



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104812392 B

(45)授权公告日 2017. 05. 17

(21)申请号 201380062109.1

(22)申请日 2013.11.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104812392 A

(43)申请公布日 2015.07.29

(30)优先权数据
10-2012-0137375 2012.11.29 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.05.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2013/010967 2013.11.29

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/084651 EN 2014.06.05

(73)专利权人 CJ医药健康株式会社
地址 韩国首尔

(72)发明人 朴映准 申明珍 秦宏澈 崔河龙
崔洛铉

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 赵蓉民

(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2012121523 A2,2012.11.01,
US 20090181990 A1,2009.07.16,
WO 2012015810 A2,2012.02.02,
CN 1396828 A,2003.02.12,

审查员 赵静雪

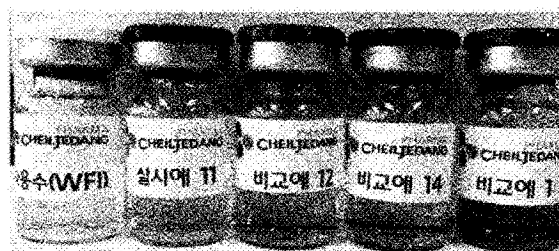
权利要求书1页 说明书17页 附图1页

(54)发明名称

稳定的培美曲塞制剂

(57)摘要

本发明涉及稳定的培美曲塞制剂,更具体地涉及包括乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸盐作为缓冲剂的稳定的培美曲塞制剂。



注射液 实施例11 比较 比较 比较
实施例12 实施例14 实施例1

1. 培美曲塞液体制剂,其包括:培美曲塞或其药学上可接受的盐作为活性成分;N-乙酰-L-半胱氨酸;和柠檬酸盐。
2. 权利要求1所述的培美曲塞液体制剂,其中培美曲塞或其药学上可接受的盐:N-乙酰-L-半胱氨酸:柠檬酸盐的浓度比是1-30:0.15-2.0:1.0-15.0。
3. 权利要求2所述的培美曲塞液体制剂,其中培美曲塞或其药学上可接受的盐:N-乙酰-L-半胱氨酸:柠檬酸盐的浓度比是1-30:1.5:1.0-15.0。
4. 权利要求1所述的培美曲塞液体制剂,其中所述柠檬酸盐是柠檬酸钠。
5. 权利要求1所述的培美曲塞液体制剂,其中所述制剂是以溶液状态可储存的液体制剂。
6. 权利要求1所述的培美曲塞液体制剂,其中所述制剂是密封容器中包含的可注射液体制剂以便随时使用。

稳定的培美曲塞制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及稳定的培美曲塞制剂 (pemetrexed formulation), 更特别地涉及包括乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸盐作为缓冲剂的稳定的培美曲塞制剂。

背景技术

[0002] 已知具有抗叶酸活性的特定化合物作为癌症治疗的化学治疗剂而众所周知。美国专利号5,344,932公开了制备某些取代的吡咯并[2,3-d]嘧啶基抗叶酸衍生物——包括培美曲塞——的方法,欧洲专利公开号0434426公开了一系列4-羟基吡咯并[2,3-d]嘧啶-L-谷氨酸衍生物。

[0003] 培美曲塞,5-取代的吡咯并[2,3-d]嘧啶,是多靶向的抗叶酸剂,其通过抑制参与叶酸代谢的代谢产物的活性显示针对多种癌症——包括非小细胞肺癌——的抗癌作用。

[0004] 已知培美曲塞通过还原型叶酸载体(RFC)——其是主要的叶酸转运系统——进入细胞,然后由叶酰聚谷氨酸合酶(folylpolyglutamate synthetase)(FPGS)激活,形成聚谷氨酸衍生物,其靶向胸苷酸合酶(TS)和二氢叶酸还原酶(DHFR)。

[0005] 当前,培美曲塞以商品名Alimta被推向市场并用作治疗恶性胸膜间皮瘤和非小细胞肺癌的剂(参见Physicians' Desk Reference, 60th ed., pp.1722-1728 (2006))。Alimta以冻干制剂销售,其必须在施用之前重构(reconstituted)。具体地,Alimta以冻干的粉末制剂(100mg或500mg)销售,其需要在施用给患者之前用0.9%氯化钠溶液重构,并最终用0.9%氯化钠溶液稀释到0.25mg/ml的最终浓度。

[0006] 冻干的粉末制剂制备麻烦,并且制备这些制剂的工艺非常昂贵。此外,冻干制剂具有在重构之后被微生物污染的危险,并且参与包括这些制剂在内的药物准备的药剂师、医师、护士等非常可能暴露于细胞破坏物质。因此,在细胞毒性抗癌剂如培美曲塞的情况下,需要开发可长时期储存的即用型(ready-to-use)液体制剂,而不是开发冻干制剂。

