



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110051625 A

(43)申请公布日 2019. 07. 26

(21)申请号 201910035083.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.10.02

A61K 9/08(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/519(2006.01)

2013-208351 2013.10.03 JP

A61K 47/22(2006.01)

2013-246565 2013.11.28 JP

A61K 47/18(2006.01)

2014-072126 2014.03.31 JP

A61K 47/20(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201480054539.3 2014.10.02

(71)申请人 富士胶片株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 桥本真一 辻畑茂朝 泉泰之

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王灵菇

权利要求书2页 说明书36页

(54)发明名称

注射液制剂及其制造方法

(57)摘要

本发明提供一种注射液制剂及其制造方法。本发明的注射液制剂具备水性组合物及封装水性组合物的容器,封装水性组合物的容器内的气体中的氧浓度为0.2体积%以下,所述水性组合物含有:抗氧化剂,其为选自自由培美曲塞或其盐、抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下;及相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

1. 一种注射液制剂,其具备含有(i)~(iii)的水性组合物及封装水性组合物的容器,封装水性组合物的容器内的气体中的氧浓度为0.2体积%以下,

(i) 培美曲塞或其盐;

(ii) 抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下,

所述抗坏血酸衍生物为:

选自6位及5位羟基中的至少一个被取代的抗坏血酸烷基酯、抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷及抗坏血酸烷基醚中的至少一个,或

选自2位及3位羟基中的至少一个被取代的抗坏血酸磷酸酯及抗坏血酸葡萄糖苷中的至少一个;及

(iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

2. 一种注射液制剂,其具备水性组合物及封装水性组合物的容器,其中,

水性组合物含有(i)~(iii),

注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比为0.0025以下,

(i) 培美曲塞或其盐;

(ii) 抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下,

所述抗坏血酸衍生物为:

选自6位及5位羟基中的至少一个被取代的抗坏血酸烷基酯、抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷及抗坏血酸烷基醚中的至少一个,或

选自2位及3位羟基中的至少一个被取代的抗坏血酸磷酸酯及抗坏血酸葡萄糖苷中的至少一个;及

(iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

3. 根据权利要求1或2所述的注射液制剂,其中,

抗氧化剂的含量相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.1质量%以下。

4. 根据权利要求1或2所述的注射液制剂,其中,

抗氧化剂的含量相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且0.1质量%以下。

5. 根据权利要求1或2所述的注射液制剂,其中,

抗氧化剂的含量相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且0.05质量%以下。

6. 根据权利要求1或2所述的注射液制剂,其中,

水性组合物的pH大于5.5。

7. 根据权利要求1或2所述的注射液制剂,其中,

水性组合物还含有选自由盐酸、氢氧化钠、磷酸或其盐、柠檬酸或其盐、三乙醇胺、缓血酸胺及依地酸二钠构成的组中的至少一个pH调节剂。

8. 根据权利要求7所述的注射液制剂,其中,

pH调节剂为选自由柠檬酸或其盐构成的组中的至少一个。

9. 一种注射液制剂的制造方法,其包含如下步骤:制造水性组合物;及将水性组合物在

不活泼性气体气氛下填充于容器中或者将水性组合物填充于容器中之后用不活泼性气体替换容器内的气体，

所述水性组合物含有：

(i) 培美曲塞或其盐；

(ii) 抗氧化剂，其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个，且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下，

所述抗坏血酸衍生物为：

选自6位及5位羟基中的至少一个被取代的抗坏血酸烷基酯、抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷及抗坏血酸烷基醚中的至少一个，或

选自2位及3位羟基中的至少一个被取代的抗坏血酸磷酸酯及抗坏血酸葡萄糖苷中的至少一个；及

(iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

10. 根据权利要求9所述的制造方法，其中，

不活泼性气体为氮。

## 注射液制剂及其制造方法

[0001] 本申请是申请日为2014年10月2日、优先权日为2013年10月3日、中国专利申请号为201480054539.3、发明名称为“注射液制剂及其制造方法”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及一种注射液制剂及其制造方法。

### 背景技术

[0003] 培美曲塞是抗肿瘤治疗药的有效成分的一种,含有培美曲塞作为有效成分的抗癌剂通过静脉滴注而供给给患者。

[0004] 日本特表2003-521518号公报中公开有液体制剂,其通过在培美曲塞中组合选自由单硫代甘油(monothioglycerol)、L-半胱氨酸及巯基乙酸构成的组中的至少一种抗氧化剂而得到。

[0005] 国际公开第2012/015810号小册子中公开有pH8~9.5的组合物,其通过在培美曲塞中组合选自由硫辛酸、二氢硫辛酸及蛋氨酸构成的组中的至少一种抗氧化剂、选自由乳糖醛酸及柠檬酸钠构成的组中的至少一个螯合剂、以及医药上容许的液体而得到。

[0006] 国际公开第2012/121523号小册子中公开有如下:将含有培美曲塞且不含抗氧化剂的注射用溶液的溶解氧浓度设为1ppm以下,并将注射用溶液填充于注射容器中时的氧浓度调整为0.2%以下来制造注射剂。

[0007] 发明的概要

[0008] 发明要解决的技术课题

[0009] 如上所述,含有培美曲塞作为有效成分的抗癌剂通过静脉滴注而供给给患者。因此,期望开发出含有考虑到使用时的便利性及安全性的培美曲塞的水性组合物。

[0010] 为此,进行了各种研究,明确了在日本特表2003-521518号公报、国际公开第2012/015810号或国际公开第2012/121523号中所记载的方法中,所制备的水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的保存稳定性不充分。

[0011] 在这种状况下,期望开发能够进一步提高培美曲塞或其盐在水性组合物中的保存稳定性的制剂。

[0012] 本发明的课题在于提供一种能够提高培美曲塞或其盐的保存稳定性的注射液制剂及制造方法。

[0013] 用于解决技术课题的手段

[0014] 用于解决课题的方法如下所述。

[0015] <1>一种注射液制剂,其具备含有(i)~(iii)的水性组合物及封装水性组合物的容器,封装水性组合物的容器内的气体中的氧浓度为0.2体积%以下。

[0016] (i) 培美曲塞或其盐;

[0017] (ii) 抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且

0.5质量%以下;及

[0018] (iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0019] <2>一种注射液制剂,其具备水性组合物及封装水性组合物的容器,其中,水性组合物含有(i)~(iii),注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比为0.0025以下。

[0020] (i) 培美曲塞或其盐;

[0021] (ii) 抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下;

[0022] (iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0023] <3>根据<1>或<2>所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂的含量相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.1质量%以下。

[0024] <4>根据<1>至<3>中任一项所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂的含量相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且0.1质量%以下。

[0025] <5>根据<1>至<4>中任一项所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂的含量相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且0.05质量%以下。

[0026] <6>根据<1>至<5>中任一项所述的注射液制剂,其中,水性组合物的pH大于5.5。

[0027] <7>根据<1>至<6>中任一项所述的注射液制剂,其中,水性组合物还含有选自由盐酸、氢氧化钠、磷酸或其盐、柠檬酸或其盐、三乙醇胺、缓血酸胺及依地酸二钠构成的组中的至少一个pH调节剂。

[0028] <8>根据<7>所述的注射液制剂,其中,pH调节剂为选自由柠檬酸或其盐构成的组中的至少一个。

[0029] <9>一种注射液制剂的制造方法,其包含如下步骤:制造水性组合物;及将水性组合物在不活泼性气体气氛下填充于容器中或者将水性组合物填充于容器中之后用不活泼性气体替换容器内的气体,所述水性组合物含有:(i) 培美曲塞或其盐;(ii) 抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下;及(iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0030] <10>根据<9>所述的制造方法,其中,不活泼性气体为氮。

[0031] <11>一种注射液制剂,其具备含有(i)~(iv)的水性组合物及封装水性组合物的容器,封装水性组合物的容器内的气体中的氧浓度为1.5体积%以下。

[0032] (i) 培美曲塞或其盐;

[0033] (ii) 抗氧化剂A,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下;

[0034] (iii) 抗氧化剂B,其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个,且含量相对于水性组合物的总质量为0.0005质量%以上且0.1质量%以下;及

[0035] (iv) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0036] <12>一种注射液制剂,其具备水性组合物及封装水性组合物的容器,其中,水性组合物含有(i)~(iv),注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比为0.0120以下。

[0037] (i) 培美曲塞或其盐;

[0038] (ii) 抗氧化剂A,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下;

[0039] (iii) 抗氧化剂B,其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个,且含量相对于水性组合物的总质量为0.00050质量%以上且0.15质量%以下;及

[0040] (iv) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0041] <13>根据<11>或<12>所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂B为具有硫醇基的化合物或其盐。

[0042] <14>根据<11>至<13>中任一项所述的注射液制剂,其中,具有硫醇基的化合物或其盐为选自由半胱氨酸或其盐、二羟丙硫醇(thioglycerin)以及巯基乙酸或其盐构成的组中的至少一个。

[0043] <15>根据<11>至<14>中任一项所述的注射液制剂,其中,具有硫醇基的化合物或其盐为半胱氨酸或其盐。

[0044] <16>根据<11>至<15>中任一项所述的注射液制剂,其中,具有硫醇基的化合物或其盐包含半胱氨酸或其盐以及二羟丙硫醇。

[0045] <17>根据<11>至<16>中任一项所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂A的含量相对于水性组合物的总质量为0.005质量%以上且0.5质量%以下。

[0046] <18>根据<11>至<17>中任一项所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂B的含量相对于水性组合物的总质量为0.005质量%以上且0.1质量%以下。

[0047] <19>根据<11>至<18>中任一项所述的注射液制剂,其中,抗氧化剂A与抗氧化剂B的含量的比率(抗氧化剂A:抗氧化剂B)以质量基准计为1:0.05~1:10。

[0048] <20>根据<11>至<19>中任一项所述的注射液制剂,其中,水性组合物的pH大于5.5且为9.5以下。

[0049] <21>根据<11>至<20>中任一项所述的注射液制剂,其中,水性组合物含有选自由盐酸、氢氧化钠、磷酸或其盐、柠檬酸或其盐、三乙醇胺、缓血酸胺及依地酸二钠构成的组中的至少一个pH调节剂。

[0050] <22>根据<21>所述的注射液制剂,其中,pH调节剂为选自柠檬酸或其盐中的至少一个。

[0051] <23>一种注射液制剂的制造方法,其包含如下步骤:制造水性组合物;及将水性组合物在不活泼性气体气氛下填充于容器中或者将水性组合物填充于容器中之后用不活泼性气体替换容器内的气体,所述水性组合物含有:(i) 培美曲塞或其盐;(ii) 抗氧化剂A,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下;(iii) 抗氧化剂B,其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个,且含量相对于水性组合物的总质量为0.00050质量%以上且0.15质量%

以下;及(iv)相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0052] <24>根据<23>所述的制造方法,其中,不活泼性气体为氮。

[0053] 发明效果

[0054] 根据本发明,可提供能够提高培美曲塞或其盐的保存稳定性的注射液制剂及其制造方法。

## 具体实施方式

[0055] 以下,对本发明的注射液制剂进行详细说明。

[0056] 另外,本说明书中,用“~”表示的数值范围表示将“~”的前后所记载的数值分别作为最小值及最大值而包含的范围。

[0057] 本说明书中,关于组合物中的各成分的量,当存在多种相当于组合物中的各成分的物质时,只要没有特别指定,则指组合物中所存在的该多种物质的合计量。

[0058] 本说明书中,“工序”一词不仅包含独立的工序,即使在无法与其他工序明确区分的情况下,只要能够实现该工序的所希望的目的,则也包含于本术语中。

[0059] 本发明中,保存稳定性是指在保存注射液制剂时,培美曲塞或其盐的分解抑制稳定地持续、以及由培美曲塞或其盐的分解物的存在所引起的注射液制剂的着色抑制稳定地持续。

[0060] 本发明的注射液制剂的第一方式包含如下注射液制剂,其具备水性组合物及封装水性组合物的容器,封装水性组合物的容器内的气体中的氧浓度为0.2体积%以下,所述水性组合物含有:(i)培美曲塞或其盐;(ii)抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下;及(iii)相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0061] 并且,本发明的注射液制剂的第一方式包含如下注射液制剂,其具备水性组合物及封装水性组合物的容器,其中,水性组合物含有:(i)培美曲塞或其盐;(ii)抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下;及(iii)相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂,注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比为0.0025以下。

