

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6817497号
(P6817497)

(45) 発行日 令和3年1月20日 (2021.1.20)

(24) 登録日 令和2年12月28日 (2020.12.28)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 J 1/10 (2006.01)	A 6 1 J 1/10 3 3 1 C

請求項の数 5 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2020-520324 (P2020-520324)	(73) 特許権者	503422000
(86) (22) 出願日	平成30年10月10日 (2018.10.10)		サン ファーマシューティカル インダス
(65) 公表番号	特表2020-536906 (P2020-536906A)		トリーズ リミテッド
(43) 公表日	令和2年12月17日 (2020.12.17)		SUN PHARMACEUTICAL
(86) 国際出願番号	PCT/IN2018/050644		INDUSTRIES LTD.
(87) 国際公開番号	W02019/073482		インド国 マハラシュトラ州 400 0
(87) 国際公開日	平成31年4月18日 (2019.4.18)		63, ムンバイ, グレガオン (イー), ウ
審査請求日	令和2年10月12日 (2020.10.12)		ェスタン エクスプレス ハイウェイ, サ
(31) 優先権主張番号	201721035954		ン ハウス, プロット No. 201 ビ
(32) 優先日	平成29年10月10日 (2017.10.10)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国・地域又は機関	インド (IN)		弁理士 山本 秀策
早期審査対象出願		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペメトレキシドの静脈内注入剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多層フレキシブルプラスチック注入容器中に存在する、1.0 mg/ml から 20.0 mg/ml の範囲の濃度のペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を含む静脈内注入剤形であって、前記多層フレキシブルプラスチック注入容器が、前記容器の最外層および最内層の間に挟まれた脱酸素剤層を有し、前記容器はポリアミドを含まず、ペメトレキシドの前記水溶液で充填された前記多層フレキシブルプラスチック注入容器がオートクレーブ可能である、静脈内注入剤形。

【請求項 2】

前記脱酸素剤層が、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択されるポリマーで構成される、請求項 1 に記載の前記静脈内注入剤形。

【請求項 3】

前記最外層が、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーで構成される、請求項 1 に記載の前記静脈内注入剤形。

【請求項 4】

前記最内層がペメトレキシドの前記水溶液と直接接触し、ポリエチレンおよびシクロオレフィンからなる群から選択されるポリマーで構成される、請求項 1 に記載の前記静脈内注入剤形。

10

20

【請求項 5】

0.20重量%より大きくない不純物Bまたは0.20重量%より大きくない不純物Cが水溶液中に存在し、前記溶液はオートクレーブ直後のポリアミド11環状二量体またはポリアミド11環状三量体の粒子を含まない、請求項1に記載の前記静脈内注入剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ペメトレキシドの静脈内注入剤形およびその調製プロセスに関する。

【背景技術】

10

【0002】

発明の背景

ペメトレキシドは、悪性胸膜中皮腫および非小細胞肺癌の治療に使用される。ペメトレキシドは、未知およびまだ解明されていない、酸化、加水分解、二量体化などのような異なるメカニズムによって分解を受けることが知られている (Jansen PJ et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 105, Issue 11, November 2016, Pages, 3256-3268を参照)。不安定性を考慮して、最初の市販品であるALIMTA (登録商標) は、静脈内注入用の無菌凍結乾燥粉末として供給され、単回投与バイアルで利用可能であり、Eli Lillyによって米国で販売されている。ALIMTA (登録商標) は病院において再構成する必要があるため、すぐに注入できる静脈内注入剤形ではない。

20

【0003】

Eli Lillyに譲渡されたUS 6,686,365 ('365特許) は、凍結乾燥技術を回避することの望ましさを指摘し、ペメトレキシドを含む前濃縮物 (モノチオグリセロール、L-システイン、およびチオグリコール酸からなる群から選択される少なくとも1つの抗酸化剤; および薬学的に許容される賦形剤) を開示した。前濃縮物は病院での希釈の必要があるため、大容量ですぐに注入できる静脈内注入剤形ではない。