[0007] 在许多情况中,液体制剂的问题是储存期间的不稳定性。由于该不稳定性,大量可注射制剂以在注射之前立即溶解的冻干制剂的形式使用。即使在培美曲塞或其药学上可接受的盐——其最近已以冻干制剂的形式提供——的情况中,作为水溶液制剂的制备引起当在室温长时期储存时未知的杂质增加的问题。即,该水溶液制剂遭受稳定性问题。由于该稳定性问题,培美曲塞或其药学上可接受的盐目前在临床应用中以冻干制剂的形式使用。

[0008] 为了克服上面描述的缺点,已提出了一些制剂。例如,美国专利号6,686,365(对应于韩国专利公开号2002-0081293)公开了稳定性培美曲塞液体制剂,其包括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,其中抗氧化剂选自一硫代甘油、L-半胱氨酸和巯基乙酸。

[0009] 然而,关于以上专利中公开的制剂的问题,据报道,当制剂在25℃长期储存时,发生沉淀,这提示持续期望时期的制剂的长期稳定性不能保证(PCT国际专利公开号W02012/015810)。到目前为止没有长期储存稳定的液体培美曲塞制剂已在实验上或商业上实现。实际上,本发明人利用上面描述的抗氧化剂L-半胱氨酸制备了含有培美曲塞的液体制剂并对

制备的制剂进行了稳定性试验,在应激(stress)测试条件下2周之后只观察到了几个问题,包括外观的改变,如变色、杂质的增加和pH的降低。此外,本发明人利用约60种稳定剂制备了含有培美曲塞的液体制剂,该稳定剂包括抗坏血酸、硫代硫酸钠、丁羟茴醚、没食子酸丙酯、EDTA、L-甲硫氨酸和乙酰半胱氨酸,但是这些制剂都具有不足的稳定性。

发明内容

[0010] 技术问题

[0011] 针对该背景,本发明人已进行了广范的研究以克服液体培美曲塞制剂的稳定性问题,结果,已发现当乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸作为缓冲剂一起使用时,储存期间稳定的培美曲塞制剂具有高稳定性并保持透明溶液的状态,而没有沉淀,其中培美曲塞异构体杂质和未知杂质的形成被有效控制或抑制,从而完成本发明。

[0012] 问题的解决方案

[0013] 本发明的目的是提供稳定的培美曲塞制剂。

[0014] 发明的有益效果

[0015] 本发明可提供培美曲塞制剂,其容易以商业方式制备,可防止冻干和重构期间可能发生的微生物污染,并具有提高的便利和稳定性。此外,本发明可提供稳定的培美曲塞制剂,其含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂以及柠檬酸钠作为缓冲剂,从而显示外观无异常,如变色或沉淀,并满足接受标准,而不像常规的含有培美曲塞的可注射液体制剂。

附图说明

[0016] 图1显示4周的应激稳定性试验(60℃和80%)之后常规的含有培美曲塞的可注射液体制剂(比较实施例1、12和14)和根据本发明的含有培美曲塞的可注射液体制剂(实施例11)之间外观的比较。为了比较,WFI(注射用水)的外观也显示在图1中。

具体实施方式

[0017] 一方面,本发明提供培美曲塞制剂,其包括:培美曲塞或其药学上可接受的盐作为活性成分;N-乙酰-L-半胱氨酸;和柠檬酸盐。

[0018] 在本发明中,培美曲塞或其药学上可接受的盐、N-乙酰-L-半胱氨酸和柠檬酸盐可以以1-30:0.15-2.0:1.0-15.0的浓度比存在。

[0019] 优选,培美曲塞或其药学上可接受的盐、N-乙酰-L-半胱氨酸和柠檬酸盐可以以1-30:1.5:1.0-15.0的浓度比存在。

[0020] 在本发明中,制剂可以是以溶液状态可储存的液体制剂。

[0021] 在本发明中,制剂可以是密封容器中含有的可注射液体制剂以便随时使用(ready to use)。

[0022] 然而,本发明的范围不必限于可注射液体制剂并包括其它液体制剂和非液体制剂,其可根据本领域技术人员的常识或根据相关技术领域中通常使用的方法来制备。

[0023] 以下,本发明将被详细描述。

[0024] 通常,许多种抗氧化剂用于稳定制剂的目的,其具体实例包括对羟基苯甲酸酯衍生物、醇、苯酚衍生物、硫柳汞、醋酸酐、羧酸钠、月桂基硫酸盐、抗氧化剂、硫化物化合物、亚

硫酸盐、胱氨酸、半胱氨酸(cystein)、半胱胺、氨基酸、有机酸如抗坏血酸、视黄醇、生育酚、丁羟茴醚等。

[0025] 此外,韩国专利登记号10-0774366公开了作为紫杉醇的抗氧化剂的N-乙酰氨基酸,以及韩国专利公开号10-2007-0028331公开了作为双氯芬酸组合物的抗氧化剂的一硫代甘油和乙二胺四乙酸。