[0062] 本发明的注射液制剂通过含有抗氧化剂且将封装水性组合物的容器内的氧浓度设为0.2体积%以下,由此能够提高培美曲塞或其盐在水性组合物中的保存稳定性。所述抗氧化剂为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下。

[0063] 尤其,在日本特表2003-521518号公报(前述的专利文献1)中,当与培美曲塞或其盐组合时,通过在0.0001质量%以上且0.5质量%以下这种低浓度的范围内使用作为被视为无法发挥保存稳定性的效果的抗氧化剂的抗坏血酸,本发明可发挥能够提高培美曲塞或其盐在水性组合物中的保存稳定性的意想不到的效果。

[0064] 本发明的注射液制剂的第二方式包含如下注射液制剂,其具备水性组合物及封装水性组合物的容器,封装水性组合物的容器内的气体中的氧浓度为1.5体积%以下,所述水

性组合物含有：(i) 培美曲塞或其盐；(ii) 抗氧化剂A，其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个，且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下；(iii) 抗氧化剂B，其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个，且含量相对于水性组合物的总质量为0.00050质量%以上且0.15质量%以下；及(iv) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0065] 并且，本发明的注射液制剂的第二方式包含如下注射液制剂，其具备水性组合物及封装水性组合物的容器，其中，水性组合物含有：(i) 培美曲塞或其盐；(ii) 抗氧化剂A，其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个，且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下；(iii) 抗氧化剂B，其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个，且含量相对于水性组合物的总质量为0.0005质量%以上且0.1质量%以下；及(iv) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂，注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比为0.0120以下。

[0066] 本发明的注射液制剂通过含有抗氧化剂且将注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比在第一方式的注射液制剂中设为0.0025以下、在第二方式的注射液制剂中设为0.0120以下，由此能够提高培美曲塞或其盐在水性组合物中的保存稳定性。所述抗氧化剂为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个，且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下。

[0067] 以下，关于本发明的注射液制剂的第一方式所涉及的水性组合物，仅称作“水性组合物”，关于第一方式所涉及的注射液制剂，仅称作“注射液制剂”，关于第二方式所涉及的水性组合物，称作“第二水性组合物”，关于第二方式所涉及的注射液制剂，称作“第二注射液制剂”。

[0068] 本发明所涉及的第二注射液制剂通过在抗氧化剂A中组合特定量的抗氧化剂B并将封装第二水性组合物的容器内的气体中的氧浓度设为1.5体积%以下，由此本发明可发挥能够抑制第二水性组合物的着色的意想不到的效果。所述抗氧化剂A为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个，且含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下。尤其，即使在封装第二水性组合物的容器内的气体中的氧浓度大于0.2体积%的情况下，通过组合特定量的抗氧化剂A和抗氧化剂B，本发明可发挥能够抑制第二水性组合物本身的着色的意想不到的效果。

[0069] 并且，本发明所涉及的第二注射液制剂通过在抗氧化剂A中组合抗氧化剂B，即使不将抗氧化剂A的含量严密地调整为0.5质量%以下，也可发挥抑制第二水性组合物本身的着色且能够抑制第二水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的分解的效果。

[0070] <水性组合物>

[0071] 本发明所涉及的水性组合物含有：(i) 培美曲塞或其盐；(ii) 抗氧化剂，其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个，且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下；及(iii) 相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0072] 并且，水性组合物根据需要可以含有其他成分。

[0073] (培美曲塞或其盐)

[0074] 本发明所涉及的水性组合物含有培美曲塞或其盐。

[0075] 培美曲塞作为代谢拮抗性抗恶性肿瘤剂,是由Eli Lilly Japan K.K.制造销售的Alimta(注册商标)的有效成分。

[0076] 作为培美曲塞的盐,只要是药理学上容许的盐即可,可以举出培美曲塞与碱金属的盐、培美曲塞与碱土类金属的盐、培美曲塞与过渡金属的盐、培美曲塞与碱性铵的盐等。

[0077] 具体而言,可以举出与钠、钾等的碱金属盐、与钙、镁等的碱土类金属盐、与锌、铁、钴、铜等的过渡金属盐、与氨、三乙醇胺、L-组氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸等的碱性铵盐等。

[0078] 其中,优选钠盐或钾盐。

[0079] 另外,培美曲塞或其盐中还包含其水合物。

[0080] 培美曲塞或其盐通常单独使用,但也可以并用两种以上。

[0081] 从培美曲塞的溶解性及药效的观点考虑,水性组合物中的培美曲塞或其盐的浓度优选为1.0mg/mL~100.0mg/mL,更优选为5.0mg/mL~50.0mg/mL,进一步优选为10.0mg/mL~37.5mg/mL。

[0082] (抗氧化剂)

[0083] 在本发明中,本发明所涉及的水性组合物中所含有的抗氧化剂是抑制培美曲塞的氧化分解的物质。

[0084] 本发明所涉及的水性组合物含有抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下。

[0085] 作为抗坏血酸,可以使用市售品。作为市售品,可以举出Daiichi Fine Chemical Co.,Ltd.制的“Viscorin”(商品名)、Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation制的“Vitamin C”(商品名)、Takeda Pharmaceutical Company Limited.制的“抗坏血酸原料粉末“TAKEDA””(商品名)、TOWA CHEMICAL INDUSTRY CO.,LTD.制的“Vitamin C”(商品名)、BASF公司制的“Ascorbic Acid”(商品名)及DSM Co.,Ltd制的“Ascorbic Acid”(商品名)等。

[0086] 作为抗坏血酸衍生物,只要是药理学上容许的抗坏血酸衍生物,则并没有特别限定。例如,可以举出抗坏血酸烷基酯、抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷、抗坏血酸烷基醚等。

[0087] 作为抗坏血酸衍生物,更具体而言,可以举出抗坏血酸单硬脂酸酯、抗坏血酸单棕榈酸酯、抗坏血酸单异棕榈酸酯、抗坏血酸单油酸酯、抗坏血酸二硬脂酸酯、抗坏血酸二棕榈酸酯、抗坏血酸单棕榈酸酯等抗坏血酸烷基酯、抗坏血酸单磷酸酯、抗坏血酸二磷酸酯、抗坏血酸三磷酸酯等抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸乙基醚、抗坏血酸甲基醚等抗坏血酸单葡萄糖苷、抗坏血酸二葡萄糖苷等抗坏血酸葡萄糖苷等。另外,这些抗坏血酸衍生物成为抗坏血酸的6位、2位、3位及5位羟基中的至少一个被取代的结构。

[0088] 其中,作为抗坏血酸衍生物,优选抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸葡萄糖苷或抗坏血酸烷基醚,更优选抗坏血酸磷酸酯或抗坏血酸葡萄糖苷。

[0089] 作为抗坏血酸衍生物,可以使用市售品。作为市售品,可以举出抗坏血酸2-葡萄糖苷(商品名:Ascofresh, Hayashibara Co.,Ltd.制)、磷酸抗坏血酸镁(商品名:抗坏血酸PM,

SHOWA DENKO K.K.制)、磷酸抗坏血酸钠(商品名:抗坏血酸PS,SHOWA DENKO K.K.制)等。

[0090] 作为抗坏血酸或抗坏血酸衍生物的盐,只要是药理学上容许的盐即可,可以举出抗坏血酸或抗坏血酸衍生物与碱金属的盐、抗坏血酸或抗坏血酸衍生物与碱土类金属的盐、抗坏血酸或抗坏血酸衍生物与过渡金属的盐、抗坏血酸或抗坏血酸衍生物与碱性铵的盐等。

[0091] 具体而言,可以举出与钠、钾等的碱金属盐、与钙、镁等的碱土类金属盐、与锌、铁、钴、铜等的过渡金属盐、与铵、三乙醇胺、L-组氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸等的碱性铵盐等。

[0092] 其中,作为抗坏血酸或抗坏血酸衍生物的盐,优选抗坏血酸钠、抗坏血酸钾、抗坏血酸镁、抗坏血酸钙、抗坏血酸磷酸钠、抗坏血酸磷酸镁等。

[0093] 选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个抗氧化剂(以下,也仅称为“特定抗氧化剂”。)可以将其任一种类单独使用一种,也可以并用两种以上。

[0094] 并且,特定抗氧化剂可以与其他抗氧化剂组合使用。

[0095] 其他抗氧化剂可以举出二丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、生育酚等受阻酚类抗氧化剂等,但并不限于此。

[0096] 本发明所涉及的水性组合物中所含有的特定抗氧化剂的含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下。

[0097] 在将特定抗氧化剂的含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量设为少于0.0001质量%或多于0.5质量%的任何情况下,培美曲塞或其盐的保存稳定性都会下降,因此不优选。

[0098] 并且,从进一步提高保存稳定性的角度来看,优选将本发明所涉及的水性组合物中所含有的特定抗氧化剂的含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量设为0.0001质量%以上且0.1质量%以下,更优选为0.001质量%以上且0.1质量%以下,进一步优选为0.001质量%以上且0.05质量%以下。

[0099] 其中,抗坏血酸换算是指,对于抗坏血酸采用其本身的质量,而对于抗坏血酸衍生物、抗坏血酸的盐及抗坏血酸衍生物的盐,采用源自衍生物及盐中所含的抗坏血酸的部分结构的质量来进行计算。

[0100] 关于本发明所涉及的水性组合物中的培美曲塞或其盐与特定抗氧化剂的含有比率(培美曲塞或其盐:特定抗氧化剂),特定抗氧化剂相对于培美曲塞或其盐的比例非常小。另外,含有比率是指采用质量的比率。具体而言,作为本发明的水性组合物中的培美曲塞或其盐与特定抗氧化剂的含有比率(培美曲塞或其盐:特定抗氧化剂),从培美曲塞或其盐的保存稳定性的观点考虑,优选为5:1~25000:1,更优选为25:1~25000:1,进一步优选为250:1~5000:1。

[0101] 另一方面,关于市售制剂中的水性组合物中的药效成分与特定抗氧化剂的含有比率,有时特定抗氧化剂相对于药效成分的比例较大。例如,作为市售制剂的“MGA Scinti注”水性组合物中的药效成分与特定抗氧化剂的含有比率(药效成分:特定抗氧化剂)为1:33,“马来酸麦角新碱”水性组合物中的药效成分与特定抗氧化剂的含有比率(药效成分:特定抗氧化剂)为1:50。

[0102] (水性溶剂)

[0103] 作为本发明所涉及的水性溶剂并没有特别限制,可以举出水或水与能够混和的介质的混合溶剂等。水或水与能够混和的介质的混合溶剂中也可以含有作为后述的pH调节剂等发挥功能的任意成分。水性溶剂可以是含有这些任意成分的水溶液。并且,水性溶剂也可以是具有缓冲能力的缓冲液。作为任意成分,例如可以举出有机酸、有机碱、无机酸、无机碱或它们的盐。

[0104] 本发明所涉及的水性组合物含有相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0105] 作为水性溶剂,只要是注射液制剂中可使用的酸性溶剂,则并没有特别限定。作为水性溶剂,例如可以举出注射用纯化水、生理盐水、葡萄糖液、蒸馏水及Mili-Q水等超纯水等。("Mili-Q"为商品名。)

[0106] 本发明所涉及的水性组合物中所含有的水性溶剂的含量相对于水性组合物的总质量为50质量%以上。

[0107] 并且,本发明所涉及的水性组合物中所含有的水性溶剂的含量相对于水性组合物的总质量优选为60质量%以上,进一步优选为70质量%以上。

[0108] 本发明所涉及的水性组合物的pH优选大于5.5。通过将水性组合物的pH设为大于5.5,能够将培美曲塞或其盐充分溶解于水性组合物中。

[0109] 并且,从保存稳定性的观点考虑,本发明所涉及的水性组合物的pH优选为6.0~9.0,更优选为6.3~8.5。

[0110] 本说明书中,将水性组合物的温度设为25℃来测定pH。

[0111] pH的测定例如能够通过pH计(装置型号:F-73,HORIBA,Ltd.制,pH电极:Micro ToupH electrode 9618-10D)来进行。