【0004】

Mylanに譲渡されたWO 2013/179,310 ('310特許出願) は、シクロデキストリン誘導体などの少なくとも1つの安定性増強補助剤を含むペメトレキシド二ナトリウムの濃縮水性非経口組成物を記載している。濃縮水性非経口組成物は、投与前に希釈を必要とし、したがって、大容量ですぐに注入できる静脈内注入剤形ではない。

30

【0005】

Eagle Pharmaceuticalsに譲渡されたUS 2013/0231,357 ('357特許出願) は、投与前に希釈されるペメトレキシド含有液体医薬組成物を開示し、組成物は、リボ酸、ジヒドロリボ酸、メチオニンおよびそれらの混合物から選択される抗酸化剤、ラクトビオン酸、クエン酸ナトリウム、三塩基酸またはそれらの混合物から選択されるキレート剤を含む。しかしながら、大容量ですぐに注入できる溶液は開示されていない。

40

【0006】

Fresenius Kabi Oncology Ltd. に譲渡されたWO 2013/179,248 ('248特許出願) は、ペメトレキシドの医薬組成物に関し、これは、液体ですぐに使用できる溶液製剤または非経口投与用の凍結乾燥医薬組成物のいずれかであり、それらは安定剤として医薬的に許容される有機アミン、不活性ガスを含み、抗酸化剤、キレート剤、アミノ酸、防腐剤などを有することができる。'248出願に開示された液体ですぐに使用できる溶液製剤は、投与前に希釈を必要とし、大容量ですぐに注入可能な静脈内注入剤形を開示していなかった。

【0007】

Hainan Tianyuankangze Pharmaceutical Te

50

chnology Co., Ltd. に譲渡された、CN特許第101081301号は、L-アルギニン、L-グルタチオン、L-メチオニン、およびL-トリプトファンなどの抗酸化剤を使用して安定化されたペメトレキシドのすぐに希釈できる製剤を再び開示している。それは、大容量ですぐに注入できる静脈内注入剤形ではない。

【0008】

Fresenius Kabi Oncology Ltd. に譲渡されたWO2013/144,814（‘814特許出願）は、投与前に希釈されるペメトレキシドの濃縮溶液を記載し、それは抗酸化剤、キレート剤、シクロデキストリンなどの錯化剤およびアミノ酸などの賦形剤の使用を回避する。その中に開示されている濃縮ペメトレキシド溶液を、不活性ガスを使用して薬物溶液の酸素含有量およびバイアルヘッドスペースを厳密に制御することにより安定化した。しかしながら、大容量のすぐに注入できる静脈内注入剤形は開示されていない。

10

【0009】

Kuhnle Pharmに譲渡されたWO2012/121,523（‘523出願）は、注入用の抗酸化剤を含まない溶液の形で医薬製剤を調製する方法を記載しており、その方法は、（a）水性媒体または溶液のパージなどの様々な脱気法によるペメトレキシドまたはその塩を含む注入用の溶液中の溶存酸素濃度を制御するステップ、および（b）グローブボックス内でステップ（a）から得られた溶液を注入用容器に充填するステップを含む。‘523出願は、充填作業中に酸素を制御するためのグローブバッグのような従来の閉鎖系について議論している。しかしながら、充填中にグローブボックスのような閉鎖系を利用するそのようなプロセスは、手動の取り扱い操作を含み、製薬工場におけるGMP環境下での非経口製品の大規模な商業的製造には適していない。‘523出願は、使用前に希釈されるバイアル中のペメトレキシドの濃縮溶液を開示しており、したがって大容量ですぐに注入できる静脈内注入剤形ではない。

20

【0010】

ペメトレキシドの大容量の、すぐに注入できる静脈内注入剤形が必要とされている。特に、オートクレーブも可能な、すぐに注入できる静脈内注入剤形が必要である。出願人自身の特許公開WO2016/129000（以下、‘9000出願と呼ぶ）は、実際には、ペメトレキシドのすぐに注入できる注入剤形の最初の開示であった。‘9000出願は、静脈内注入剤形を調製するための方法を開示しており、この方法は、以下