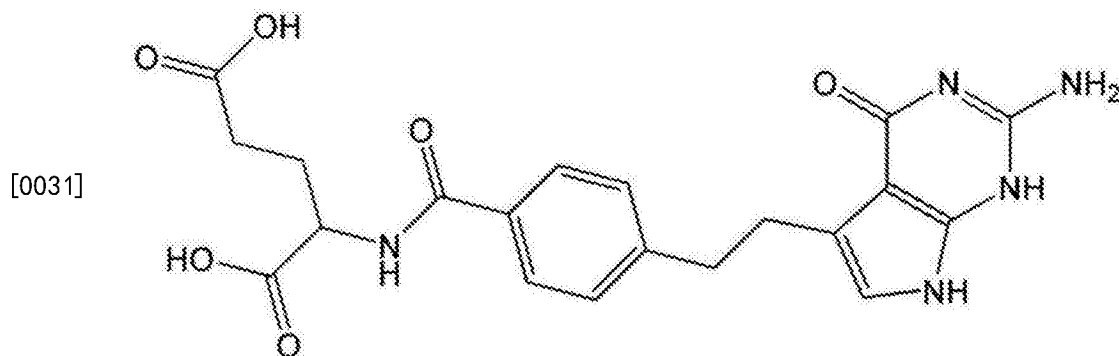
[0026] 本发明人在可注射培美曲塞制剂中用上面描述的抗氧化剂测试,但是当用作赋形剂(抗氧化剂),不是用作API时,特别是在可注射制剂中,这些通常使用的物质的日剂量受限制。此外,单独的抗氧化剂不提高制剂稳定性。进一步,当使用常规的可注射制剂中经常使用的抗坏血酸、乳酸等时,这些可注射制剂部分变色和/或产生沉淀,这指示这些制剂是酸不稳定的(实验实施例1和2)。

[0027] 然而,本发明人已令人惊讶地发现,当包括培美曲塞或其药学上可接受的盐作为活性成分的组合物与乙酰半胱氨酸和柠檬酸钠一起使用时,活性成分在应激试验条件(60℃和80%)下在4周稳定性试验期期间基本上没有改变,并且没有变色或沉淀发生,这指示组合物具有稳定性,其满足要求的接受标准(实验实施例1和2)。乙酰半胱氨酸和柠檬酸钠均是通常使用的并且由于它们的低价而在商业方面还是有利的物质。

[0028] 本发明的培美曲塞制剂包括培美曲塞或其药学上可接受的盐作为活性成分。所述根据本发明的培美曲塞包括药学上有活性的药物或通过体内化学或酶过程变得药学上有活性的药物。具体地,用于本发明的培美曲塞可以是培美曲塞药物自身或其药学上可接受的盐。

[0029] 如本文所用,术语“培美曲塞”指命名为5-取代的吡咯并[2,3-d]嘧啶的化合物。具体地,该术语指多靶向的抗叶酸剂,其由下面的式1表示并显示针对多种癌症——包括非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤——的抗癌作用:

[0030] 式1



[0034] 如本文所用,术语“乙酰半胱氨酸”指命名为N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC、 $C_5H_9NO_3S$, CAS号616-91-1)的化合物,其在本发明的培美曲塞制剂中用作抗氧化剂。在本发明中,“乙酰半胱氨酸”和“N-乙酰-L-半胱氨酸”彼此可互换地使用。

[0035] 乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂在美国药典中被描述(参见美国药典35-国家处方集10, p 2069)。乙酰半胱氨酸是食物中含有的氨基酸L-半胱氨酸的前体。半胱氨酸通过氧化容易变成不溶物质,而乙酰半胱氨酸是稳定的并且不容易改变,以便口服或静脉内施用。

[0036] 如本文所用,术语“柠檬酸盐”指柠檬酸的盐和指用作本发明的培美曲塞制剂中缓冲剂的化合物。柠檬酸盐可以是柠檬酸钠。

[0037] 根据本发明,能够使培美曲塞以稳定的方式在1至30℃的温度在药学上储存长时期的培美曲塞制剂可通过利用乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸钠作为缓冲剂而被提供。

[0038] 在本发明的培美曲塞制剂中,培美曲塞或其药学上可接受的盐:N-乙酰-L-半胱氨酸:柠檬酸盐的浓度比优选是1-30:0.15-2.0:1.0-15.0,更优选1-30:1.5:1.0-15.0。这里,浓度中的每种可以以mg/mL的单位给出。可见在具有以上浓度比范围之外的浓度比的培美曲塞制剂的情况下,杂质的产生增加超过一段储存时间的接受标准(实验实施例1)。

[0039] 在本发明中,培美曲塞制剂可包括药学上可接受的载体和pH-调节剂。

[0040] 在本发明中,培美曲塞制剂优选可以是在溶液状态可储存的液体制剂,更优选密封容器中含有的可注射液体制剂以便随时使用。

[0041] 本发明的培美曲塞制剂是可注射液体制剂时,药学上可接受的载体是WFI(注射用水)。

[0042] 在本发明中,培美曲塞的可注射液体制剂的pH优选可以是约6.0-8.0,更优选约7.2-7.8。液体制剂的pH可利用酸如盐酸,或碱如氢氧化钠来调节。

[0043] 虽然可能的是本发明的培美曲塞制剂除了乙酰半胱氨酸和柠檬酸盐可不包括其它添加剂,但是它可进一步包括药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂的实例包括已知的添加剂,如乳糖、葡萄糖、环糊精和它的衍生物、蔗糖、甘油、碳酸钠。优选的赋形剂可以是氯化钠和甘露醇。