[0112] 优选本发明所涉及的水性组合物还含有pH调节剂。

[0113] 作为pH调节剂,只要是药理学上容许且能够将水性组合物的pH保持为大于5.5的pH调节剂,则并没有特别限制。

[0114] 作为pH调节剂,具体而言,优选为选自由盐酸、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸或其盐、柠檬酸或其盐、酒石酸或其盐、乙酸或其盐、琥珀酸或其盐、乳酸或其盐、葡萄糖酸或其盐、己二酸或其盐、富马酸或其盐、硼酸或其盐、马来酸或其盐、甲磺酸或其盐、苹果酸或其盐、三乙醇胺、单乙醇胺、二异丙醇胺、三异丙醇胺、缓血酸胺(三羟基甲基氨基甲烷)、甘氨酸、葡氨酸及依地酸二钠构成的组中的至少一个,更优选为选自由盐酸、氢氧化钠、磷酸或其盐、柠檬酸或其盐、三乙醇胺、缓血酸胺(三羟基甲基氨基甲烷)及依地酸二钠构成的组中的至少一个。

[0115] 作为磷酸盐或柠檬酸盐,只要是药理学上容许的盐即可,可以举出磷酸或柠檬酸与碱金属的盐、磷酸或柠檬酸与碱土类金属的盐、磷酸或柠檬酸与过渡金属的盐、磷酸或柠檬酸与碱性铵的盐等。

[0116] 具体而言,可以举出与钠、钾等的碱金属盐、与钙、镁等的碱土类金属盐、与锌、铁、钴、铜等的过渡金属盐、与铵、三乙醇胺、L-组氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸等的碱性铵盐等。

[0117] 其中,作为磷酸盐或柠檬酸盐,优选磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、柠檬酸三钠、柠檬酸二钠、柠檬酸二氢钠等,更优选柠檬酸三钠或柠檬酸二钠。

[0118] pH调节剂可以将其任一种类单独使用一种,也可以并用两种以上。

[0119] pH调节剂的水性组合物中的含量并没有特别限定,只要根据pH调节剂的种类等适当设定即可。

[0120] 本发明所涉及的水性组合物优选含有选自由柠檬酸或其盐构成的组中的至少一个作为pH调节剂。由此,可制备能够抑制在保管中可能发生的不溶性异物的产生的注射液制剂。

[0121] 本发明所涉及的水性组合物除培美曲塞或其盐、特定抗氧化剂、水性溶剂、pH调节剂以外,根据需要可以含有制药上容许的其他成分。

[0122] 作为其他成分,可以举出稳定剂、溶解辅助剂、等渗化剂、表面活性剂、长效剂、消泡剂、着色剂、乳化剂、分散剂、防腐剂、保存剂、溶解剂、溶剂等,但并不限于此。

[0123] 作为本发明所涉及的水性组合物中所含有的等渗化剂,可以举出葡萄糖、果糖等单糖类、蔗糖、乳糖、纤维二糖、棉籽糖、葡聚糖、硫酸软骨素、玻璃酸、环糊精等糖类、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇等糖醇类、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、溴化钙、溴化钠、焦磷酸钠、亚硫酸氢钠、碳酸氢钠、硼酸、硼砂等无机盐类、以及牛磺酸、烟酸酰胺、氯化苯甲烃铵等胺类,但并不限于此。

[0124] 在本发明的注射液制剂中,水性组合物的溶解氧浓度优选为9ppm以下。

[0125] 通过将含有特定量的特定抗氧化剂的水性组合物的溶解氧浓度设为9ppm以下,能够提高水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的保存稳定性,因此优选设为该范围。

[0126] 水性组合物的溶解氧浓度更优选为7ppm以下,进一步优选为3ppm以下,进一步优选为0.5ppm以下,进一步优选为0.1ppm以下。

[0127] 本说明书中,水性组合物中的溶解氧浓度的测定并没有特别限定,可以使用作为溶液中的溶解氧浓度的测定法而通常使用的方法。例如,水性组合物中的溶解氧浓度能够使用氧浓度测定装置(产品名:InLab(注册商标)ScienceProISM(METTLER TOLEDO INTERNATIONAL INC.制)或残氧分析仪(产品名:PACK MASTER(Iijima Electronics Corporation制)来测定。

[0128] 作为水性组合物的溶解氧浓度的测定方法,具体而言,可以举出在水性组合物中使氧浓度测定装置的电极进行液体接触来测定溶解氧浓度的方法。或者,向注射液制剂所具备的容器中插入氧浓度测定装置的采样针部分来吸引注射液制剂中的水性组合物,并测定水性组合物的溶解氧浓度的方法。

[0129] 并且,当测定保管1天以上的注射液制剂中的水性组合物的溶解氧浓度时,认为水性组合物中所溶解的氧与容器内的气体中所存在的氧已达到平衡,因此例如能够根据亨利定律,通过测定容器内的气体中的氧浓度来计算水性组合物中的氧浓度。

[0130] 注射液制剂具备封装水性组合物的容器,优选不活泼性气体替换容器内的空气,更优选氮气替换容器内的空气。

[0131] 由此,轻松地调整封装水性组合物的密封容器中的氧浓度。

[0132] 在本发明的注射液制剂中,容器内的气体中的氧浓度为0.2体积%以下。

[0133] 通过将包含含有特定量的特定抗氧化剂的水性组合物的注射液制剂的氧浓度设为0.2体积%以下,能够显著提高水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的保存稳定性。

[0134] 容器内的气体中的氧浓度更优选为0.1体积%以下,进一步优选为小于0.05体积%。

[0135] 本发明的注射液制剂所具备的容器内的气体中的氧浓度包含：在制造注射液制剂时测定封装于容器中的气体中的氧浓度所得的值；刚制造注射液制剂之后立即测定容器内的气体中的氧浓度所得的值；或者，将注射液制剂保管一定期间之后测定容器内的气体中的氧浓度所得的值的任何一个。

[0136] 本说明书中，容器内的气体中的氧浓度的测定并没有特别限定，可以使用作为气体中的氧浓度的测定法而通常使用的方法。例如，使用氧含量监测器OXY-1 (JIKCO Ltd.制) (测定方法：隔膜型原电池式) 或残氧分析仪PACK MASTER (Iijima Electronics Corporation制) (测定方法：隔膜型原电池式)。

[0137] 例如，作为容器内的气体中的氧浓度的测定方法，具体而言，可以举出如下方法：在手套箱中以成为目标氧浓度的方式一边控制氮和氧的注入量一边制作注射液制剂时，通过读取位于手套箱内的传感器内置型的氧含量监测器的显示值来测定气体中的氧浓度(最小分辨率0.1%)。或者，向注射液制剂所具备的容器中插入氧浓度测定装置的采样针部分来吸引注射液制剂中的气体，并测定气体中的氧浓度的方法(最小分辨率0.01%)。在后者方法的情况下，为了避免测定时混入容器外的氧，优选在氮气氛下进行测定。

[0138] 作为封装水性组合物的容器，可以举出小药瓶、安瓿、注射器等。在这些之中，从医疗现场的操作性的观点考虑，优选小药瓶。

[0139] 并且，作为容器，优选在填充水并在121℃下加热处理60分钟时硅向水的溶出量为1.0ppm以下的容器，更优选为硅的溶出量为0.5ppm以下的容器。

[0140] 作为容器可以使用市售品，例如可以使用Daikyo Seiko, Ltd.制的Resin CZ、Fuji Glass Co., Ltd.制的3010、3010Silicoat、FY-5、FY-5Silicoat、FY-5Sulfur Treatment、CS-20Silicoat、CS-30Silicoat、CS-40Silicoat及DAIWA SPECIAL GLASS Co., Ltd.制的23×43LA、23×43VIST等。

[0141] 并且，通过使用氧阻隔性的薄膜作为封装水性组合物的容器的包装，能够提高水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的保存稳定性。

[0142] 作为薄膜的材料，可以使用涂氧化铝的PET(聚对苯二甲酸乙二酯)、涂二氧化硅的PET、涂纳米复合材料类的PET、PET、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、偏二氯乙烯-丙烯酸甲酯共聚物、己二酰间苯二甲胺(meta xylylene adipamide)、尼龙6、双轴拉伸尼龙、未拉伸尼龙、双轴拉伸聚丙烯、高密度聚乙烯、未拉伸聚丙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、低密度聚乙烯等。

[0143] 从保存稳定性的观点考虑，薄膜的氧气透过率优选为 $100\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$ 以下，更优选为 $10\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$ 以下，进一步优选为 $2\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$ 以下。

[0144] 另外，容器可以使用氧阻隔性的薄膜进行单重包装，也可以使用双重以上的多个氧阻隔性的薄膜来进行包装。

[0145] 也可以在容器与包装容器的最外层包装之间的任一空间装填脱氧剂。由此，能够提高水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的保存稳定性。

[0146] 作为脱氧剂，可以使用铁类自反应型脱氧剂(MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.制, AGELESS ZP、AGELESS ZJ-PT、AGELESS ZJ-PK、AGELESS S)、铁类水分依赖型脱氧剂(MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.制, AGELESS FX)、非铁类自反应型脱氧剂(MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.制, AGELESS GLS、AGELESS GL-M、AGELESS

GT)等。

[0147] 本发明的注射液制剂中,从显著抑制保管中的培美曲塞或其盐的分解和注射液制剂的着色的观点考虑,注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比(氧分子数/培美曲塞分子数)为0.0025以下,更优选为0.0016以下,进一步优选为0.00080以下。

[0148] 其中,注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比(氧分子数/培美曲塞分子数)在水性组合物被封装于容器中时,基于容器内的气体中的氧浓度以及水性组合物的溶解氧浓度乘以各自的体积而计算的氧分子数的合计来进行计算。并且,注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比(氧分子数/培美曲塞分子数)在水性组合物未被封装于容器中时或者水性组合物被封装于容器中且不存在气体时(例如,载药注射器等),基于水性组合物的溶解氧浓度来进行计算。

[0149] 本发明中的注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比包含:在制造注射液制剂时测定并计算的值;刚制造注射液制剂之后立即测定并计算的值;或者将注射液制剂保管一定期间之后测定并计算的值的任何一个。

[0150] 本说明书中,注射液制剂中的培美曲塞的分子数和注射液制剂中的氧分子数分别按照以下方法进行计算。

[0151] 式1.培美曲塞的分子数(mol)=水性组合物中的培美曲塞的浓度(mol/L)×水性组合物的体积(L)

[0152] 式2.注射液制剂中的氧分子数(mol)=容器内的气体中的氧分子数(mol)+水性组合物中的氧分子数(mol)

[0153] 式3.容器内的气体中的氧分子数(mol)=容器内的气体中的氧浓度(体积%)÷100×容器内的气体的体积(L)÷(0.082×(273.15+温度(°C)))

[0154] 式4.水性组合物中的氧分子数(mol)=水性组合物的溶解氧浓度(mg/L)÷32÷1000×水性组合物的体积(L)

[0155] 另外,在测定方法中,在手套箱中以成为目标氧浓度的方式一边控制氮和氧的注入量一边制作注射液制剂时,当读取位于手套箱内的传感器内置型的氧含量监测器的显示值时,式3中的温度是指密封时的温度。另一方面,在测定方法中,当向注射液制剂插入氧浓度测定装置的采样针部分来吸引注射液制剂中的气体,并测定气体中的氧浓度时,式3中的温度是指测定时的温度。

[0156] 制备本发明的注射液制剂的方法并没有特别限制,可以使用公知的方法。例如,能够按照日本特表2003-521518号公报等中所记载的方法来制备注射液制剂。

[0157] 本发明的注射液制剂的制造方法包含如下步骤:制造水性组合物;及将水性组合物在不活泼性气体气氛下填充于容器中或者将水性组合物填充于容器之后用不活泼性气体替换容器内的气体,所述水性组合物含有:(i)培美曲塞或其盐;(ii)抗氧化剂,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下;及(iii)相对于水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0158] 另外,关于水性组合物及容器,可以直接适用上述水性组合物的项中所记载的事项。