30

a. ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩およびオスモгент（osmogen）を非経口水性媒体に溶解するステップ、

b. ステップ（a）の溶液をフレキシブル注入容器に充填するステップ、

c. 充填されたフレキシブル注入容器を密封するステップ、

d. 二次包装／容器でフレキシブル注入容器を囲み、二次包装／容器を密封するステップ、

e. ステップ（d）の容器を湿熱滅菌に供するステップ、
を含み、ここで上記の各ステップにおいて、低酸素条件は、溶液ならびに／またはフレキシブル注入容器のヘッドスペース、ならびにフレキシブル一次注入容器および二次包装／容器との間の空間に維持される。上記刊行物は、50mlから1000mlのペメトレキシドの大容量の水溶液を含むすぐに注入できる静脈内注入剤形を開示した。上記方法の1つの欠点は、注入剤形の最初の容器内の水溶液を、ステップeの後に視覚的に検査する必要があることであった。最初の容器の内容物の目視検査を可能にするために、二次包装／容器から最初の容器を取り除く必要がある。さらに、目視検査後、最初の容器を再度二次包装／容器に入れ、2つの容器の間の空間を不活性雰囲気に戻す必要がある。これらの要件により、プロセスが煩雑になる。室温で保存した場合に長期安定性があり、オートクレーブ処理が可能な、ペメトレキシドの大容量ですぐに注入できる静脈内注入剤形を提供する必要性が残っている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【0011】

【特許文献1】米国特許第6,686,365号明細書

【特許文献2】国際公開第2013/179,310号

【特許文献3】米国特許出願公開第2013/0231,357号明細書

【特許文献4】国際公開第2013/179,248号

【特許文献5】中国特許第101081301号明細書

【特許文献6】国際公開第2013/144,814号

【特許文献7】国際公開第2012/121,523号

【特許文献8】国際公開第2016/129000号

【非特許文献】

10

【0012】

【非特許文献1】Jansen PJ et al、Journal of Pharmaceutical Sciences、Volume 105、Issue 11、November 2016、Pages、3256-3268

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的

本発明の目的は、簡単なプロセスによって安定したオートクレーブ可能な静脈内注入剤形を製造することである。特に、‘9000出願のプロセスに関する不利な点を回避すること、すなわち、最初の容器を二次包装で囲む必要がなく、脱酸素剤を配置する必要性も、最初の一次容器および二次包装の間の空間に不活性ガスを充填したりする必要性もなく、最初の容器をオートクレーブ処理を行うことが目的であった。

20

【0014】

本発明の目的はまた、オートクレーブ可能（すなわち、オートクレーブの過酷な条件に耐えることができる）であり、オートクレーブによる最終滅菌が非経口剤形の無菌状態の最高の保証を提供するため、室温で依然として長期間安定性を持つペメトレキシドの静脈内注入剤形を調製することである。

【0015】

本発明の別の目的は、最小量の賦形剤を使用する大容量のペメトレキシド水溶液を含む静脈内注入剤形を提供することである。本発明の目的は、ペメトレキシドの大容量水溶液中での抗酸化剤、シクロデキストリンのような錯化剤、キレート剤およびアミノ酸の使用を回避することである。

30

【0016】

本発明以前に、発明者らは、ペメトレキシドの静脈内注入剤形に使用した場合にポリアミドを含まない注入フレキシブルプラスチック容器を最終滅菌のためにオートクレーブ処理にかけたところ、未知の性質の粒子が生成されることが判明したという問題に直面していた。これらの粒子の化学的性質は、オートクレーブ中に生成された水溶液から粒子を分離することによって調査された。次に、ろ過された粒子を、ラマン分光法および質量分析法（LC-MS/MS）などの構造的特徴付け技術にかけた。これらの粒子は、ポリアミド-11環状二量体および／またはポリアミド-11環状三量体（以下、「ポリアミド粒子」と呼ぶ）であることが判明した。これらの粒子は、ポリアミドで構成されたプラスチック容器の層の1つに由来する可能性があると考えられている。いかなる理論にも束縛されることを望まないが、本発明者らは、オートクレーブ時に、ポリアミド-11環状二量体および／またはポリアミド-11環状三量体がポリアミド層からペメトレキシドの水溶液に移動した可能性があると考えた。そのようなポリアミド粒子は、毒物学および／または規制上の影響を与える可能性があり、健康に有害である。

