曲塞的液体制剂,其在循环和储存过程中具有足够的稳定性,因此开始研究本发明。

[0009] 此外,在韩国专利登记第1260636号中,公开了一种制剂,其通过使用乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂并且使用柠檬酸作为缓冲剂与培美曲塞组合而具有增强的稳定性,在韩国专利申请公开第2013-0122065号中,尝试通过含有至少一种选自硫化钠和亚硫酸钠的稳定剂作为抗氧化剂来提供具有增强的稳定性的组合物。作为评估根据上述专利实施例制备的液体类型的稳定性结果,在60℃下4周内由于诸如变色、杂质增加等性质的变化而没有表现出足够的稳定性,因此它不被认为是一种容易重复的技术。此外,在说明书中,仅描述了在60℃下观察4周的安全性的结果,而超过4周的稳定性完全没有提及。因此,本发明的发明人意在提供一种容易重复的技术,并且该技术能够提供在60℃或更高的温度下3个月或更长时间、并且更优选充足时间段如6个月的稳定性。

[0010] 根据寻找各种抗氧化剂的过程,本发明的发明人发现,在可用于相关领域的抗氧化剂中,单硫代甘油可显著提高培美曲塞的稳定性。通常已知,当使用抗氧化剂来抑制由氧化引起的药理活性物质的分解和杂质的增加时,如果含有一定含量或更高含量的抗氧化剂时,安全性随抗氧化剂的添加量成比例地增加。然而,与先前专利发明中给出的描述不同,本发明的发明人发现当单硫代甘油以1.50mg/mL或更高的浓度存在时,单硫代甘油对培美曲塞的稳定性具有负面影响。因此,本发明的发明人通过选择最佳材料并设定最佳浓度来确保培美曲塞的稳定性,成功地提供了含有培美曲塞的液体注射制剂,其能够确保循环和储存期间的足够稳定性,并且在60℃下3个月或更长时间、更优选6个月或更长时间也是稳定的。因此,可以提供能够在高温下长时间保持稳定性的液体培美曲塞制剂。

[0011] 还需要尽可能减少与氧的接触以确保基于氧化机理分解的药物的稳定性。因此,为了减少与氧接触导致的培美曲塞的分解,需要控制溶液中存在的溶解氧的量和小瓶顶部空间中的氧含量。作为各种试验的结果,本发明的发明人证实,当将本发明提供的液体组合物的氧含量控制在小瓶顶部空间中约1.5%或更少、优选1.0%或更少时,可以获得足够的稳定性。就此而言,采用在小瓶的顶部空间中填充惰性气体(例如,氮气和氩气)作为分隔剂的方法。

[0012] 其结果是,通过选择最佳的抗氧化剂并设定抗氧化剂的最佳浓度和小瓶顶部空间中的标准氧浓度,可以提供含有培美曲塞的液体制剂,该制剂与已知技术相比具有显著的稳定性,并且可以稳定地提供为市售产品。

发明内容

[0013] 本发明解决的技术问题

[0014] 考虑到上述问题等,本发明的发明人进行了各种研究以改善注射溶液形式的含有培美曲塞或其盐的药物组合物的稳定性,并且根据筛选各种抗氧化剂的过程,本发明人发现单硫代甘油具有优异的抗氧化作用,同时在1.50mg/mL或更高的浓度下其独特地显示出降低的抗氧化作用。还通过设定构成本发明的组合物中的溶解氧的标准和小瓶的顶部空间中的氧含量,进一步提高了稳定性。

[0015] 解决技术问题的手段

[0016] 为了确保培美曲塞在溶液状态下的安全性,本发明提供了含有培美曲塞的注射用液体制剂,其通过将培美曲塞或其药学上可接受的盐溶解在水性溶剂中来制备,其具有浓度为0.50-1.25mg/mL的单硫代甘油作为抗氧化剂,并且在填充药物溶液后,将小瓶的顶部空间中的氧气控制在1.5%或更少,优选1.0%或更少。