[0159] 作为不活泼性气体,优选氮。

[0160] 作为将水性组合物填充于容器中之后用不活泼性气体替换容器内的气体的方法并没有特别限定,例如可以使用手套箱、具有在不活泼性气体气流下封口的功能的封口机、真空封口机、或具有以密封状态封口的功能的腔室。

[0161] 例如,作为用不活泼性气体替换容器内的气体的方法,具体而言,在手套箱内放置填充有水性组合物的小药瓶及橡胶塞,在手套箱内以成为目标氧浓度的方式吹入不活泼性气体之后,在手套箱内用橡胶塞将小药瓶进行封塞,由此能够将容器内的气体取代为不活泼性气体。或者,通过用腔室组件覆盖填充有水性组合物的小药瓶来将小药瓶与外部气体阻隔,并重复进行真空抽取和不活泼性气体的吹入,由此能够用不活泼性气体替换容器内的气体。或者,填充水性组合物,将半封口的小药瓶设置于具有以密封状态封口的功能的腔室内,以成为目标氧浓度的方式向该腔室内吹入不活泼性气体并在该腔室内封塞,由此能够用不活泼性气体替换容器内的气体。

[0162] <第二水性组合物>

[0163] 本发明所涉及的第二水性组合物含有:(i) 培美曲塞或其盐;(ii) 抗氧化剂A,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下;(iii) 抗氧化剂B,其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个,且含量相对于第二水性组合物的总质量为0.00050质量%以上且0.15质量%以下;及(iv) 相对于第二水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0164] 并且,第二水性组合物根据需要可以含有其他成分。

[0165] 另外,关于培美曲塞或其盐、水性溶剂、制剂上容许的其他成分、容器及容器的包装等,可以直接适用上述水性组合物的项中所记载的事项。

[0166] 本发明所涉及的第二水性组合物通过在抗氧化剂A中组合特定量的抗氧化剂B并将封装第二水性组合物的容器内的气体中的氧浓度设为1.5体积%以下,能够抑制第二水性组合物的着色。

[0167] (抗氧化剂A)

[0168] 本发明的第二水性组合物含有抗氧化剂A,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下。

[0169] 关于抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐的种类,可以直接适用上述水性组合物的项中所记载的事项。

[0170] 并且,抗氧化剂A可以与其他抗氧化剂组合使用。

[0171] 作为其他抗氧化剂,可以直接适用上述水性组合物的项中所记载的事项。

[0172] 本发明所涉及的第二水性组合物中所含有的抗氧化剂A的含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下。

[0173] 在将抗氧化剂A的含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量设为少于0.001质量%或多于1.0质量%的任何情况下,培美曲塞或其盐的保存稳定性都会下降,因此不优选。

[0174] 并且,通过将本发明所涉及的第二水性组合物中所含有的抗氧化剂A的含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量设为0.005质量%以上且0.5质量%以下,保

存稳定性进一步提高,因此更优选,进一步优选为0.005质量%以上且0.1质量%以下。

[0175] 其中,抗坏血酸换算是指,如上述水性组合物的项中所记载,对于抗坏血酸采用其本身的质量,而对于抗坏血酸衍生物、抗坏血酸的盐及抗坏血酸衍生物的盐,采用源自衍生物及盐中所含的抗坏血酸的部分结构的质量来进行计算。

[0176] (抗氧化剂B)

[0177] 本发明中的第二水性组合物含有抗氧化剂B,其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个,且含量相对于第二水性组合物的总质量为0.00050质量%以上且0.15质量%以下。

[0178] 本发明的第二水性组合物只要含有选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个即可,由于具有硫醇基的化合物或其盐具有还原成为培美曲塞或其盐的氧化分解的原因的活性氧种的作用,因此优选含有具有硫醇基的化合物或其盐。

[0179] 作为具有硫醇基的化合物或其盐,可以举出二羟丙硫醇、半胱氨酸或其盐、巯基乙酸或其盐、硫代苹果酸或其盐、谷胱甘肽、含有半胱氨酸残基的多肽、甲硫醇、氨乙基硫醇、N-乙酰基-L-半胱氨酸、2-巯基-乙醇及二硫赤藓醇等。

[0180] 作为半胱氨酸、巯基乙酸及硫代苹果酸的盐,只要是药理学上容许的盐即可,可以举出半胱氨酸、巯基乙酸及硫代苹果酸与碱金属的盐、半胱氨酸、巯基乙酸及硫代苹果酸与碱土类金属的盐、半胱氨酸、巯基乙酸及硫代苹果酸与过渡金属的盐、半胱氨酸、巯基乙酸及硫代苹果酸与碱性铵的盐等。

[0181] 具体而言,可以举出与钠、钾等的碱金属盐、与钙、镁等的碱土类金属盐、与锌、铁、钴、铜等的过渡金属盐、与铵、三乙醇胺、L-组氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸等的碱性铵盐、盐酸盐、甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐等。

[0182] 其中,作为半胱氨酸的盐,可以举出盐酸半胱氨酸等,作为巯基乙酸的盐,可以举出巯基乙酸钠、巯基乙酸钾等,作为硫代苹果酸的盐,可以举出硫代苹果酸钠、硫代苹果酸钾等。

[0183] 作为具有硫醇基的化合物或其盐,从抑制培美曲塞或其盐的分解的观点考虑,优选包含半胱氨酸或其盐,更优选包含半胱氨酸或其盐及二羟丙硫醇。

[0184] 作为具有硫化物键的化合物或其盐,可以举出DL-蛋氨酸、L-蛋氨酸、硫醇尿酸(mercapturic acid)、生物素、二烯丙基硫醚、硫代二琥珀酸、2-[(羧基甲基)硫代]丁二酸、硫代二丙酸、丙丁酚、硫代二丙酸二月桂酯、氨基甲酸-3-吩噻嗪酯、4,4'-硫代双(6-叔丁基-间甲酚)、二甲基二硫、胱氨酸及DL-硫辛酸等。

[0185] 其中,作为具有硫化物键的化合物或其盐,优选DL-蛋氨酸、L-蛋氨酸、生物素。

[0186] 抗氧化剂B可以将其任一种类单独使用一种,也可以并用两种以上。

[0187] 本发明所涉及的第二水性组合物中所含有的抗氧化剂B的含量相对于第二水性组合物的总质量为0.00050质量%以上且0.15质量%以下。

[0188] 通过将抗氧化剂B的含量相对于第二水性组合物的总质量设为0.00050质量%以上,能够提高培美曲塞或其盐的保存稳定性。并且,从容易适用于人体的观点考虑,优选设为0.15质量%以下。

[0189] 并且,通过将本发明所涉及的第二水性组合物中所含有的抗氧化剂B的含量相对

于第二水性组合物的总质量设为0.0050质量%以上且0.15质量%以下,培美曲塞或其盐的保存稳定性得到提高,因此更优选设为该范围,进一步优选为0.010质量%以上且0.15质量%以下,进一步优选为0.020质量%以上且0.13质量%以下。

[0190] 抗氧化剂A与抗氧化剂B的含量的比率(抗氧化剂A:抗氧化剂B)以质量基准优选为1:0.05~1:13。由此,能够发挥水性组合物的着色抑制效果、培美曲塞或其盐的分解抑制效果中的至少一种效果。

[0191] 并且,抗氧化剂A与抗氧化剂B的含量的比率(抗氧化剂A:抗氧化剂B)以质量基准更优选为1:0.2~1:5,进一步优选为1:0.2~1:6。

[0192] 作为第二水性组合物中的培美曲塞或其盐与抗氧化剂A及抗氧化剂B的合计量的含有比率(培美曲塞或其盐:(抗氧化剂A与抗氧化剂B的合计量)),从培美曲塞或其盐的保存稳定性的观点考虑,以质量基准优选为2.2:1~2500:1,更优选为10:1~250:1,进一步优选为20:1~250:1。

[0193] 第二水性组合物的pH优选为大于5.5且为9.5以下。通过将第二水性组合物的pH设在该范围内,能够均匀地溶解培美曲塞或其盐,因此优选。

[0194] 并且,从防止注射液制剂的着色及抑制培美曲塞或其盐的分解的观点考虑,第二水性组合物的pH更优选为6.0~9.0,进一步优选为6.5~8.0,进一步优选为7.0~8.0。

[0195] 最优选第二水性组合物的pH为7.0~8.0,抗氧化剂A的含量为0.005质量%以上且0.1质量%以下,抗氧化剂B的含量为0.05质量%以上且0.13质量%,抗氧化剂A为抗坏血酸,且抗氧化剂B为盐酸半胱氨酸及二羟丙硫醇。

[0196] 优选本发明所涉及的第二水性组合物还含有pH调节剂。

[0197] 作为pH调节剂,只要是药理学上容许且能够将第二水性组合物的pH保持为大于pH5.5且为9.5以下的pH调节剂,则并没有特别限制,作为pH调节剂的具体例,可以举出上述水性组合物的项中所记载的成分。

[0198] 其中,作为第二水性组合物中所含有的pH调节剂,优选为选自由盐酸、氢氧化钠、磷酸或其盐、柠檬酸或其盐、三乙醇胺、缓血酸胺(三羟基甲基氨基甲烷)及依地酸二钠构成的组中的至少一个。

[0199] 作为磷酸盐或柠檬酸盐,只要是药理学上容许的盐即可,可以举出磷酸或柠檬酸与碱金属的盐、磷酸或柠檬酸与碱土类金属的盐、磷酸或柠檬酸与过渡金属的盐、磷酸或柠檬酸与碱性铵的盐等。

[0200] 具体而言,可以举出与钠、钾等的碱金属盐、与钙、镁等的碱土类金属盐、与锌、铁、钴、铜等的过渡金属盐、与铵、三乙醇胺、L-组氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸等的碱性铵盐等。

[0201] 其中,作为磷酸盐或柠檬酸盐,优选磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、柠檬酸三钠、柠檬酸二钠、柠檬酸二氢钠等,更优选柠檬酸三钠、柠檬酸二钠。

[0202] 作为本发明所涉及的第二水性组合物中所含有的pH调节剂,进一步优选含有选自由柠檬酸或其盐构成的组中的至少一个。由此,可制备能够抑制在保管中可能发生的不溶性异物的产生的注射液制剂。

[0203] pH调节剂可以将其任一种类单独使用一种,也可以并用两种以上。

[0204] pH调节剂在第二水性组合物中的含量并没有特别限定,根据pH调节剂的种类等适当设定即可。

[0205] 在本发明的第二注射液制剂中,第二水性组合物的溶解氧浓度优选为9ppm以下。

[0206] 通过将含有特定量的抗氧化剂A及抗氧化剂B的第二水性组合物的溶解氧浓度设为9ppm以下,能够提高第二水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的保存稳定性,因此优选设为该范围。

[0207] 第二水性组合物的溶解氧浓度更优选为7ppm以下,进一步优选为3ppm以下,进一步优选为0.5ppm以下,进一步优选为0.1ppm以下。

[0208] 第二注射液制剂具备封装第二水性组合物的容器,优选不活泼性气体替换容器内的空气,更优选氮气替换容器内的空气。

[0209] 由此,轻松地调整封装第二水性组合物的密封容器中的氧浓度。

[0210] 在本发明的第二注射液制剂中,容器内的气体中的氧浓度为1.5体积%以下。通过将包含含有特定量的抗氧化剂A及抗氧化剂B的第二水性组合物的第二注射液制剂的氧浓度设为1.5体积%以下,能够显著提高第二水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的分解抑制,且抑制第二水性组合物的着色。

[0211] 容器内的气体中的氧浓度即使在1.5体积%以下的氧浓度范围内,也不会损害本发明的第二注射液制剂所能发挥的效果。

[0212] 容器内的气体中的氧浓度优选为1.0体积%以下,更优选为0.6体积%以下。

[0213] 本发明的第二注射液制剂中的容器内的气体中的氧浓度包含:在制造注射液制剂时测定封装于容器中的气体中的氧浓度所得的值;刚制造注射液制剂之后立即测定容器内的气体中的氧浓度所得的值;或者,将注射液制剂保管一定期间之后测定容器内的气体中的氧浓度所得的值的任何一个。