40

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明はこの課題を解決した。本発明は、患者に直接静脈内投与することができ、最初

50

の容器を二次包装で囲む必要なしに最初の容器をオートクレーブすることを可能にする多層フレキシブルプラスチック容器内のペメトレキセドの静脈内注入剤形を提供した。多層フレキシブルプラスチック容器内のペメトレキセドのそのような静脈内注入剤形に到達しようと試みている間に、本発明者らは、多層フレキシブルプラスチック容器が必ずしもポリアミドを含む必要がなく、多層注入容器が層間に挟まれた脱酸素剤層を持つ必要があることを発見した。しかしながら、この脱酸素剤層は、ペメトレキセドの水溶液と直接接触して配置されていない。すなわち、脱酸素剤層は常に最内層から離れた中間層に配置される。本発明者らはさらに、ポリマー層の間に挟まれた脱酸素剤層を有し、容器がポリアミドを含まない多層フレキシブルプラスチック注入容器が、ペメトレキセドの水溶液で充填されると、121℃で15分間のオートクレーブに起因する化学的または物理的不安定性なしにオートクレーブに耐えることができることを発見した。ペメトレキセドの化学的分解は比較的少なく、加水分解性および酸化性の両方の不純物を制御した。さらに、オートクレーブ時に、ポリアミド-11環状二量体および／またはポリアミド-11環状三量体の粒子の形成はなかった。他の粒子はたとえあったとしてもオートクレーブの直後だけでなく、長期保管の場合でも、許容限度内にある。オートクレーブのステップの前に二次包装は必要なかったため、最初の容器で直接目視検査を行い、次に検査した容器を二次包装に詰めることができた。該プロセスにより調製された静脈内注入剤形は、貯蔵安定性試験にかけられた場合、長期の貯蔵で総不純物が2.0%より多くないという点で有利であった。

【0018】

発明の概要

本発明は、以下を含む静脈内注入剤形を提供する：多層フレキシブルプラスチック注入容器中に存在する、1.0mg/mlから20.0mg/mlの範囲の濃度のペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器は、容器の最外層および最内層の間に挟まれた脱酸素剤層を有し、上記容器はポリアミドを含まず、ここでペメトレキセドの水溶液で充填された多層フレキシブルプラスチック注入容器はオートクレーブ可能である。

【0019】

本発明は、以下のように要約することができる。

i). 多層フレキシブルプラスチック注入容器に存在する、1.0mg/mlから20.0mg/mlの範囲の濃度のペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を含む静脈内注入剤形であって、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器は容器の最外層および最内層の間に挟まれた脱酸素剤層を有し、上記容器はポリアミドを含まず、ここでペメトレキセドの水溶液で充填された多層フレキシブルプラスチック注入容器はオートクレーブ可能である。

ii). 多層フレキシブルプラスチック注入容器に存在する、1.0mg/mlから20.0mg/mlの範囲の濃度のペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を含む静脈内注入剤形であって、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器は容器の最外層および最内層の間に挟まれた脱酸素剤層を有し、上記容器はポリアミドを含まず、ここでペメトレキセドの水溶液で充填された多層フレキシブルプラスチック注入容器はオートクレーブ可能であり、ここで静脈内注入剤形の脱酸素剤層は、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン-酢酸ビニル共重合体からなる群から選択されるポリマーで構成されている。

iii). 多層フレキシブルプラスチック注入容器に存在する、1.0mg/mlから15.0mg/mlの範囲の濃度のペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を含む静脈内注入剤形であって、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器は容器の最外層および最内層の間に挟まれた脱酸素剤層を有し、上記容器はポリアミドを含まず、ここで脱酸素剤層はエチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン-酢酸ビニル共重合体からなる群から選択されるポリマーで構成され、ここで静脈内注入剤形の最外層は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタ

レート、およびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーで構成され、および／またはここで静脈内注入剤形の最内層は、ペメトレキシドの水溶液と直接接触しており、ポリエチレンおよびシクロオレフィンからなる群から選択されるポリマーで構成され、ここでペメトレキシドの水溶液で充填された多層フレキシブルプラスチック注入容器はオートクレーブ可能である。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、ポリアミドー11環状モノマーの参照物質のラマンスペクトルを示す。