[0044] 在制备本发明的制剂的过程中,进行用惰性气体如氮气或氩气的换气(purging)以保持低氧条件,之后是灭菌和过滤。

[0045] 此外,本发明的稳定的培美曲塞制剂可包装在本领域已知的适当容器中。例如,容器可以是玻璃小瓶、玻璃瓶、筒、预装注射器等。优选,容器是玻璃小瓶。

[0046] 根据本发明的培美曲塞的可注射液体制剂分散在先前洗过的和灭菌的容器中,并将容器用聚四氟乙烯(Teflon)塞子——其表面不与液体制剂反应——密封。需要时,使可注射液体制剂和塞子之间的空间充满惰性气体。塞子利用卷曲机附加,然后需要时,将充满可注射液体制剂的小瓶加热和灭菌。

[0047] 发明的方式

[0048] 以下,本发明将参考实施例被进一步详细地描述。然而,应当理解,这些实施例仅用于说明的目的,并不意欲限制本发明的范围。

[0049] 实施例1至14:含有不同量的乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸钠作为缓冲剂的含有培美曲塞的可注射溶液的制备

[0050] 将2.5g D-甘露醇溶解于100ml WFI (注射用水),然后将乙酰半胱氨酸和柠檬酸钠以下面的表1所示的浓度连续地加入其中并完全溶解在其中。将2.5g培美曲塞缓慢地加入到溶液中(在实施例14中将3.0g培美曲塞缓慢地加入),并搅拌溶液直到它们变得澄清。然后,利用盐酸或氢氧化钠的水溶液将溶液调到表1所示的pH。将溶液在洁净室中通过灭菌的0.22- μ m膜滤器无菌过滤。将获得的溶液灌入先前用氮气换气的洗过/灭菌的可密封容器。

[0051] 获得的含有培美曲塞的可注射溶液的组分和pH显示在下面的表1中。

[0052] 表1

	活性成分 浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂浓 度 (mg/mL)	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH
实施例 1	25	乙酰半胱氨酸	0.15	柠檬酸钠	2.0	7.3
实施例 2	25	乙酰半胱氨酸	0.3	柠檬酸钠	2.0	7.2
实施例 3	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	1.0	7.2
实施例 4	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	2.0	7.2
实施例 5	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	3.0	7.3
实施例 6	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	4.0	7.4
实施例 7	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	5.0	7.4
[0053] 实施例 8	25	乙酰半胱氨酸	1.0	柠檬酸钠	2.0	7.4
实施例 9	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	1.0	7.5
实施例 10	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	2.0	7.5
实施例 11	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.5
实施例 12	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	15.0	7.5
实施例 13	25	乙酰半胱氨酸	2.0	柠檬酸钠	5.0	7.4
实施例 14	30	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.4

[0054] 实施例15和16:具有不同pH的含有培美曲塞的可注射溶液的制备

[0055] 将2.5g D-甘露醇溶解于100ml WFI (注射用水),然后将乙酰半胱氨酸和柠檬酸钠以下面的表2所示的浓度连续地加入其中并完全溶解在其中。将2.5g培美曲塞缓慢地加入到溶液中,并搅拌溶液直到它们变得澄清。然后,利用盐酸或氢氧化钠的水溶液将溶液调到表2所示的pH。将溶液在洁净室中通过灭菌的0.22- μ m膜滤器无菌过滤。将获得的溶液灌入先前用氮气换气的洗过/灭菌的可密封容器。

[0056] 获得的含有培美曲塞的可注射溶液的组分和pH显示在下面的表2中。

[0057] 表2

[0058]

	活性成分 浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂 浓度 (M)	缓冲剂	缓冲剂浓 度 (mg/mL)	pH
实施例 15	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	6.8
实施例 16	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.2

[0059] 比较实施例1至8:利用不同种类的抗氧化剂的含有培美曲塞的可注射溶液的制备

[0060] 根据下面的表3中显示的组分和含量,以与实施例1中描述的相同方式制备含有培美曲塞的溶液。在比较实施例1中,制备没有抗氧化剂和含有仅WFI(注射用水)作为载体的溶液。

[0061] 表3

[0062]

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂种类	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	pH
比较实施例 1	25	-	-	7.5
比较实施例 2	25	抗坏血酸	0.3	6.5
比较实施例 3	25	硫代硫酸钠	0.3	7.5
比较实施例 4	25	丁羟茴醚	0.3	9.9
比较实施例 5	25	没食子酸丙酯	0.3	9.5
比较实施例 6	25	EDTA	0.3	6.8
比较实施例 7	25	L-半胱氨酸	0.3	7.5
比较实施例 8	25	L-甲硫氨酸	0.3	7.4