[0214] 本发明的第二注射液制剂中,从显著抑制保管中的培美曲塞或其盐的分解和注射液制剂的着色的观点考虑,注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比(氧分子数/培美曲塞分子数)为0.0120以下,更优选为0.0080以下,进一步优选为0.0048以下。

[0215] 本发明的第二注射液制剂中的注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比能够通过上述方法来测定并计算。

[0216] 本发明的第二注射液制剂中的注射液制剂中的氧分子数与培美曲塞分子数之比包含:在制造注射液制剂时测定并计算的值;刚制造注射液制剂之后立即测定并计算的值;或者将注射液制剂保管一定期间之后测定并计算的值的任何一个。

[0217] 制备本发明的第二注射液制剂的方法并没有特别限制,可以使用公知的方法。例如,能够按照日本特表2003-521518号公报等中所记载的方法来制备注射液制剂。

[0218] 本发明的第二注射液制剂的制造方法包含如下步骤:制造第二水性组合物;及将第二水性组合物在不活泼性气体气氛下填充于容器中或者将第二水性组合物填充于容器之后用不活泼性气体替换容器内的气体,所述第二水性组合物含有:(i) 培美曲塞或其盐;(ii) 抗氧化剂A,其为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于第二水性组合物的总质量为0.001质量%以上且1.0质量%以下;(iii) 抗氧化剂B,其为选自由具有硫醇基的化合物或其盐以及具有硫化物键的化合物或其盐构成的组中的至少一个,且含量相对于第二水性组合物的总质量为0.0005质量%以上且0.1质量%以下;及(iv) 相对于第二水性组合物的总质量为50质量%以上的水性溶剂。

[0219] 另外,关于第二水性组合物及容器,可以直接适用上述第二水性组合物的项中所记载的事项。

[0220] 作为不活泼性气体,优选氮。

[0221] 作为将水性组合物填充于容器中之后用不活泼性气体替换容器内的气体的方法并没有特别限定,例如可以使用手套箱、具有在不活泼性气体气流下封口的功能的封口机、真空封口机、或具有以密封状态封口的功能的腔室。

[0222] 例如,作为用不活泼性气体替换容器内的气体的方法,具体而言,在手套箱内放置填充有水性组合物的小药瓶及橡胶塞,在手套箱内以成为目标氧浓度的方式吹入不活泼性气体之后,在手套箱内用橡胶塞将小药瓶进行封塞,由此能够将容器内的气体取代为不活泼性气体。或者,通过用腔室组件覆盖填充有水性组合物的小药瓶来将小药瓶与外部气体阻隔,并重复进行真空抽取和不活泼性气体的吹入,由此能够用不活泼性气体替换容器内的气体。或者,填充水性组合物,将半封口的小药瓶设置于具有以密封状态封口的功能的腔室内,以成为目标氧浓度的方式向该腔室内吹入不活泼性气体并在该腔室内封塞,由此能够用不活泼性气体替换容器内的气体。

[0223] 实施例

[0224] 以下,通过实施例对本发明进一步进行具体的说明,但本发明只要不超出其宗旨,则并不限定于以下实施例。

[0225] <实施例1:注射液制剂(C-1)的制备>

[0226] 向放入有搅拌子的清洁的50mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)21.0g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制)230mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为575mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出溶解部分时判断为溶解结束。

[0227] 向制备的溶液中一点一点加入1N(1mol/L)盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为23.0g的方式加入注射用水。

[0228] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将2mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-1、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0229] <实施例2:注射液制剂(C-2)的制备>

[0230] 向放入有搅拌子的清洁的50mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)18.0g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制)230mg、柠檬酸(Merck Ltd.制,柠檬酸一水合物)23.0mg、1N氢氧化钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)300mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为575mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观

观察进行肉眼观察,看不出有溶解部分时判断为溶解结束。

[0231] 向制备的溶液中一点一点加入1N(1mol/L)氢氧化钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为6.5,并以总量成为23.0g的方式加入注射用水。

[0232] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将2mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-2、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0233] <实施例3:注射液制剂(C-3)的制备>

[0234] 将实施例2中所记载的柠檬酸的量改变为230mg,并将1N氢氧化钠的量改变为3.00g,除此以外,与实施例2同样地进行而得到目标注射液制剂(C-3、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0235] <实施例4:注射液制剂(C-4)的制备>

[0236] 向放入有搅拌子的清洁的10mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)4.10g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(BASF公司制)45.0mg、磷酸氢二钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制,磷酸氢钠水合物“制造专用”)23.0mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为113mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有溶解部分时判断为溶解结束。

[0237] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为4.50g的方式加入注射用水。

[0238] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-4、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0239] <实施例5:注射液制剂(C-5)的制备>

[0240] 向放入有搅拌子的清洁的50mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)9.00g、预先调液好的抗坏血酸(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制)1质量%水溶液100mg、预先调液好的依地酸二钠(Dojindo Laboratories Co.,Ltd.制,2NA(EDTA·2Na))1质量%水溶液100mg、以及培美曲塞二钠三水合物(培美曲塞为250mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观

观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0241] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为10.0g的方式加入注射用水。

[0242] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010 Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-5、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0243] <实施例6:注射液制剂(C-6)的制备>

[0244] 向放入有搅拌子的清洁的15mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)4.00g、三乙醇胺(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)5.0mg、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制)50.0mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为125mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0245] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为5.0g的方式加入注射用水。

[0246] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010 Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-6、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0247] <实施例7:注射液制剂(C-7)的制备>

[0248] 向放入有搅拌子的清洁的5mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)1.10g、预先调液好的抗坏血酸钠1质量%水溶液(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)15.0mg、磷酸氢二钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制,磷酸氢钠水合物“制造专用”)15.0mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为37.5mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0249] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为1.50g的方式加入注射用水。

[0250] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶

3010Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-7、培美曲塞浓度2.50质量%、以抗坏血酸换算时特定抗氧化剂浓度0.0089质量%(抗坏血酸钠浓度0.01质量%))。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0251] <实施例8:注射液制剂(C-8)的制备>

[0252] 向放入有搅拌子的清洁的15mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)6.50g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(BASF公司制)70.0mg、柠檬酸三钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)7.0mg、以及培美曲塞二钠三水合物(培美曲塞为175mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0253] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为6.1,并以总量成为7.00g的方式加入注射用水。

[0254] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将2mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶FY-5)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-8、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0255] <实施例9:注射液制剂(C-9)的制备>

[0256] 将实施例8中所记载的pH值改变为6.6,除此以外,与实施例8同样地进行而得到目标注射液制剂(C-9、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。

[0257] 另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0258] <实施例10:注射液制剂(C-10)的制备>

[0259] 将实施例8中所记载的1N盐酸改变为1N氢氧化钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制),并将pH值改变为7.5,除此以外,与实施例8同样地进行而得到目标注射液制剂(C-10、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0260] <实施例11:注射液制剂(C-11)的制备>

[0261] 将实施例8中所记载的1N盐酸改变为1N氢氧化钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制),并将pH值改变为8.0,除此以外,与实施例8同样地进行而得到目标注射液制剂(C-11、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0262] <实施例12:注射液制剂(C-12)的制备>

[0263] 向放入有搅拌子的清洁的5mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL

CO.,LTD.制) 2.30g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(BASF公司制) 25.0mg、柠檬酸三钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制) 25.0mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为62.5mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0264] 向制备的溶液中一点一点加入0.1N氢氧化钠(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为9.0,并以总量成为2.50g的方式加入注射用水。

[0265] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010 Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-12、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0266] <实施例13:注射液制剂(C-13)的制备>

[0267] 向放入有搅拌子的清洁的15mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制) 4.0g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制) 5.0mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为125mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0268] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为5.0g的方式加入注射用水。

[0269] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010 Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-13、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.001质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0270] <实施例14:注射液制剂(C-14)的制备>

[0271] 将实施例13中所记载的抗坏血酸1质量%水溶液的量改变为0.5mg,除此以外,与实施例13同样地进行而得到目标注射液制剂(C-14、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.0001质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0272] <实施例15:注射液制剂(C-15)的制备>

[0273] 向放入有搅拌子的清洁的15mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制) 6.50g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(BASF公司制) 700mg、以及培美曲塞二钠三水合物(培美曲塞为175mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混

合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0274] 向制备的溶液中一点一点加入1N氢氧化钠(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为7.00g的方式加入注射用水。

[0275] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为小于0.1v/v%),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将2mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co., Ltd.制,小药瓶FY-5)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko, Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO., LTD.制, Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标注射液制剂(C-15、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.10质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0276] <实施例16:注射液制剂(C-16)的制备>

[0277] 将实施例15中所记载的抗坏血酸1质量%水溶液700mg改变为抗坏血酸(BASF公司制)21.0mg,除此以外,与实施例15同样地进行而得到目标注射液制剂(C-16、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.30质量%)。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0278] <实施例17:注射液制剂(C-17)的制备>

[0279] 将实施例13中所记载的抗坏血酸1质量%水溶液5.0mg改变为抗坏血酸磷酸三钠(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.制)1质量%水溶液50.0mg,除此以外,与实施例13同样地进行而得到目标注射液制剂(C-17、培美曲塞浓度2.50质量%、以抗坏血酸换算时特定抗氧化剂浓度0.0054质量%(抗坏血酸磷酸三钠浓度0.01质量%))。另外,在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0280] <实施例18:注射液制剂(C-18)的制备>

[0281] 将实施例2中所记载的氧浓度改变为0.1v/v%~0.2v/v%,除此以外、与实施例2同样地进行而得到目标注射液制剂(C-18、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外,保管中的样品确认到溶解氧浓度成为0.08ppm且容器空间的氧浓度成为0.1~0.2%。

[0282] <比较例1:注射液制剂(R-1)的制备>

[0283] 向放入有搅拌子的清洁的15mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD.制)4.00g及培美曲塞二钠(培美曲塞为125mg),并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0284] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.制)来将pH值调整为7.0,并以总量成为5.00g的方式加入注射用水。

[0285] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行氮取代。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co., Ltd.制,小药瓶3010Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko, Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件

(NICHIDEN-RIKA GLASS CO., LTD. 制, Alumi-seal B(中)), 并用夹钳从上紧固, 由此得到目标注射液制剂(R-1、培美曲塞浓度2.50质量%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0286] <比较例2:注射液制剂(R-2)的制备>

[0287] 向放入有搅拌子的清洁的15mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD. 制)4.00g、预先调液好的二羟丙硫醇(Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制, 3-巯基-1,2-丙二醇)1质量%水溶液45.0mg、磷酸氢二钠(Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制, 磷酸氢钠水合物“制造专用”)45.0mg、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为113mg), 并在室温下搅拌溶解10分钟。另外, 用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言, 外观观察进行肉眼观察, 看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0288] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制)来将pH值调整为7.0, 并以总量成为4.50g的方式加入注射用水。

[0289] 将制备的溶液放置于手套箱内, 并在室温下搅拌2小时, 由此进行氮取代。其后, 在氮气氛下(氧浓度为0.1v/v%以下), 用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后, 将1mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co., Ltd. 制, 小药瓶3010Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko, Ltd. 制)封塞, 以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO., LTD. 制, Alumi-seal B(中)), 并用夹钳从上紧固, 由此得到目标注射液制剂(R-2、培美曲塞浓度2.50质量%、二羟丙硫醇浓度0.01质量%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0290] <比较例3:注射液制剂(R-3)的制备>

[0291] 将实施例4中所记载的抗坏血酸1质量%水溶液(BASF公司制)45.0mg改变为抗坏血酸(BASF公司制)45.0mg, 并将pH由7.0改变为7.2, 除此以外, 与实施例4同样地进行而得到目标注射液制剂(R-3、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度1.00质量%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0292] <比较例4:注射液制剂(R-4)的制备>

[0293] 将实施例2中所记载的氧浓度改变为0.5v/v%~0.7v/v%, 除此以外, 与实施例2同样地进行而得到目标注射液制剂(R-4、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度(小于0.1v/v%)没有变化。

[0294] <比较例5:注射液制剂(R-5)的制备>

[0295] 向放入有搅拌子的清洁的110mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD. 制)30.0g、甘露醇(TOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. 制, Mannite P)1.05g、以及培美曲塞二钠(培美曲塞为875mg), 并在室温下搅拌溶解10分钟。另外, 用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言, 外观观察进行肉眼观察, 看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0296] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制)来将pH值调整为7.0, 并以总量成为35.0g的方式加入注射用水。