【図2】図2は、ポリアミドー11環状二量体の参照物質のラマンスペクトルを示す。

【図3】図3は、外側のポリアミド層で構成され、脱酸素剤層を有さない多層フレキシブルプラスチック注入容器が使用された比較実施例I Iのように調製されたペメトレキシドの水溶液の静脈内注入剤形のオートクレーブ後に形成された粒子のラマンスペクトルを示す。

10

【図4A】図4Aは、ポリアミドー11環状モノマー、ポリアミドー11環状二量体、およびポリアミドー11環状三量体の混合物を含むSigma Aldrichのポリアミド樹脂サンプルの溶媒抽出物を注入したときに得られたHPLC-MSクロマトグラムを示す。1.600、2.019、および2.438分の保持時間で3つのピークが観察された。

【図4B】図4Bは、2.438分の保持時間を持つピークの質量スペクトルを示す（図4Aを参照）。その質量イオンは550.6で、これはポリアミドー11環状三量体に相当した。

20

【図4C】図4Cは、2.019分の保持時間を持つピークの質量スペクトルを示す（図4Aを参照）。その質量イオンは、367.2であることがわかり、これはポリアミド11環状二量体に相当した。

【図4D】図4Dは、1.600分の保持時間を持つピークの質量スペクトルを示す（図4A）。その質量イオンは、184.6であることがわかり、ポリアミドー11環状モノマーに相当した。

【図5A】図5Aは、比較実施例I I Iによる、サブミジブル粒子の溶媒抽出物が注入されたときに得られたHPLC-MSクロマトグラムを示す。2.438および2.019分の保持時間で2つのピークが観察された。

30

【図5B】図5Bは、保持時間2.438分のピークの質量スペクトルを示す（図5Aを参照）。その質量イオンは550.7で、これはポリアミドー11環状三量体に相当した。

【図5C】図5Cは、保持時間2.019分のピークの質量スペクトルを示す（図5Aを参照）。その質量イオンは367.2で、これはポリアミドー11環状二量体に相当した。

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

本明細書で使用される「オートクレーブ可能」という用語は、本発明による多層フレキシブルプラスチック注入容器が、ペメトレキシドの水溶液の化学的および物理的安定性に影響を与えることなくオートクレーブ処理に耐えることができることを意味する。用語化学的安定性によると、本発明によるオートクレーブ処理された静脈内注入剤形が、室温で少なくとも1年間保存されるとき、不純物A、BおよびCのレベルがそれぞれ0.24重量%を超えず、総不純物のレベルがペメトレキシドの2.0重量%を超えないことを意味する。用語「物理的安定性」によると、本発明による静脈内注入剤形に含まれるペメトレキシドの水溶液を、オートクレーブにかけ、室温で少なくとも1年間保存したときに、水溶液がポリアミドー11環状モノマーおよび／またはポリアミドー11環状二量体および／またはポリアミドー11環状三量体の粒子を含まないことがわかることを意味する。他の粒子は、もし存在する場合、米国薬局方条約、改訂公報2011などの規制当局によっ

40

50

て非経口製品に指定された粒子状物質の数の制限内にあることがわかっている。米国薬局方条約は、容器内の調製物の容量に基づいて粒子状物質の数の制限を指定している。呼び容量が100mlまたはより少ない容量の容器の場合、製品の有効期限内、サイズが10 μ m以上の粒子の数は容器あたり6000カウントを超えてはならず、製品の有効期限内、サイズが25 μ m以上の粒子の数は容器あたり600カウントを超えてはならない。また、100mlを超える呼び容量の容器の場合、サイズが10 μ m以上の粒子の数は、製品の有効期限内の溶液1ミリリットルあたり25粒子を超えてはならず、サイズが25 μ m以上の粒子の数は製品の有効期限内の容器1ミリリットルあたり3粒子を超えてはならない。粒子状物質の数は、微視的粒子数または光遮断粒子数などの、当技術分野で公知の技法によって決定することができる。