[0017] 根据本发明,培美曲塞或其药学上可接受的盐的浓度为约1至100mg/mL,优选为20至100mg/mL,最优选为25mg/mL。

[0018] 根据美国专利第6,686,365号(韩国专利申请公开第2002-0081293号),建议使用单硫代甘油作为抗氧化剂来作为确保溶液形式的培美曲塞的稳定性的一种方式,并且在实施例中简单揭示了含有2.4mg/mL单硫代甘油的液体制剂。也就是说,没有提供与稳定性有关的具体实验结果。相反,通过本发明的方法证实在上述浓度下不存在抗氧化效应。还公开了当含有一定浓度或更高浓度的单硫代甘油时,表现出抗氧化作用。

[0019] 基于长时间使用各种浓度范围的实验,本发明的发明人证实,当单硫代甘油含量为1.25mg/mL或更低时,显示出最佳的抗氧化效果,如果含有的单硫代甘油的浓度高于此值,则抗氧化效果明显降低。此外,由于通过降低抗氧化剂的含量可以获得液体制剂对人体的较低副作用和较低的生产成本,发现单硫代甘油需要以至少0.50mg/mL的浓度存在以维持上述优点的同时保持优异的抗氧化效果。因此,发现含有浓度为0.5mg/mL-1.25mg/mL、优选0.50-1.00mg/mL、最优选0.50-0.80mg/mL的单硫代甘油的液体组合物中,培美曲塞的稳定性显着增加。

[0020] 此外,在以约20:1至50:1、优选约25:1至50:1的比例包含培美曲塞或其药学上可接受的盐作为活性成分和单硫代甘油作为抗氧化剂的液体组合物中,培美曲塞的稳定性显著增加。

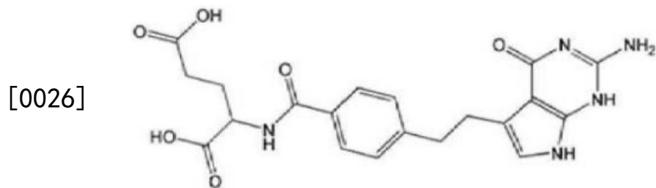
[0021] 作为最大程度地降低与氧接触导致的培美曲塞分解的方法,通过将溶液中的溶解氧的量设定为0.5ppm或更低,并且将小瓶的顶部空间中的氧含量设定为约1.5%或更低、优选约1.0%或更低,可以提供在循环和储存期间具有足够稳定性的含培美曲塞的液体型注射制剂。

[0022] 根据基于产品质量管理标准的评估,就在严酷(60°C)稳定条件下3个月或更长时间、优选6个月的包括变色的分解产物增加方面而言,证实体本发明提供的制剂所具有的稳定性与现有固体形式注射制剂的稳定性相当。

[0023] 本发明的培美曲塞制剂含有培美曲塞或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0024] 如本文所述,表述“培美曲塞”表示具体由下面的化学式1表示的5-取代的吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物,其表示在各种癌症(包括非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤)中起到抗癌作用的多靶向抗叶酸剂。

[0025] [化学式1]



[0027] 如本文所述,表述“药学上可接受的盐”是指通过相关领域中常用的方法生产的盐。具体而言,药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机酸、有机酸或碱的盐,但不限于此。具体而言,培美曲塞的药学上可接受的盐可以是目前可商购获得的培美曲塞的二钠盐,但不限于此。

[0028] 如本文所述,表述“培美曲塞或其药学上可接受的盐”具有包含培美曲塞或其药学上可接受的盐的水合物的概念,并且包括任何形式的水合物,例如2.5水合物,7水合物等,但不限于此。

[0029] 根据本发明,培美曲塞制剂可以含有药学上可接受的载体和pH控制剂。

[0030] 根据本发明,培美曲塞制剂优选为可以溶液状态储存的液体制剂,并且更优选为容纳在密封容器中的即用型注射用液体制剂。

[0031] 根据本发明,当培美曲塞制剂是注射用液体制剂时,药学上可接受的载体是注射用水。

[0032] 为了制备本发明的制剂,可以使用惰性气体如氮气或氩气,通过脱气除去注射用溶液中的溶解氧。脱气方法可以组合使用,例如,可以组合使用真空脱气和N₂鼓泡脱气,真空脱气和膜脱气,或真空脱气和催化剂树脂脱气等。此外,脱气可以进行一次或多次。