[0297] 用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)对制备的溶液进行进行灭菌过滤之后, 将2mL填充于小

药瓶 (Fuji Glass Co., Ltd. 制, 小药瓶3010Silicoat) 中。用经层合涂布的橡胶塞 (Daikyo Seiko, Ltd. 制) 封塞, 以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件 (NICHIDEN-RIKA GLASS CO., LTD. 制, Alumi-seal B (中)), 并用夹钳从上紧固, 由此得到目标注射液制剂 (R-5、培美曲塞浓度2.50质量%、气体氧浓度21.0%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度 (小于0.1v/v%) 没有变化。

[0298] <比较例6:注射液制剂 (R-6) 的制备>

[0299] 向放入有搅拌子的清洁的110mL小药瓶中称取注射用水 (HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD. 制) 28.0g、甘露醇 (TOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. 制, Mannite P) 1.05g、预先调液好的抗坏血酸 (DSM NUTRITION JAPAN K.K. 制) 1质量%水溶液350mg、以及培美曲塞二钠 (培美曲塞为875mg), 并在室温下搅拌溶解10分钟。另外, 用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言, 外观观察进行肉眼观察, 看不出不溶部分时判断为溶解结束。

[0300] 向制备的溶液中一点一点加入1N盐酸 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制) 来将pH值调整为7.0, 并以总量成为35.0g的方式加入注射用水。

[0301] 用0.2 $\mu$ m的过滤器 (PTFE制) 对制备的溶液进行进行灭菌过滤之后, 将2mL填充于小药瓶 (Fuji Glass Co., Ltd. 制, 小药瓶3010 Silicoat) 中。用经层合涂布的橡胶塞 (Daikyo Seiko, Ltd. 制) 封塞, 以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件 (NICHIDEN-RIKA GLASS CO., LTD. 制, Alumi-seal B (中)), 并用夹钳从上紧固, 由此得到目标注射液制剂 (R-6、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%、气体氧浓度21.0%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度8.11ppm及容器空间的氧浓度21.0%没有变化。

[0302] <比较例7:注射液制剂 (R-7) 的制备>

[0303] 将比较例6中所记载的甘露醇量改变为980mg, 将抗坏血酸1质量%水溶液的量改变为3.50g, 并将1N盐酸改变为1N氢氧化钠 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制), 除此以外, 与比较例6同样地进行而得到目标注射液制剂 (R-7、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.10质量%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度0.01ppm及容器空间的氧浓度 (小于0.1v/v%) 没有变化。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度8.11ppm及容器空间的氧浓度21.0%没有变化。

[0304] <比较例8:注射液制剂 (R-8) 的制备>

[0305] 将比较例6中所记载的甘露醇量改变为105mg, 并将抗坏血酸1质量%水溶液改变为抗坏血酸 (DSM NUTRITION JAPAN K.K. 制) 350mg, 除此以外, 与比较例6同样地进行而得到目标注射液制剂 (R-8、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度1.00质量%)。另外, 在保管中的样品中也确认到溶解氧浓度8.11ppm及容器空间的氧浓度21.0%没有变化。

[0306] 使用以下的测定设备测定各注射液制剂的容器中的气体的氧浓度。将测定值示于表2。另外, 表2的组成中的“-”表示未配合。

[0307] 测定设备: 氧含量监测器OXY-1 (JIKCO Ltd. 制)

[0308] 测定方法: 隔膜型原电池式

[0309] 作为测定方法, 具体而言, 在制作注射液制剂时, 通过读取位于同一空间内的氧含量监测器的显示值来测定气体中的氧浓度。

[0310] 作为各注射液制剂中所含的水性组合物的溶解氧浓度的测定用装置, 使用InLab

(注册商标) ScienceProISM (METTLER TOLEDO INTERNATIONAL INC. 制)。通过在注射液制剂中所含的水性组合中使氧浓度测定装置的电极进行液体接触来测定溶解氧浓度。将测定值示于表2。

[0311] (评价)

[0312] 在所得到的注射液制剂中,关于(C-1)~(C-18)及(R-1)~(R-3),将在氮气氛下(气体中的氧浓度小于0.1v/v%)装入装有AGELESS (MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC. 制,Z-100PKC)的Lamizip (PET/AL制)中并实施热封后的注射液制剂,在70℃的恒温槽中保管1周并进行严格测试。

[0313] 并且,关于(R-4),将在氮气氛下(气体中的氧浓度0.5v/v%)下装入装有AGELESS (MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC. 制,Z-100PKC)的Lamizip (PET/AL制)中并实施热封后的注射液制剂,在70℃的恒温槽中保管1周并进行严格测试。

[0314] 并且,关于(R-5)~(R-8),直接在70℃的恒温槽中保管1周并进行严格测试。其后,用下述中所记载的方法进行评价。

[0315] (1) 保存稳定性

[0316] 向1mL容量瓶中称取保管后的注射液制剂约10mg,并用Mili-Q水定容来得到保管后试样液。对于保管前的注射液制剂,也用同样的方法进行调液来得到保管前试样液。

[0317] 通过高效液相色谱装置进行培美曲塞的分解物的定量。分解物的定量通过在下述测定条件下进行检测的色谱装置中将保持时间为3分钟~25分钟的分解物中的最大分解物量进行定量来进行。并且,关于(C-1)、(C-13)、(C-14)、(C-16)、(R-1)及(R-3),将保持时间为15分钟时的分解物A、保持时间为20分钟时的分解物B的量分别进行定量。

[0318] [HPLC测定条件]

[0319] 检测器:UV检测器(检测波长:230nm)

[0320] 柱:Shiseido Co.,Ltd.制,CapcellPak C-18,UG120,4.6×150mm

[0321] 柱温:25℃

[0322] 展开溶剂:A:0.1vol%磷酸水溶液

[0323] B:乙腈

[0324] 表1

[0325] 展开溶剂组成:

[0326]

| 时间(分钟) | B组成(%) |
|--------|--------|
| 0.01   | 10     |
| 25.00  | 16.25  |
| 25.01  | 70     |
| 35.00  | 70     |
| 35.01  | 10     |
| 45     | 结束     |

[0327] 流速:1.5mL/min

[0328] 样品冷却器温度:4℃

[0329] 注入量:5μL

[0330] 关于保存稳定性,将保管后试样液中的最大分解物的量相对于保管前试样液中的培美曲塞的量以面积比乘以100的比例(%)进行评价。

[0331] 将评价结果与实测值一同示于表3、表4。

[0332] (2) 注射液制剂着色

[0333] 使用紫外可见分光光度计(JASCO Corporation制,V-630),对严格测试后的注射液制剂的着色进行定量评价。具体而言,将用Mili-Q水将严格测试后的注射液制剂稀释10倍而得到的试样液进行调液,并求出波长420nm的吸光度。

[0334] 按照以下基准进行基于吸光度的着色的评价。将结果示于表3。

[0335] A: 小于0.010

[0336] B: 0.010以上且小于0.020

[0337] C: 0.020以上

[0338]

表 2

表3

|       | 水溶剂剂配方             |           |         |        |         |                 |         |                       |     |                 |
|-------|--------------------|-----------|---------|--------|---------|-----------------|---------|-----------------------|-----|-----------------|
|       | 组成                 |           |         |        |         | 规格              |         |                       |     |                 |
|       | (i) 原料药<br>量 (质量%) | (ii) 抗氧化剂 |         | 其他添加剂1 |         | 其他添加剂2<br>添加剂种类 | 量 (质量%) | (iii) 注射用水<br>量 (质量%) | pH  | 气体氧浓度<br>(v/v%) |
|       |                    | 添加剂种类     | 量 (质量%) | 添加剂种类  | 量 (质量%) |                 |         |                       |     |                 |
| 实施例1  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | -      | 0.00    | 1N盐酸            | 0.01    | 97.5                  | 7.0 | <0.1            |
| 实施例2  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸    | 0.10    | 1N氢氧化钠          | 1.47    | 95.9                  | 6.5 | <0.1            |
| 实施例3  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸    | 1.00    | 1N氢氧化钠          | 13.74   | 82.8                  | 6.5 | <0.1            |
| 实施例4  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 磷酸氢二钠  | 1.00    | 1N盐酸            | 1.00    | 95.5                  | 7.0 | <0.0023         |
| 实施例5  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 依地酸二钠  | 0.01    | 1N盐酸            | 0.08    | 97.4                  | 7.0 | <0.0023         |
| 实施例6  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 三乙醇胺   | 0.10    | 1N盐酸            | 0.64    | 96.8                  | 7.0 | <0.0023         |
| 实施例7  | 2.50               | 抗坏血酸钠     | 0.01    | 磷酸氢二钠  | 1.00    | 1N盐酸            | 1.00    | 95.5                  | 7.0 | <0.0023         |
| 实施例8  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸三钠  | 1.00    | 1N盐酸            | 0.05    | 96.4                  | 6.1 | <0.1            |
| 实施例9  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸三钠  | 1.00    | 1N盐酸            | 0.01    | 96.5                  | 6.6 | <0.1            |
| 实施例10 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸三钠  | 1.00    | 0.1N氢氧化钠        | 0.05    | 96.4                  | 7.5 | <0.1            |
| 实施例11 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸三钠  | 1.00    | 0.1N氢氧化钠        | 0.08    | 96.4                  | 8.0 | <0.1            |
| 实施例12 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸三钠  | 1.00    | 0.1N氢氧化钠        | 0.11    | 96.4                  | 9.0 | <0.1            |
| 实施例13 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.0001  | -      | 0.00    | 1N盐酸            | 0.06    | 97.4                  | 7.0 | <0.1            |
| 实施例14 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.0001  | -      | 0.00    | 1N盐酸            | 0.05    | 97.4                  | 7.0 | <0.0023         |
| 实施例15 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.10    | -      | 0.00    | 1N氢氧化钠          | 0.71    | 96.7                  | 7.0 | <0.0025         |
| 实施例16 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.30    | -      | 0.00    | 1N氢氧化钠          | 1.64    | 95.6                  | 7.2 | <0.1            |
| 实施例17 | 2.50               | 抗坏血酸磷酸三钠  | 0.01    | -      | 0.00    | 1N盐酸            | 0.08    | 97.4                  | 7.0 | <0.1            |
| 实施例18 | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸    | 0.10    | 1N氢氧化钠          | 1.47    | 95.9                  | 6.5 | 0.1~0.2         |
| 比较例1  | 2.50               | -         | 0.00    | -      | 0.00    | 1N盐酸            | 0.04    | 97.5                  | 7.0 | <0.1            |
| 比较例2  | 2.50               | 二羟丙硫醇     | 0.01    | 磷酸氢二钠  | 1.00    | 1N盐酸            | 1.00    | 95.5                  | 7.0 | <0.0023         |
| 比较例3  | 2.50               | 抗坏血酸      | 1.00    | 磷酸氢二钠  | 1.00    | 1N氢氧化钠          | 5.00    | 90.5                  | 7.2 | <0.1            |
| 比较例4  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 柠檬酸    | 0.10    | 1N氢氧化钠          | 1.47    | 95.9                  | 6.5 | 0.5~0.7         |
| 比较例5  | 2.50               | -         | 0.00    | 甘露醇    | 3.00    | 1N盐酸            | 0.50    | 94.0                  | 7.0 | 21.0            |
| 比较例6  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.01    | 甘露醇    | 3.00    | 1N盐酸            | 0.13    | 94.4                  | 7.0 | 21.0            |
| 比较例7  | 2.50               | 抗坏血酸      | 0.10    | 甘露醇    | 2.80    | 1N氢氧化钠          | 0.71    | 93.9                  | 7.0 | 21.0            |
| 比较例8  | 2.50               | 抗坏血酸      | 1.00    | 甘露醇    | 1.00    | 1N氢氧化钠          | 5.89    | 89.6                  | 7.0 | 21.0            |

[0339]