10

【0022】

本明細書で使用されるような用語「ポリアミドを含まない」は、容器がその層のいずれにもポリアミド材料（一般にナイロンとも呼ばれる）を含まないことを意味する。

【0023】

本明細書で使用されるような用語「脱酸素剤」は、酸素吸収または脱酸素特性を有する任意の材料を意味する。

【0024】

本明細書で使用されるような用語「大容量」は、容器内の水溶液の容量が、例えば、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1000mlなど、50mlから1000mlの範囲内であることを意味する。

20

【0025】

用語「多層フレキシブルプラスチック注入容器」は、任意の手段で一緒に接着、成形、または密閉された多層のフレキシブルフィルムを有する容器であって、プラスチックまたはポリマー材料で構成された少なくとも1つの層を有する容器を意味する。用語多層は3またはそれより多い層を意味する。用語「注入容器」は、さらなる希釈をせずに大容量の水溶液を患者に静脈内に直接注入できる容器を意味する。

【0026】

用語「最内層」は、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液と直接接触している多層フレキシブルプラスチック注入容器の層を表す。

30

【0027】

本明細書で使用されるような用語「すぐに注入できる」は、薬物溶液の静脈内投与前の操作、希釈、再構成、調剤、滅菌、移送、取り扱いまたは調合の中間ステップを全く伴うことなく、注入容器から患者に静脈内に直接投与できる静脈内注入剤形を表す。

【0028】

本発明の文脈で使用されるような用語「無菌」は、水溶液が無菌状態にされ、有効期限まで溶液が米国薬局方（USP）のような標準的な薬局方の無菌性要件に従うことを意味する。

【0029】

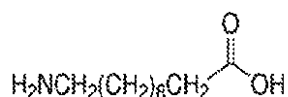
本明細書で使用されるような用語ポリアミド11ポリマーは、11個の炭素原子を有するアミノ酸である11-アミノウンデカン酸の重合によって形成されるポリマーを表す。

40

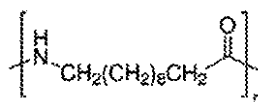
【0030】

11-アミノウンデカン酸およびポリアミド11ポリマーは、それぞれ式IおよびIIによって表される。

【化 1】



式 I



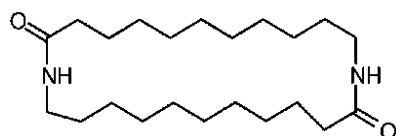
式 II

【0031】

10

本明細書において本明細書で使用されるようなポリアミド 11 環状二量体およびポリアミド 11 環状三量体は、それぞれ下記の式 III および IV で表される 11-アミノウンデカン酸の環状二量体および環状三量体である。ポリアミド 11 環状二量体およびポリアミド 11 環状三量体のさらなる構造の詳細は、それぞれ (1) Biopolymers、2000 Oct 15; 54 (5): 365-73、および (2) Macromolecules、2001、34: 837-843 を参照するジャーナルに記載されている。

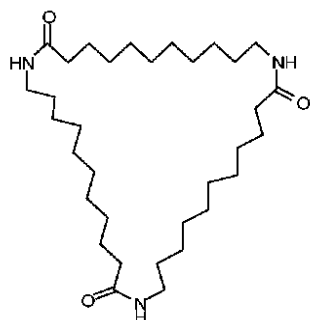
【化 2】



式 III

20

【化 3】



式 IV

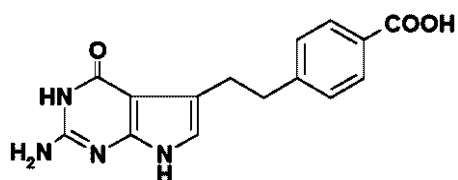
30

【0032】

本明細書で使用されるような不純物 A は、ペメトレキセドの加水分解分解不純物であり、4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-D]ピリミジン-5-イル)エチル]安息香酸として化学的に名付けられた。不純物 A の化学構造は以下の通りである。