[0033] 根据本发明,注射用液体培美曲塞制剂的pH优选为约6.0-8.0,更优选为约7.2-7.8。溶液的pH可以通过使用酸如盐酸或碱如氢氧化钠来调节。

[0034] 本发明的培美曲塞制剂可以不含除上述单硫代甘油以外的添加剂。但是,它可以另外含有药学上可接受的赋形剂。关于药学上可接受的赋形剂,可以提及熟知的添加剂,诸如乳糖、右旋糖、环糊精及其衍生物、蔗糖、甘油或碳酸钠。赋形剂的优选实例包括氯化钠和甘露醇,但不限于此。

[0035] 本发明的稳定的含培美曲塞的注射用溶液可以包装在相关领域已知的合适的容器中。合适的容器的实例包括玻璃小瓶、玻璃瓶、药筒、预装注射器以及任何类似的容器,并且优选是玻璃小瓶。

[0036] 通过将制剂加入已预先清洗和灭菌的容器中并用特氟隆(Teflon)塞密封来分配制剂,该特氟隆塞具有适用于该容器并且对培美曲塞水溶液呈惰性的表面。该塞通过使用压接机(crimper)连接。

[0037] 发明效果

[0038] 根据本发明,容易商业制备的培美曲塞制剂可以防止在冻干或重建过程中发生的微生物污染,并且可以提供给药方便性和稳定性的增强。具体而言,基于最佳抗氧化剂的选择、抗氧化剂的最佳浓度的设定以及小瓶顶部空间中氧气浓度的管理以最大化溶液中培美曲塞的稳定性,比公知的现有技术明显提高了稳定性。最后,通过使用本发明,可以提供在循环和储存期间具有足够稳定性的液体形式的含培美曲塞的注射制剂,并且该注射制剂在60℃下能够稳定3个月或更长时间、优选6个月。

[0039] 发明最佳实施方式

[0040] 通过实施例更具体地解释本发明。然而，提供这些实施例只是为了说明的目的，以帮助理解本发明，并且很明显，本发明的范围不受以下实施例的限制。

实施例

[0041] [实施例1-4和对比例1和2：根据各种抗氧化剂浓度生产含培美曲塞的注射用溶液]

[0042] 将D-甘露醇(25g)溶解在1,000mL注射用水中，添加浓度如下表1的单硫代甘油并完全溶解于其中。向所得物中缓慢加入30.206g(以培美曲塞计25g)培美曲塞二钠2.5水合物并搅拌至透明。通过使用无菌的0.22μm膜过滤器对得到的溶液进行无菌过滤，并且通过氮气吹扫将过滤后的溶液中的溶解氧浓度调节至约0.5ppm。测得根据实施例1至4和对比例1和2制备的所有溶液的pH为7.6。将从上述获得的溶液填充到小瓶中，使用氮气控制小瓶的顶部空间中的氧浓度后，用橡胶塞密封并用铝帽盖住以分别获得实施例1至4和比较例1和2。

[0043] [表1]

[0044]

	主要组分的浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂的浓度 (mg/mL)	溶解氧量 (ppm)	小瓶顶部空间中的氧浓度(%)
实施例 1	25	单硫代甘油	0.50	0.5 或更低	1.0 或更低
实施例 2	25	单硫代甘油	0.75	0.5 或更低	1.0 或更低
实施例 3	25	单硫代甘油	1.00	0.5 或更低	1.0 或更低
实施例 4	25	单硫代甘油	1.25	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 1	25	单硫代甘油	1.50	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 2	25	单硫代甘油	0.10	0.5 或更低	1.0 或更低

[0045] [实施例3、5和6，以及对比例3和4：根据小瓶顶部空间中的各种氧浓度生产含培美曲塞的注射用溶液]

[0046] 根据如下表2所示的小瓶顶部空间中的各种氧浓度，以与上述实施例3相同的方式制备含有培美曲塞的注射用溶液。

[0047] [表2]