[0340]

|        | 评价结果   |    |
|--------|--------|----|
|        | 化合物稳定性 | 着色 |
|        | 最大分解物  |    |
|        | 分解物量   | 评价 |
| 实施例 1  | 0.084% | A  |
| 实施例 2  | 0.093% | A  |
| 实施例 3  | 0.094% | A  |
| 实施例 4  | 0.094% | A  |
| 实施例 5  | 0.104% | A  |
| 实施例 6  | 0.099% | A  |
| 实施例 7  | 0.092% | A  |
| 实施例 8  | 0.098% | A  |
| 实施例 9  | 0.092% | A  |
| 实施例 10 | 0.101% | A  |
| 实施例 11 | 0.101% | A  |
| 实施例 12 | 0.135% | A  |
| 实施例 13 | 0.116% | A  |
| 实施例 14 | 0.148% | A  |
| 实施例 15 | 0.107% | A  |
| 实施例 16 | 0.151% | A  |
| 实施例 17 | 0.154% | A  |
| 实施例 18 | 0.159% | A  |
| 比较例 1  | 0.277% | A  |
| 比较例 2  | 0.252% | A  |
| 比较例 3  | 0.298% | B  |
| 比较例 4  | 0.232% | C  |
| 比较例 5  | 23.6%  | C  |
| 比较例 6  | 23.7%  | C  |
| 比较例 7  | 11.3%  | C  |
| 比较例 8  | 1.50%  | C  |

[0341] 如由表3的结果也明确可知,通过包含含有抗氧化剂的水性组合物且将容器内的气体中的氧浓度调整为0.2体积%以下,由此能够提高水性组合物中所含有的培美曲塞的

保存稳定性。所述抗氧化剂为选自由抗坏血酸、抗坏血酸衍生物及它们的盐构成的组中的至少一个,且含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下。并且,能够抑制由经时保存引起的注射液制剂的着色。

[0342] 尤其,若将气体中的氧浓度高至21.0体积%的(R-5)、(R-7)、(R-8)进行比较,则最大分解物量均随着抗坏血酸的添加量而逐渐减少。另一方面,添加抗坏血酸0.01质量%的(R-6)中,未显现保存稳定化效果。

[0343] 相对于此,在气体中的氧浓度小于0.1%的较低条件下,若将(C-1)、(C-13)及(C-14)与(R-1)及(R-3)作比较,则可知即使在抗坏血酸量为0.01质量%、0.001质量%及0.0001质量%的低浓度添加的情况下,与未添加抗坏血酸的比较例(R-1)相比,保存稳定性也显著提高,并且,在添加量为1.0质量%的较多的情况下,与未添加的比较例(R-3)相比,保存稳定性下降。

[0344] 由(C-1)与(R-2)的比较明确可知,保存稳定性通过添加低浓度的抗氧化剂而显著提高,这在日本特表2003-521518号公报(前述的专利文献1)中所记载的单独添加抗氧化剂硫代甘油(相当于二羟丙硫醇)时是未被观测到的现象。

[0345] 表4

|        |        |        |        |
|--------|--------|--------|--------|
| [0346] |        | 评价结果   |        |
|        |        | 化合物稳定性 |        |
|        |        | 分解物 A  | 分解物 B  |
|        |        | 分解物量   | 分解物量   |
|        | 实施例 1  | 0.084% | 0.012% |
|        | 实施例 13 | 0.116% | 0.010% |
|        | 实施例 14 | 0.148% | 0.008% |
| 实施例 16 | 0.085% | 0.151% |        |
| 比较例 1  | 0.277% | 0.008% |        |
| 比较例 13 | 0.059% | 0.278% |        |

[0347] 如由表4的结果也明确可知,在(R-1)中关于作为最大分解物的分解物A的量,分解物A的生成量随着抗坏血酸的添加量而减少。另一方面,可知若抗坏血酸的添加量增多,则分解物B的生成量增多。结果明确可知,通过包含含有含量以抗坏血酸换算时相对于水性组合物的总质量为0.0001质量%以上且0.5质量%以下的抗氧化剂的水性组合物并将容器内的气体中的氧浓度调整为0.2%以下,能够提高水性组合物中所含有的培美曲塞的保存稳定性。

[0348] <实施例19~21>

[0349] 将各成分的含量改变为表5中所记载的量,除此以外,与实施例1同样地进行而得到实施例19~21的水性组合物。

[0350] 准备填充水并在121℃下加热处理60分钟时硅向水的溶出量(ppm)显示表5中所记

载的溶出量的各小药瓶,向该小药瓶中填充各1mL所得到的水性组合物(实施例19~21)来得到各注射液制剂。其后,在温度70℃下保存1周并进行严格测试。

[0351] 在进行严格测试之后,用肉眼评价各注射液制剂中有无不溶性异物。用肉眼确认不到不溶性异物的情况设为A,用肉眼确认到不溶性异物的情况设为B。将结果示于表6。

[0352] 并且,在进行严格测试之后,测定各注射液制剂中的不溶性微粒(2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m及25 $\mu$ m)每1mL的粒子数。通过液体微粒测量仪(Hach Company制, System9703+)测定不溶性微粒每1mL的粒子数。具体而言,将用注射用水将严格测试后的注射液制剂稀释10倍而得到的试样液进行调液,测量试样液5mL中的粒子,并取代为每1mL的粒子数。

[0353] 关于不溶性异物的有无及各注射液制剂中的不溶性微粒每1mL的粒子数,将结果示于表6。

[0354]

表 5

|       | 容器               |                 |    |               | 组成      |       |           |       |         |       |         |       |                      |    |
|-------|------------------|-----------------|----|---------------|---------|-------|-----------|-------|---------|-------|---------|-------|----------------------|----|
|       | 种类               | 制造商             | 材料 | 硅溶出量<br>(ppm) | (i) 原料药 |       | (ii) 抗氧化剂 |       | 其他添加剂①  |       | 其他添加剂②  |       | (ii) 注射用水<br>量 (质量%) | pH |
|       |                  |                 |    |               | 量 (质量%) | 添加剂种类 | 量 (质量%)   | 添加剂种类 | 量 (质量%) | 添加剂种类 | 量 (质量%) | 添加剂种类 |                      |    |
| 实施例19 | 3010<br>Silicoat | Fuji<br>Glass   | 玻璃 | 0.03          | 2.50    | 抗坏血酸  | 0.01      | 磷酸氢二钠 | 1.00    | 1N盐酸  | 1.00    | 95.5  | 7.0                  |    |
| 实施例20 | Resin CZ         | Daikyo<br>Seiko | 树脂 | 0.01          | 2.50    | 抗坏血酸  | 0.01      | 磷酸氢二钠 | 1.00    | 1N盐酸  | 1.00    | 95.5  | 7.0                  |    |
| 实施例21 | 3010             | Fuji<br>Glass   | 玻璃 | 0.12          | 2.50    | 抗坏血酸  | 0.01      | 磷酸氢二钠 | 1.00    | 1N盐酸  | 1.00    | 95.5  | 7.0                  |    |

[0355] 表6

|        |           | 评价结果  |       |      |      |      |
|--------|-----------|-------|-------|------|------|------|
|        |           | 不溶性异物 | 不溶性微粒 |      |      |      |
|        |           |       | 2μm   | 5μm  | 10μm | 25μm |
| [0356] | 实施例<br>19 | A     | 48.8  | 4.6  | 0.2  | 0.0  |
|        | 实施例<br>20 | A     | 38.8  | 6.0  | 0.4  | 0.0  |
|        | 实施例<br>21 | A     | 66.0  | 14.8 | 2.4  | 0.0  |

[0357] 由表6的结果明确可知,通过使用填充水并在121℃下加热处理60分钟时硅向水的溶出量为1.0ppm以下的容器,可提供在严格测试后也能够抑制不溶性异物及不溶性微粒的生成且能够高度维持培美曲塞的保存稳定性的注射液制剂。

[0358] <实施例22:注射液制剂(C-22)的制备>

[0359] 向放入有搅拌子的清洁的50mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)18.0g、预先调液好的抗坏血酸1质量%水溶液(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制)210mg、柠檬酸三钠(Merck Millipore Corporation制,柠檬酸三钠二水合物)21.0mg、培美曲塞二钠(培美曲塞为525mg)、以及预先调液好的盐酸半胱氨酸1质量%水溶液(KYOWA HAKKO BIO CO.,LTD.制)504mg,并在室温下搅拌溶解10分钟。用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出不溶部分时判断为溶解结束。

[0360] 向制备的溶液中一点一点加入1N(1mol/L)盐酸来将pH值调整为6.5,并以总量成为21.0g的方式加入注射用水。

[0361] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行溶液中的氮取代(溶解氧浓度0.01ppm)。其后,在氮气氛下(氧浓度为0.5v/v%~0.6v/v%),用0.2μm的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将2mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010 Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到目标第二注射液制剂(C-22、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%、盐酸半胱氨酸浓度0.024质量%)。

[0362] <实施例23~38>

[0363] 将各成分的含量改变为表8中所记载的量,除此以外,与实施例22同样地进行而得到实施例23~38的水性组合物(第二水性组合物)。将各水性组合物(实施例23~38)填充各1mL来得到各注射液制剂(第二注射液制剂:C-23~C-38)。另外,表8的组成中的“-”表示未配合。

[0364] <比较例9:注射液制剂(R-9)的制备>

[0365] 向放入有搅拌子的清洁的50mL小药瓶中称取注射用水(HIKARI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.制)18.0g、柠檬酸三钠(Merck Millipore Corporation制,柠檬酸三钠二水合物)21.0mg、培美曲塞二钠(培美曲塞为525mg)、以及抗坏血酸1质量%水溶液(DSM NUTRITION JAPAN K.K.制)210mg,并在室温下搅拌溶解10分钟。另外,用肉眼判断混合溶液是否成为均匀且清澈的溶液。具体而言,外观观察进行肉眼观察,看不出有不溶部分时判断为溶解结束。

[0366] 向制备的溶液中一点一点加入1N(1mol/L)盐酸来将pH值调整为6.5,并以总量成为21.0g的方式加入注射用水。

[0367] 将制备的溶液放置于手套箱内,并在室温下搅拌2小时,由此进行氮取代。其后,在氮气氛围下(氧浓度为0.5v/v%~0.6v/v%),用0.2 $\mu$ m的过滤器(PTFE制)进行灭菌过滤之后,将2mL填充于小药瓶(Fuji Glass Co.,Ltd.制,小药瓶3010 Silicoat)中。用经层合涂布的橡胶塞(Daikyo Seiko,Ltd.制)封塞,以覆盖小药瓶和橡胶塞的塞口的方式盖上铝密封件(NICHIDEN-RIKA GLASS CO.,LTD.制,Alumi-seal B(中)),并用夹钳从上紧固,由此得到注射液制剂(R-9、培美曲塞浓度2.50质量%、抗坏血酸浓度0.01质量%)。

[0368] <比较例10~13>

[0369] 将各成分的含量改变为表8中所记载的量,除此以外,与比较例9同样地进行而得到比较例10~13的水性组合物(第二水性组合物)。将各水性组合物(比较例10~13)填充各1mL来得到各注射液制剂(第二注射液制剂:R-10~R-13)。

[0370] 使用以下测定设备测定所得到的注射液制剂((C-22)~(C-38)及(R-9)~(R-13))的容器中的气体的氧浓度。将测定值示于表8。

[0371] 测定设备:氧含量监测器OXY-1(JIKCO Ltd.制)

[0372] 测定方法:隔膜型原电池式

[0373] 作为测定方法,具体而言,在制作注射液制剂时,通过读取位于同一空间内的氧含量监测器的显示值来测定气体中的氧浓度。

[0374] (评价)

[0375] 在所得到的注射液制剂中,关于(C-22)~(C-38)及(R-9)~(R-13),将在氮气氛围下(气体中的氧浓度为与容器空间的氧浓度相同的氧浓度)装入装有AGELESS(MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY,INC.制,Z-100PKC)的Lamizip(PET/AL制)中并实施热封后的注射液制剂,在70℃的恒温槽中保管1周并进行严格测试。其后,用下述中所记载的方法进行评价。

[0376] (1) 保存稳定性

[0377] 向1mL容量瓶中称取保管后的注射液制剂约10mg,用Mili-Q水定容来得到保管后试样液。对于保管前的注射液制剂,也用同样的方法进行调液来得到保管前试样液。