40

【化 4】



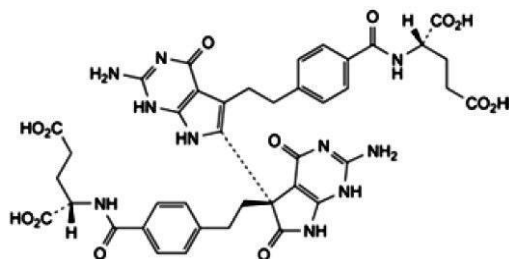
【0033】

本明細書で使用されるような不純物 B は、ペメトレキセドの酸化不純物であり、(2S

50

， 2' S) - 2, 2' - [[(5 R) - 2, 2' - ジアミノ - 4, 4', 6 - トリオキソ - 1, 4, 4', 6, 7, 7' - ヘキサヒドロ - 1' H, 5 H - 5, 6' - ビピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5, 5' - ジイル] ビス (エチレンベンゼン - 4, 1 - ジイルカルボニルイミノ)] ジペンタン二酸として化学的に名付けられた。不純物 B の化学構造は以下の通りである。

【化 5】



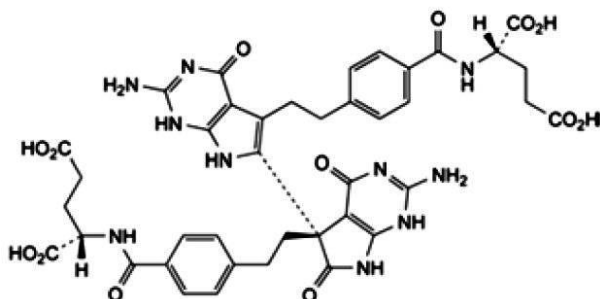
10

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用されるような不純物 C は、ペメトレキシドの酸化不純物であり、(2 S, 2' S) - 2, 2' - [[(5 S) - 2, 2' - ジアミノ - 4, 4', 6 - トリオキソ - 1, 4, 4', 6, 7, 7' - ヘキサヒドロ - 1' H, 5 H - 5, 6' - ビピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5, 5' - ジイル] ビス (エチレンベンゼン - 4, 1 - ジイルカルボニルイミノ)] ジペンタン二酸として化学的に名付けられた。不純物 C の化学構造は以下の通りである。

20

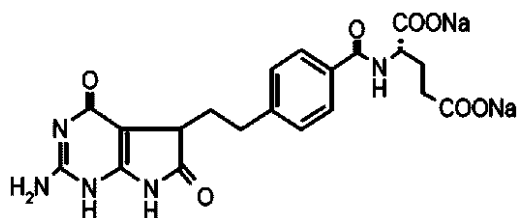
【化 6】



【 0 0 3 5 】

本明細書で使用されるような不純物 F は、ペメトレキシドの酸化不純物であり、4 - { 2 - [(R S) - 2 - アミノ - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチル } ベンゾイル) - L - グルタミン酸二ナトリウムとして化学的に名付けられた。一般的にケトペメトレキシドとして知られており、以下の化学構造を持つ。

【化 7】



40

【 0 0 3 6 】

水溶液中に存在するペメトレキシドの既知の不純物、未知の不純物、および総不純物のレベルは、任意の適切な手段によって分析してもよい。好ましくは、それは高速液体クロマトグラフィー法により分析してもよい。しかしながら、他の任意の適切なクロマトグラフィー技術を使用してもよい。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用されるような用語「総不純物」は、ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩のすべての既知および未知の不純物の合計を表す。総不純物は、本発明の静

50

脈内注入剤形中に存在する、ラベルされたペメトレキセド含有量の重量%、すなわち%として表現される。

【0038】

特定の実施形態において、本発明の静脈内注入剤形は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15層またはそれより多い層などの2層を超える層を有する多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填されたペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を含み、ここで脱酸素剤の少なくとも1つの層が層の間に挟まれている。

【0039】

好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、多層フレキシブルプラスチック容器の最外および最内層の間に挟まれた脱酸素剤層を含む少なくとも3層で構成され、容器はポリアミドを含まず、ペメトレキセドの水溶液で充填された容器はオートクレーブ可能である。いくつかの実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、最外層および脱酸素剤層の間、ならびに脱酸素剤層および最内層の間に存在する他の中間層を有することができる。いくつかの実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、両側に脱酸素剤を有する層を挟み、脱酸素剤層がいずれかの側にある他のポリマー層と結合するのを助ける結合層を有する。