[0048]

	主要组分的浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂的浓度 (mg/mL)	溶解氧量 (ppm)	小瓶顶部空间中的氧浓度(%)
实施例 5	25	单硫代甘油	1.00	0.5 或更低	0.5
实施例 3	25	单硫代甘油	1.00	0.5 或更低	1.0
实施例 6	25	单硫代甘油	1.00	0.5 或更低	1.5
对比例 3	25	单硫代甘油	1.00	0.5 或更低	2.0
对比例 4	25	单硫代甘油	1.00	0.5 或更低	5.0

[0049] [对比例5-10：根据抗氧化剂的类型生产含培美曲塞的注射用溶液]

[0050] 根据如下表3所示的组成和含量,以与上述实施例3相同的方式制备含有培美曲塞的注射用溶液。在对比例5中,使用不添加抗氧化剂而仅使用脱气的注射用水作为溶剂的溶液来进行制备。

[0051] [表3]

[0052]

	主要组分的浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂的浓度 (mg/mL)	溶解氧量 (ppm)	小瓶顶部空间中的氧浓度(%)
对比例 5	25	-	-	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 6	25	L-半胱氨酸	1.00	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 7	25	硫代乙醇酸	1.00	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 8	25	EDTA	1.00	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 9	25	亚硫酸钠	1.00	0.5 或更低	1.0 或更低
对比例 10	25	硫化钠	1.00	0.5 或更低	1.0 或更低

[0053] [稳定性测试]

[0054] 对于由本发明实施例1至6以及对比例1至10获得的组合物,在加速条件(40℃,75%相对湿度)和严酷条件(60℃)下进行6个月的稳定性试验。对于稳定性测试,除了观察水溶液的特性之外,还根据以下方法分析和测量残留在水溶液中的杂质的量。

[0055] 杂质的HPLC液相色谱分析的条件

[0056] -检测器:紫外可见分光光度计(测量波长:250nm)

[0057] -柱:Zorbax SB-C8 (4.6mm x 15cm, 3.5μm) 或等效柱

[0058] -注入量:20μL

[0059] -流速:1.0mL/分钟

[0060] -柱温:35℃

[0061] -液体检测温度:恒温在2~8℃附近

[0062] -流动相A-乙酸盐缓冲剂¹⁾:乙腈(97:3)的混合液体

[0063] -流动相B-乙酸盐缓冲剂¹⁾:乙腈(87.5:12.5)的混合液体

[0064] [表4]

[0065]

时间(分钟)	流动相A(%)	流动相B(%)
0	100	0
40	0	100
45	0	100
47	100	0
55	100	0

[0066] *¹⁾乙酸盐缓冲剂(0.03mol/L,pH 5.5):通过每2升水加入3.4mL乙酸然后充分混合并通过使用50%氢氧化钠将pH调节至pH 5.5而获得的液体。

[0067] [测试实施例1. 加速稳定性测试(在40℃,75%相对湿度下6个月的稳定性评估)]

[0068] 如上所述,对于由实施例1-6和对比例1-10得到的组合物,进行6个月的加速稳定性试验(40℃,75%相对湿度),结果如表5-7所示。关于稳定性试验的评价标准,将保持“无色”到“淡浅黄色(Light pale yellow)”设定为特性的标准,将1.5%或更少的总杂质和0.24%或更少的单独杂质设定为标准,这与之前已知的由氧化产生的杂质的管理标准相同。

[0069] [表5]

[0070]

	单硫代甘油浓度 (mg/mL)	时间	特性	总杂质(%)	单独杂质(%)
实施例 1	0.50	初始状态	无色	0.04	0.04
		4 周	无色	0.25	0.10
		3 个月	无色	0.38	0.14
		6 个月	无色	0.46	0.15
实施例 2	0.75	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.14	0.09
		3 个月	无色	0.20	0.11
		6 个月	无色	0.26	0.13
实施例 3	1.00	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.09	0.08
		3 个月	无色	0.18	0.10
		6 个月	无色	0.24	0.11
实施例 4	1.25	初始状态	无色	0.11	0.09
		4 周	无色	0.12	0.10
		3 个月	无色	0.18	0.12
		6 个月	淡浅黄色	0.36	0.23
对比例 1	1.50	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	淡浅黄色	0.61	0.20
		3 个月	浅黄色	0.95	0.36
		6 个月	浅黄色	1.21	0.52
对比例 2	0.10	初始状态	无色	0.05	0.05
		4 周	淡浅黄色	0.56	0.13
		3 个月	浅黄色	0.71	0.24
		6 个月	浅黄色	0.94	0.30