[0378] 通过高效液相色谱装置进行培美曲塞的分解物的定量。对于分解物,在下述测定条件下进行检测的色谱装置中将保持时间为3分钟~25分钟的分解物中的最大分解物量进行定量。

[0379] [HPLC测定条件]

[0380] 检测器:UV检测器(检测波长:230nm)

[0381] 柱:Shiseido Co.,Ltd.制,CapcellPak C-18,UG120,4.6 $\times$ 150mm

[0382] 柱温:25℃

[0383] 展开溶剂:A:0.1vol%磷酸水溶液

[0384] B:乙腈

[0385] 表7

[0386] 展开溶剂组成:

[0387]

| 时间(分钟) | B组成(%) |
|--------|--------|
| 0.01   | 10     |
| 25.00  | 16.25  |
| 25.01  | 70     |
| 35.00  | 70     |
| 35.01  | 10     |
| 45     | 结束     |

[0388] 流速:1.5mL/min

[0389] 样品冷却器温度:4℃

[0390] 注入量:5μL

[0391] 关于保存稳定性,将保管后试样液中的最大分解物的量相对于保管前试样液中的培美曲塞的量以面积比乘以100的比例(%)进行评价。

[0392] 并且,按照以下基准进行基于最大分解物的量的分解抑制的评价。将结果示于表8。

[0393] AA:小于0.04%

[0394] A:0.04%以上且小于0.07%

[0395] B:0.07%以上且小于0.18%

[0396] C:0.18%以上

[0397] 将评价结果与实测值一同示于表8。

[0398] (2)注射液制剂着色

[0399] 使用紫外可见分光光度计(JASCO Corporation制,V-630),对严格测试后的注射液制剂的着色进行定量评价。具体而言,将用Mili-Q水将严格测试后的注射液制剂稀释10倍而得到的试样液进行调液,并求出波长420nm的吸光度。

[0400] 按照以下基准进行基于吸光度的着色的评价。将结果示于表8。

[0401] AA:小于0.002

[0402] A:0.002以上且小于0.010

[0403] B:0.010以上且小于0.020

[0404] C:0.020以上

[0405] (3)综合评价

[0406] 按下述评价基准进行综合评价。

[0407] AA:保存稳定性及着色的评价这两个为AA,或者保存稳定性及着色的评价中的任意一个为AA且另一个为A。

[0408] A:保存稳定性及着色的评价这两个为A。

[0409] B:保存稳定性及着色的评价这两个为B,或者保存稳定性及着色的评价中的任意一个为A或AA且另一个为B。

[0410] C:保存稳定性及着色的评价中的任意一个为B且另一个为C。

[0411] D:保存稳定性及着色的评价这两个为C。

[0412] 表8

[0413]

|        | 配方            |               |                     |                   |                    |     |                    |                    | 结果 (70℃ 1 周)          |            |      |
|--------|---------------|---------------|---------------------|-------------------|--------------------|-----|--------------------|--------------------|-----------------------|------------|------|
|        | 培美曲塞<br>(质量%) | 抗坏血酸<br>(质量%) | 盐酸<br>半胱氨酸<br>(质量%) | 其他<br>添加剂         | 柠檬酸<br>三钠<br>(质量%) | pH  | 气体氧<br>浓度<br>(体积%) | 氧分子数相对于培<br>美曲塞分子数 | 最大<br>分解物<br>量<br>(%) | 着色         | 综合评价 |
| 实施例 22 | 2.50          | 0.01          | 0.024               | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.065<br>A            | 0.005<br>A | A    |
| 实施例 23 | 2.50          | 0.03          | 0.02                | -                 | 0.10               | 7.0 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.063<br>A            | 0.005<br>A | A    |
| 实施例 24 | 2.50          | 0.10          | 0.02                | -                 | 0.10               | 7.0 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.058<br>A            | 0.007<br>A | A    |
| 实施例 25 | 2.50          | 0.10          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.0 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.078<br>B            | 0.009<br>A | B    |
| 实施例 26 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 7.0 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.042<br>A            | 0.009<br>A | A    |
| 实施例 27 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 7.9 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.027<br>AA           | 0.008<br>A | AA   |
| 实施例 28 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 9.2 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.019<br>AA           | 0.011<br>B | B    |
| 实施例 29 | 2.50          | 0.01          | 0.05                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.053<br>A            | 0.005<br>A | A    |
| 实施例 30 | 2.50          | 0.01          | 0.10                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.053<br>A            | 0.002<br>A | A    |
| 实施例 31 | 2.50          | 0.01          | 0.01                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.120<br>B            | 0.007<br>A | B    |
| 实施例 32 | 2.50          | 0.01          | 0.005               | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.135<br>B            | 0.009<br>A | B    |
| 实施例 33 | 2.50          | 0.01          | 0.002               | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.143<br>B            | 0.014<br>B | B    |
| 实施例 33 | 2.50          | 0.01          | 0.0005              | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.145<br>B            | 0.020<br>B | B    |
| 实施例 34 | 2.50          | 0.01          | 0.00                | 二羟丙硫醇<br>(0.036%) | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048      | 0.138<br>B            | 0.004<br>A | B    |
| 实施例 35 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.7~0.8            | 0.0056~0.0064      | 0.104<br>B            | 0.009<br>A | B    |
| 实施例 36 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.9~1.0            | 0.0072~0.0080      | 0.124<br>B            | 0.010<br>B | B    |
| 实施例 37 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.5 | 1.1~1.2            | 0.0088~0.0096      | 0.148<br>B            | 0.010<br>B | B    |
| 实施例 38 | 2.50          | 0.10          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.0 | 1.3~1.4            | 0.010~0.011        | 0.173<br>B            | 0.016<br>B | B    |
| 比较例 9  | 2.50          | 0.01          | 0.00                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0056~0.0064      | 0.111<br>B            | 0.023<br>C | C    |
| 比较例 10 | 2.50          | 0.00          | 0.00                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0056~0.0064      | 0.240<br>C            | 0.014<br>B | C    |
| 比较例 11 | 2.50          | 0.00          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.5 | 0.5~0.6            | 0.0056~0.0064      | 0.194<br>C            | 0.010<br>B | C    |
| 比较例 12 | 2.50          | 0.00          | 0.02                | -                 | 0.10               | 9.2 | 0.5~0.6            | 0.0056~0.0064      | 0.074<br>B            | 0.026<br>C | C    |
| 比较例 13 | 2.50          | 0.01          | 0.02                | -                 | 0.10               | 6.5 | 2.0~2.2            | 0.016~0.018        | 0.434<br>C            | 0.027<br>C | D    |

[0414] 由表8中所记载的结果明确可知,当第二水性组合物含有特定量的抗氧化剂A及抗氧化剂B并将封装第二水性组合物的容器内的气体中的氧浓度设为1.5体积%以下时,可发挥能够抑制水性组合物中所含有的培美曲塞或其盐的分解且抑制注射液制剂的着色的效果。

[0415] <实施例39~53>

[0416] 将各成分的种类及含量改变为表9中所记载的种类及量,除此以外,与实施例22的注射液制剂C-22同样地进行而得到实施例39~53的注射液制剂C-39~C-53。对于所得到的注射液制剂C-39~C-53中的每一个,与实施例22的注射液制剂C-22同样地进行 (1) 保存稳定性、(2) 注射液制剂着色及 (3) 综合评价的各评价。将结果示于表9。

[0417]

| 配方            |               |                     |                    |                    |              |      |                    |                        |                   |             | 结果 (70℃ 1周) |    |  |
|---------------|---------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------|------|--------------------|------------------------|-------------------|-------------|-------------|----|--|
| 培美曲塞<br>(质量%) | 抗坏血酸<br>(质量%) | 盐酸<br>半胱氨酸<br>(质量%) | 二羟丙硫<br>醇<br>(质量%) | 柠檬酸<br>三钠<br>(质量%) | 甘露醇<br>(质量%) | pH   | 气体氧<br>浓度<br>(体积%) | 氧分子数相对于<br>培美曲塞<br>分子数 | 最大<br>分解物量<br>(%) | 着色          | 综合<br>评价    |    |  |
| 实施例39         | 2.50          | 0.01                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.043<br>A  | 0.002<br>A  | A  |  |
| 实施例40         | 2.50          | 0.05                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.035<br>AA | 0.001<br>AA | AA |  |
| 实施例41         | 2.50          | 0.10                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.036<br>AA | 0.003<br>A  | AA |  |
| 实施例42         | 2.50          | 0.30                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.042<br>A  | 0.006<br>A  | A  |  |
| 实施例43         | 2.50          | 1.00                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.046<br>A  | 0.008<br>A  | A  |  |
| 实施例44         | 2.50          | 0.05                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 6.5                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.059<br>A  | 0.005<br>A  | A  |  |
| 实施例45         | 2.50          | 0.10                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 6.5                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.062<br>A  | 0.005<br>A  | A  |  |
| 实施例46         | 2.50          | 0.30                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 6.5                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.065<br>A  | 0.007<br>A  | A  |  |
| 实施例47         | 2.50          | 0.01                | 0.024              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.043<br>A  | 0.002<br>A  | A  |  |
| 实施例48         | 2.50          | 0.01                | 0.051              | 0.036              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.037<br>AA | 0.002<br>A  | AA |  |
| 实施例49         | 2.50          | 0.01                | 0.051              | 0.076              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.045<br>A  | 0.001<br>AA | AA |  |
| 实施例50         | 2.50          | 0.05                | 0.051              | 0.076              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.041<br>A  | 0.002<br>A  | A  |  |
| 实施例51         | 2.50          | 0.10                | 0.051              | 0.076              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.041<br>A  | 0.002<br>A  | A  |  |
| 实施例52         | 2.50          | 0.30                | 0.051              | 0.076              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.042<br>A  | 0.002<br>A  | A  |  |
| 实施例53         | 2.50          | 1.00                | 0.051              | 0.076              | 0.10         | 2.70 | 7.8                | 1.0~1.1                | 0.0080~0.0088     | 0.041<br>A  | 0.002<br>A  | A  |  |

表 9

[0418] <参考例1~3>

[0419] 将各成分的含量改变为表10中所记载的量,并将所得到的注射液制剂的容器中的气体的氧浓度改变为表10中所记载的量,除此以外,与实施例22同样地进行而得到参考例1~3的各注射液制剂。

[0420] 其后,在温度70℃下保存1周并进行严格测试。

[0421] 在进行严格测试之后,用肉眼评价各注射液制剂中有无不溶性异物。

[0422] 将用肉眼确认不到不溶性异物的情况设为“++”,将用肉眼能够确认不溶性异物但没有问题的水平的情况设为“+”。将结果示于表10。

[0423] 表10

[0424]

|       | 配方            |               |                     |                |     |                    |                     | 结果<br>(70℃ 1周) |
|-------|---------------|---------------|---------------------|----------------|-----|--------------------|---------------------|----------------|
|       | 培美曲塞<br>(质量%) | 抗坏血酸<br>(质量%) | 盐酸<br>半胱氨酸<br>(质量%) | 柠檬酸三钠<br>(质量%) | pH  | 气体氧<br>浓度<br>(体积%) | 氧分子数相对于培<br>美曲塞分子数的 | 不溶性异物          |
| 参考例 1 | 2.50          | 0.01          | 0.20                | 0.10           | 7.0 | 0.5~0.6            | 0.0040~0.0048       | ++             |
| 参考例 2 | 2.50          | 0.01          | 0.00                | 0.10           | 7.0 | <0.1               | <0.00080            | ++             |
| 参考例 3 | 2.5           | 0.01          | 0                   | 0              | 7.0 | <0.1               | <0.00080            | +              |

[0425] 由表10的结果明确可知,通过含有柠檬酸或其盐作为pH调节剂,可制备能够抑制在保管中可能发生的不溶性异物的产生的注射液制剂。

[0426] 2013年10月3日申请的日本专利申请2013-208351、2013年11月28日申请的日本专利申请2013-246565及2014年3月31日申请的日本专利申请2014-072126的公开内容通过参考而被引入本说明书中。

[0427] 本说明书中所记载的所有文献、专利申请及技术规格是以与具体地且分别记载通过参考而引入各文献、专利申请及技术规格的情况相同的程度,通过参考而被引入本说明书中。