[0063] 比较实施例9至14:含有不同种类抗氧化剂和含有或不含有缓冲剂的含有培美曲塞的可注射溶液的制备

[0064] 根据下面的表4中显示的组分和含量,以与实施例1中描述的相同方式制备含有培美曲塞的溶液。

[0065] 表4

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂种类	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH
比较实施例9	25	-	-	柠檬酸钠	1.5	7.4
比较实施例10	25	-	-	柠檬酸钠	2.0	7.3
[0066] 比较实施例11	25	乙酰半胱氨酸	0.5	-	-	7.2
比较实施例12	25	乙酰半胱氨酸	1.5	-	-	7.5
比较实施例13	25	L-半胱氨酸	0.5	-	-	7.5
比较实施例14	25	L-半胱氨酸	1.5	-	-	7.5

[0067] 比较实施例15与17:含有不同种类缓冲剂的含有培美曲塞的可注射溶液的制备

[0068] 根据下面的表5中显示的组分和含量,以与实施例1中描述的相同方式制备含有培美曲塞的溶液。

[0069] 表5

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂种类	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH
[0070] 比较实施例15	25	乙酰半胱氨酸	1.5	乙酸钠	5.0	7.4
比较实施例16	25	乙酰半胱氨酸	1.5	磷酸氢二钠	5.0	7.5
比较实施例17	25	乙酰半胱氨酸	1.5	磷酸二氢钾	5.0	7.5

[0071] 实验实施例:稳定性试验

[0072] 测试实施例1至16和比较实施例1至17中制备的组合物在应激试验条件(60℃和80%)下4周它们的稳定性。这些组合物之中,还测试实施例11和比较实施例1、12和14的组合物在加速(accelerated)条件(40℃和70%)下4个月它们的稳定性。稳定性评价通过在下方的表6所示的条件下利用高效液相色谱测量水溶液中培美曲塞和杂质的含量而进行。

[0073] 表6

[0074]

柱	C8, 150 × 4.6 mm, 3.5 μm
检测器	紫外分光光度计(250nm)
流动相	梯度法 · 流动相 A—醋酸缓冲剂: 乙腈(97:3) · 流动相 B—醋酸缓冲剂: 乙腈(87.5:12.5) · 醋酸缓冲剂(0.03 mol/L, pH 5.5)——通过将 3.4mL 醋酸 (100%)加到 2 L 水中, 搅拌溶液并用 50%氢氧化钠将溶液调节到 5.5 的 pH 而获得
流速	1 mL/min
柱温	35°C
分析时间	55 min

[0075] 实验实施例1: 应激稳定性试验 (60°C/80%, 4周评价)

[0076] 应激稳定性试验如上所述进行, 试验结果显示在下面的表7至11中。

[0077] 还有, 图1显示在应激试验条件 (60°C 和80%) 下在4周稳定性试验期期间根据本发明的含有培美曲塞的可注射液体制剂 (实施例11) 和本领域中含有培美曲塞的可注射的液体制剂 (比较实施例1、12和14) 之间外观的比较。为了比较, WFI (注射用水) 的外观也显示在图1中。

[0078] 表7

[0079]

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH		杂质 (%) 单个/总
实施例 1	25	乙酰半胱氨酸	0.15	柠檬酸钠	2.0	7.3	最初	0.05/0.1(无色透明)
							2 周	0.09/0.3 (黄色)
							4 周	0.11/0.6 (黄色)
实施例 2	25	乙酰半胱氨酸	0.3	柠檬酸钠	2.0	7.2	最初	0.07/0.1(无色透明)
							2 周	0.10/0.3 (浅黄色)
							4 周	0.12/0.6 (黄色)
实施例 3	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	1.0	7.2	最初	0.07/0.1(无色透明)
							2 周	0.10/0.1(淡的浅黄色)
							4 周	0.11/0.4 (浅黄色)
实施例 4	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	2.0	7.2	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							2 周	0.10/0.1 (浅黄色)
							4 周	0.13/0.5 (浅黄色)
实施例 5	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	3.0	7.3	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							2 周	0.15/0.3 (浅黄色)
							4 周	0.10/0.4 (浅黄色)
实施例 6	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	4.0	7.4	最初	0.07/0.1 (无色透明)

[0080]

							2 周	0.10/0.2 (无色透明)
							4 周	0.12/0.5 (浅黄色)
实施例 7	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	5.0	7.4	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							2 周	0.10/0.2 (无色透明)
							4 周	0.12/0.5 (浅黄色)
实施例 8	25	乙酰半胱氨酸	1.0	柠檬酸钠	2.0	7.4	最初	0.08/0.1 (无色透明)
							2 周	0.11/0.2 (无色透明)
							4 周	0.13/0.5 (无色透明)
实施例 9	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	1.0	7.5	最初	0.08/0.1 (无色透明)
							2 周	0.11/0.2 (无色透明)
							4 周	0.10/0.3 (无色透明)
实施例 10	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	2.0	7.5	最初	0.08/0.1 (无色透明)
							2 周	0.12/0.1 (无色透明)
							4 周	0.12/0.3 (无色透明)
实施例 11	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.5	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							2 周	0.10/0.1 (无色透明)
							4 周	0.11/0.2 (无色透明)