[0071] 从上述表5的结果可以确认,当作为抗氧化剂的单硫代甘油的含量为约0.50-1.25mg/mL时,单独杂质(标准:0.24%或更低)和总杂质(标准:1.5%或更低)在加速稳定性试验的6个月期间保持在标准水平或更低,表现出优异的稳定性(实施例1至4)。另一方面,

当单硫代甘油浓度在0.10mg/mL(对比例2)或更低,或1.50mg/mL(对比例1)或更高的范围内时,发现单独杂质超过标准,并且特性改变(即变色)。

[0072] [表6]

[0073]

	小瓶顶部空间中的 氧浓度(%)	时间	特性	总杂质(%)	单独杂质(%)
实施例 5	0.5	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.14	0.09
		3 个月	无色	0.22	0.10
		6 个月	无色	0.26	0.11
实施例 3	1.0	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.09	0.08
		3 个月	无色	0.18	0.10
		6 个月	无色	0.24	0.11
实施例 6	1.5	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	无色	0.14	0.09
		3 个月	无色	0.20	0.11
		6 个月	无色	0.26	0.12
对比例 3	2.0	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	淡浅黄色	0.46	0.20
		3 个月	浅黄色	0.81	0.63
		6 个月	黄色	1.10	0.92
对比例 4	5.0	初始状态	无色	0.10	0.09
		4 周	黄色	2.32	1.32
		3 个月	黄色	3.08	1.59
		6 个月	黄色	3.56	1.82

[0074] 从上述表6的结果可以确认,当小瓶的顶部空间中的氧浓度为1.5%v/v或更低时,单独杂质(标准:0.24%或更低)和总杂质(标准:1.5%或更低)在加速稳定性试验的6个月期间保持在标准水平或更低,表现出优异的稳定性(实施例3,5和6)。另一方面,当小瓶的顶部空间中的氧浓度高于上述浓度时(对比例3和4),发现杂质大大超过标准,并且特性改变(即变色)。

[0075] [表7]

[0076]

	抗氧化剂	时间	特性	总杂质(%)	单独杂质(%)
对比例 5	-	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	黄色	1.46	0.80
		3 个月	深黄色	-	-
对比例 6	L-半胱氨酸	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	黄色	0.80	0.46
		3 个月	深黄色	-	-
对比例 7	硫代乙醇酸	初始状态	无色	0.10	0.08
		4 周	黄色	1.34	0.39
		3 个月	深黄色	-	-
对比例 8	EDTA	初始状态	无色	1.20	0.53
		4 周	黄色	3.02	1.38
		3 个月	深黄色	-	-
对比例 9	亚硫酸钠	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	黄色	1.70	0.56
		3 个月	深黄色	-	-
对比例 10	硫化钠	初始状态	无色	0.09	0.07
		4 周	黄色	1.46	0.48
		3 个月	深黄色	-	-

[0077] 从上表7的结果可以确认,当不含抗氧化剂或含有常规使用的普通抗氧化剂时,在加速稳定性测试1个月后,显示出特性的变化(即变色),或者单独杂质和总杂质的量超过标准。另外,正好储存3个月后,显示变色为深黄色,因此之后不再进行进一步观察。也就是说,确认了与使用L-半胱氨酸、亚硫酸钠、硫化钠等的情况相比,使用单硫代甘油制备含有培美曲塞的注射用组合物溶液产生明显更高的稳定性。

[0078] [测试实施例2.严酷稳定性测试(在60℃下6个月的稳定性评估)]

[0079] 如上所述,对于由实施例1-6和对比例1-4得到的组合物,进行6个月的严酷稳定性试验(60℃),结果如表8和表9所示。关于稳定性试验的评价标准,将保持“无色”到“淡浅黄色”设定为特性的标准,将1.5%或更少的总杂质和0.24%或更少的单独杂质设定为标准,这与之前已知的由氧化产生的杂质的管理标准相同。

[0080] [表8]

[0081]

	单硫代甘油浓度 (mg/mL)	时间	特性	总杂质(%)	单独杂质(%)
实施例 1	0.50	初始状态	无色	0.04	0.04
		4 周	无色	0.26	0.12
		3 个月	无色	0.48	0.13
		6 个月	无色	0.51	0.13
实施例 2	0.75	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.24	0.09
		3 个月	无色	0.42	0.15
		6 个月	无色	0.81	0.20
实施例 3	1.00	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.34	0.13
		3 个月	无色	0.65	0.17
		6 个月	无色	0.72	0.19
实施例 4	1.25	初始状态	无色	0.11	0.09
		4 周	无色	0.10	0.09
		3 个月	无色	0.15	0.12
		6 个月	淡浅黄色	1.08	0.23
对比例 1	1.50	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	黄色	1.49	0.34
		3 个月	黄色	2.24	1.78
		6 个月	深黄色	-	-
对比例 2	0.10	初始状态	无色	0.05	0.05
		4 周	浅黄色	0.74	0.13
		3 个月	黄色	1.68	0.32
		6 个月	黄色	1.97	0.68

[0082] 从上述表8的结果可以确认,当作为抗氧化剂的单硫代甘油的含量为约0.50-1.25mg/mL时,单独杂质(标准:0.24%或更低)和总杂质(标准:1.5%或更低)在严酷稳定性试验的6个月期间保持在标准水平或更低,表现出优异的稳定性(实施例1至4)。另一方面,当单硫代甘油浓度在0.10mg/mL(对比例2)或更低,或1.50mg/mL(对比例1)或更高的范围内时,在储存6个月后显示变色为深黄色,因此不再进行杂质质量的测量。

[0083] [表9]

[0084]

	小瓶顶部空间中的氧浓度(%)	时间	特性	总杂质(%)	单独杂质(%)
实施例 5	0.5	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.19	0.11
		3 个月	无色	0.21	0.14
		6 个月	无色	0.31	0.17
实施例 3	1.0	初始状态	无色	0.08	0.07
		4 周	无色	0.34	0.13
		3 个月	无色	0.65	0.17
		6 个月	无色	0.72	0.19
实施例 6	1.5	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	无色	0.19	0.11
		3 个月	无色	0.33	0.16
		6 个月	无色	1.08	0.18
对比例 3	2.0	初始状态	无色	0.09	0.08
		4 周	浅黄色	0.79	0.25
		3 个月	黄色	1.25	0.84
		6 个月	深黄色	-	-
对比例 4	5.0	初始状态	无色	0.10	0.09
		4 周	黄色	3.17	1.79
		3 个月	深黄色	-	-
		6 个月	深黄色	-	-

[0085] 从上述表9的结果可以确认,当小瓶的顶部空间中的氧浓度为1.5% v/v或更低时,单独杂质(标准:0.24%或更低)和总杂质(标准:1.5%或更低)在6个月严酷测试的6个月期间保持在标准水平或更低,表现出优异的稳定性(实施例3,5和6)。另一方面,当小瓶的顶部空间中的氧浓度高于上述浓度时(对比例3和4),显示特性改变(即脱色),并且杂质质量明显高于3个月严酷储存标准。

[0086] 在小瓶的顶部空间中的氧浓度为2.0% (对比例3)或5.0% (对比例4)的情况下,分别在储存6个月和3个月后显示变色为深黄色,因此不再进一步进行杂质质量的测量。因此,对于生产含培美曲塞及其盐的注射用溶液,当作为抗氧化剂的硫代甘油的含量在特定的浓度范围内并且小瓶的顶部空间中的氧浓度保持在1.5%或更低时,可以得到不仅在常规温度条件下而且在60°C的严酷储存条件下具有明显改善的稳定性的制剂。