[0081]	实施 例 12	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	15.0	7.5	最初	0.07/0.1 (无色透明)
								2 周	0.11/0.1 (无色透明)
								4 周	0.11/0.2 (无色透明)
	实施 例 13	25	乙酰半胱氨酸	2.0	柠檬酸钠	5.0	7.4	最初	0.20/0.2 (无色透明)
								2 周	0.25/0.4 (淡的浅黄色)
								4 周	0.25/0.6 (淡的浅黄色)
	实施 例 14	30	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.5	最初	0.11/0.1 (无色透明)
								2 周	0.15/0.2 (无色透明)
								4 周	0.15/0.3 (淡的浅黄色)

[0082] 从表7中的结果可见,含有1.5mg/mL乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和1-15mg/mL柠檬酸钠作为缓冲剂的制剂在4周应激试验条件期间显示0.2%或更少的单个(individual)杂质含量和1.0%或更少的总杂质含量,这指示这些制剂具有优异的稳定性(实施例9至12)。

[0083] 此外,含有1.0-1.5mg/mL乙酰半胱氨酸和2.0mg/mL柠檬酸钠作为缓冲剂的制剂显示0.2%或更少的单个杂质含量和1.0%或更少的总杂质含量,这指示这些制剂具有优异的稳定性(实施例8和10)。然而,观察到当乙酰半胱氨酸的浓度低于1.0-1.5mg/mL时,外观改变(变色)发生,尽管杂质含量满足接受标准(实施例1至2)。

[0084] 此外,当乙酰半胱氨酸浓度是2.0mg/mL和柠檬酸钠浓度是5.0mg/mL时,杂质含量满足接受标准,但是外观改变(变色)发生(实施例13)。

[0085] 而且,当乙酰半胱氨酸浓度是0.5mg/mL和柠檬酸钠浓度是1.0-5.0mg/mL时,杂质含量满足接受标准,但是外观改变(变色)发生(实施例3至7)。

[0086] 表8

[0087]

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH		杂质 (%) 单个/总
实施 例 15	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	6.9	最初	0.16/0.2 (无色透明)
							2 周	0.18/0.2 (无色透明)
							4 周	0.17/0.3 (无色透明)
	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.2	最初	0.14/0.2 (无色透明)
							2 周	0.15/0.3 (无色透明)
							4 周	0.14/0.2 (无色透明)
实施 例 11	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.5	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							2 周	0.10/0.1 (无色透明)
							4 周	0.11/0.2 (无色透明)

[0088] 从上面的表8中的结果可见, 尽管pH改变, 含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸钠作为缓冲剂的制剂在应激条件下在4周稳定性试验期期间显示0.2%或更少的单个杂质含量和1.0%或更少的总杂质含量, 这指示这些制剂具有优异的稳定性。

[0089] 表9

[0090]

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂种类	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	pH		杂质 (%) 单个/总
比较实施例 1	25	-	-	7.5	最初	0.01/0.1
					2 周	0.33/0.8
					4 周	0.66/2.1
比较实施例 2	25	抗坏血酸	0.3	6.5	最初	0.63/0.7
					2 周	0.6/1.0
					4 周	N.A. (外观不满足)
比较实施例 3	25	硫代硫酸钠	0.3	7.5	最初	0.04/0.2
					2 周	0.24/0.6
					4 周	0.72/1.7
比较实施例 4	25	丁羟茴醚	0.3	9.9	最初	0.1/0.3
					2 周	0.45/1.3
					4 周	N.A. (外观不满足)
比较实施例 5	25	没食子酸丙酯	0.3	9.5	最初	0.11/0.4
					2 周	1.03/2.7
					4 周	N.A. (外观不满足)
比较实施例 6	25	EDTA	0.3	6.5	最初	0.53/2.7
					2 周	1.23/3.0
					4 周	N.A. (外观不满足)
比较实施例 7	25	L-半胱氨酸	0.3	7.5	最初	0.05/0.2
					2 周	0.38/1.0
					4 周	0.71/1.8
比较实施例 8	25	L-甲硫氨酸	0.3	7.4	最初	0.05/0.2
					2 周	0.35/0.9
					4 周	0.51/1.3

[0091] 从上面的表9中的结果可见,在含有本领域中通常使用的抗氧化剂的制剂中,在应激条件下在稳定性试验期期间外观的改变(沉淀或变色)发生,或单个杂质含量增加到高于0.2%和总杂质含量增加到高于1.0%。这显示含有本领域中通常使用的抗氧化剂的含有培美曲塞的可注射溶液在杂质或外观改变方面没有提供足够的稳定性。

[0092] 表10

[0093]

活性成分浓 度 (mg/mL)	抗氧化剂种 类	抗氧化剂浓 度 (mg/mL)	缓冲 剂	缓冲剂浓 度 (mg/mL)	pH		杂质 (%) 单个/总
比较实施 例 9	25	-	柠檬 酸钠	1.5	7.4	最初	0.15/0.2 (无色透明)
					7.4	2 周	0.13/0.6 (深黄色)
					-	4 周	N.A. (外观不满足)
比较实施 例 10	25	-	柠檬 酸钠	2.0	7.3	最初	0.03/0.0 (无色透明)
					7.0	2 周	0.11/0.3 (深黄色)
					7.0	4 周	0.17/0.5 (深黄 色)
比较实施 例 11	25	乙酰半胱氨 酸	柠檬 酸钠	5.0	7.5	最初	0.07/0.1 (无色透明)
					7.3	2 周	0.10/0.1 (无色透明)
					7.2	4 周	0.11/0.2 (无色透明)
比较实施 例 11	25	乙酰半胱氨 酸	-	-	7.2	最初	0.12/0.1 (无色透明)
					6.9	2 周	0.14/0.3

[0094]

[0094]	实施例 8	25	乙酰半胱氨酸	0.5	柠檬酸钠	5.0			(浅黄色)
							6.9	4 周	0.15/0.5 (浅黄色)
							7.4	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							7.1	2 周	0.10/0.2 (无色透明)
	比较实施例 12	25	乙酰半胱氨酸	1.5	-	-	7.1	4 周	0.12/0.5 (浅黄色)
							7.5	最初	0.09/0.1 (无色透明)
							7.1	2 周	0.12/0.3 (无色透明)
							7.0	4 周	0.12/0.3 (淡的黄色)
	比较实施例 13	25	L-半胱氨酸	0.5	-	-	7.5	最初	0.12/0.2 (无色透明)
							6.9	2 周	0.12/0.2 (浅黄色和异臭)
							6.9	4 周	0.12/0.3 (浅黄色)
	比较实施例 14	25	L-半胱氨酸	1.5	-	-	7.5	最初	0.09/0.1 (无色透明)
							7.4	2 周	0.11/0.1 (异臭)
							7.2	4 周	0.12/0.2 (异臭)

[0095] 从上面的表10中的结果可见,当制剂含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸钠作为缓冲剂时,优选当乙酰半胱氨酸浓度是1.5mg/mL和柠檬酸钠浓度是5.0mg/mL时,在应激条件下在4周稳定性试验期期间制剂显示0.2%或更少的单个杂质含量和1.0%或更少的总杂质含量,这指示该制剂具有优异的稳定性(实施例11)。

[0096] 然而,在制剂溶液只含有柠檬酸钠作为缓冲剂的情况中,清楚地观察到在应激条件下在2周之后溶液颜色开始变成深黄色(比较实施例9和10)。此外,在制剂含有L-半胱氨酸或乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂的情况中,清楚地观察到在应激条件下在2周之后溶液颜色开始变成浅黄色,并且在应激条件下在4周试验期期间pH显著降低(比较实施例11和12至14)。换言之,看到乙酰半胱氨酸和柠檬酸钠的组合使用显著提高杂质的稳定性,而不像单独使用乙酰半胱氨酸或柠檬酸钠那样。

[0097] 此外,显示在只含有L-半胱氨酸的比较实施例13和14的制剂溶液中,在严格条件下在2周之后像坏鸡蛋一样的异臭开始发生,但是在本发明的制剂中,异臭没有发生。

[0098] 表11

	活性成分浓度 (mg/mL)	抗氧化剂种类	抗氧化剂浓度 (mg/mL)	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH		杂质 (%) 单个/总
[0099]	实施例 11	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.5	最初	0.07/0.1 (无色透明)
						7.3	2 周	0.10/0.1 (无色透明)
	比较实施例 15	乙酰半胱氨酸	1.5	乙酸钠	5.0	7.4	最初	0.89/1.45 (浅黄色)
						7.1	2 周	0.86/2.3 (深黄色)
	比较实施例 16	乙酰半胱氨酸	1.5	磷酸氢二钠	5.0	7.5	最初	0.23/0.2 (无色透明)
						7.4	2 周	0.21/0.9 (黄色)
	比较实施例 17	乙酰半胱氨酸	1.5	磷酸二氢钾	5.0	7.5	最初	0.24/0.2 (无色透明)
						7.2	2 周	0.23/0.8 (淡的浅黄色)

[0100] 从上面的表11中的结果可见,比较了含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和通常使用的多种缓冲剂的制剂的稳定性,发现当使用除外柠檬酸钠以外的缓冲剂时,外观改变(变色)在最初阶段发生,或单个杂质含量增加到高于0.2%和总杂质含量增加到高于1.0%。

[0101] 因此,证实只有含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸钠作为缓冲剂的含有培美曲塞的可注射溶液显示最佳稳定性。

[0102] 实验实施例2:加速稳定性试验(40℃/70%,4个月评价)

[0103] 加速稳定性试验如上所述进行,试验结果显示在下面的表12中。

[0104] 表12

	活性成分浓 度 (mg/mL)	抗氧化剂种 类	抗氧化剂浓 度 (mg/mL)	缓冲 剂	缓冲剂浓度 (mg/mL)	pH		杂质 (%) 单个/总	
[0105]	实施例 11	25	乙酰半胱氨酸	1.5	柠檬酸钠	5.0	7.5	最初	0.07/0.1 (无色透明)
							7.3	2 个月	0.10/0.1 (无色透明)
							7.3	4 个月	0.14/0.2 (无色透明)
							7.2	6 个月	0.18/0.4 (淡的浅黄色)
	比较实施 例 1	25	-	-	-	-	7.5	最初	0.01/0.1
							-	2 个月	0.04/0.1 (黄色)
							-	4 个月	0.60/1.5 (黄色)
	比较实施 例 12	25	乙酰半胱氨酸	1.5	-	-	7.5	最初	0.09/0.1 (无色透明)
							7.1	4 个月	0.33/0.8 (无色透明)
	比较实施 例 14	25	L-半胱氨酸	1.5	-	-	7.5	最初	0.09/0.1 (无色透明)
							7.2	4 mont hs	0.12/0.2 (无色、透明和 异臭)

[0106] 从上面的表12中的结果可见,在只利用WFI(注射用水)作为载体而没有加入抗氧化剂制备的比较实施例1的制剂中,在加速条件下在2个月之后溶液外观变成黄色,并且在4个月溶液显示0.2%或更多的单个杂质含量和1%的总杂质含量,这指示该制剂具有不足的稳定性。同时,在含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂和柠檬酸钠作为缓冲剂的实施例11的制剂中,在加速条件下在6个月试验期期间显示0.2%或更少的单个杂质含量和1.0%或更少的总杂质含量,这指示该制剂具有优异的稳定性。

[0107] 通过比较,发现在只含有乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂的制剂中,在加速条件下在4个月之后溶液颜色变成黄色,并且单个杂质含量超过0.2%,这指示制剂具有不足的稳定性(比较实施例12)。

[0108] 此外,在只含有L-半胱氨酸的比较实施例14的制剂中,杂质含量满足接受标准,并且像坏鸡蛋一样的异臭发生,如在应激稳定性试验的结果中那样。然而,该异臭没有发生在本发明的制剂中,即,实施例11的制剂中。

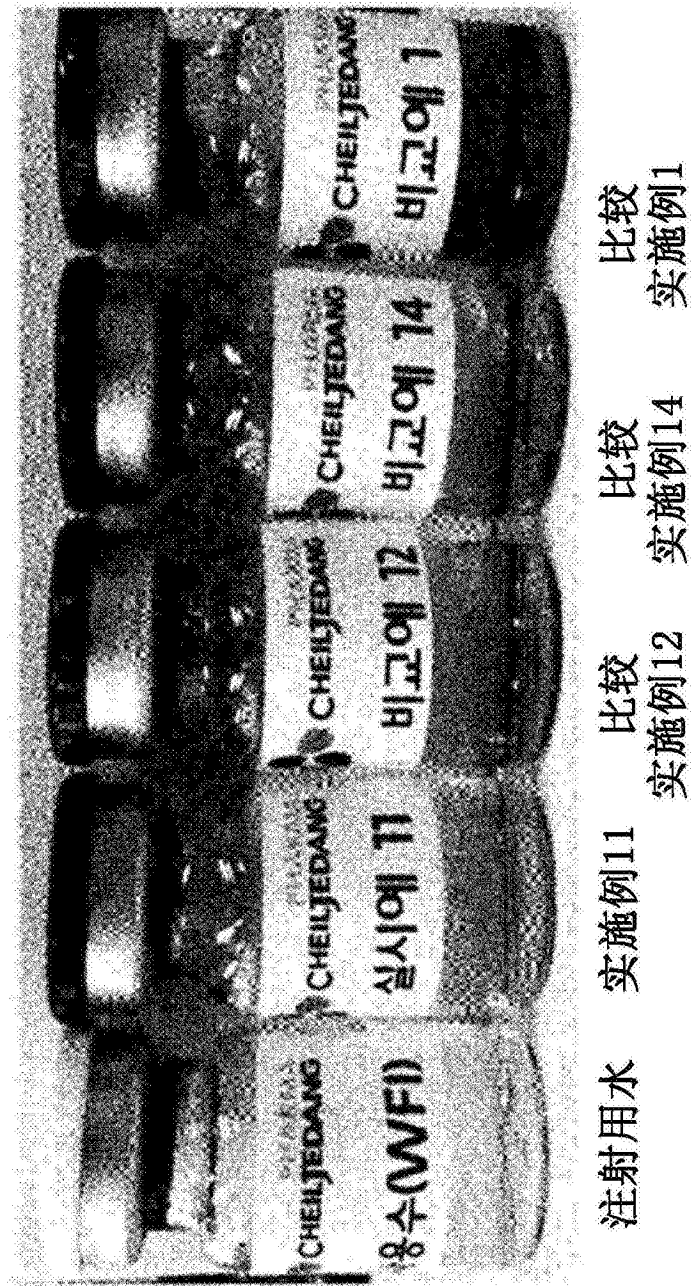


图1