【0040】

脱酸素剤層は、酸素吸収または脱酸素特性を有する1つまたはそれより多い脱酸素剤材料を含む。1つまたはそれより多い実施形態において、脱酸素剤層は、エチレンビニルアルコール共重合体、エチレン酢酸ビニル共重合体、メタロセンポリエチレン、ポリメチルペンテン；エチレン／ビニルアラキル共重合体；アタクチックー1，2ーポリブタジエン、ポリオクテナマー、1，4ーポリブタジエン；エチレン／ビニルシクロヘキセン共重合体；エチレン／メチルアクリレート／シクロヘキセニルメチルアクリレートターポリマー；シクロヘキセニルメチルアクリレートのホモポリマーまたは共重合体；エチレン／メチルアクリレート／シクロヘキセニルメチルアクリレートターポリマー、エチレン／ビニルシクロヘキセン共重合体、エチレン／シクロヘキセニルメチルアクリレート共重合体およびそれらの混合物から選択されるがこれらに限定されない材料から構成される。いくつかの実施形態において、脱酸素剤層は、層の一部として酸素吸収剤または触媒、例えば鉄、ニッケル、銅、マンガン、コバルト、ロジウム、チタン、クロム、バナジウム、ルテニウムの遷移金属塩、およびステアリン酸コバルト、ネオデカン酸コバルトなど、ゼオライト、シリカベースの酸素吸収剤、鉄ベースのスカベンジャー、木炭などを有してもよい。好ましい実施形態において、脱酸素剤層は、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択されるポリマーで構成される。さらに好ましい実施形態において、脱酸素剤層は、エチレンビニルアルコール共重合体で構成される。特定の実施形態において、脱酸素剤層は、約1ミクロンから約80ミクロンの範囲、好ましくは約5ミクロンから20ミクロンの範囲、例えば5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20ミクロンのような厚さを有する。好ましい一実施形態において、脱酸素剤層は10ミクロンの厚さを有する。

【0041】

1つまたはそれより多い実施形態において、本発明の静脈内剤形による多層フレキシブルプラスチック注入容器の最外層は、ポリエチレンテレフタレート（PET）のようなポリアルキレンテレフタレートのホモポリマーまたは共重合体、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート；ポリエチレンナフタレートのようなポリアルキレンナフタレート、ポリプロピレンナフタレートなどから選択されるがこれらに限定されないポリマーで構成される。最外層は保護障壁層として機能する。いくつかの実施形態において、最外層はポリ（ビニルアルコール）、ポリアクリロニトリル、金属箔、 SiO_x 化合物、ポリスチレンベースフィルム、ポリ二塩化ビニリデンなどの材料で構成してもよい。好ましい実施形態において、フレキシブルプラスチック注入容器の最外層は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよび

10

20

30

40

50

ポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーで構成される。好ましい一実施形態において、最外層は、ポリエチレンテレフタレート（PET）で構成される。最外層にもポリアミドは含まれない。好ましい実施形態において、最外層は、例えば5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20ミクロンなどの約5ミクロンから約50ミクロン、好ましくは5から20ミクロンの範囲の厚さを有する。好ましい一実施形態において、最外層は12ミクロンの厚さを有する。

【0042】

1つまたはそれより多い実施形態において、ペメトレキセドの水溶液と直接接触する多層フレキシブルプラスチック注入容器の最内層は、ポリエチレンポリマーまたは共重合体のようなポリアルキレンポリマーまたは共重合体、シクロオレフィンポリマーのようなシクロオレフィンホモポリマーまたは共重合体；エチレンプロピレンブロック共重合体；エチレン／アルファーオレフィン共重合体；酸素透過性ポリオレフィンなどから選択されるがこれらに限定されないポリマー材料で構成される。代替の実施形態において、最内層は、ポリプロピレンポリマーまたは共重合体で構成され得る。最内層にはポリアミドが含まれない。好ましくは、最内層は、ポリエチレン層およびシクロオレフィン層からなる群から選択される。好ましい一実施形態において、最内層は、ポリエチレンベースのポリマーで構成される。好ましく使用されるポリエチレンポリマーの例には、低密度ポリエチレンポリマー、線状低密度ポリエチレンポリマー、直鎖低密度ポリエチレン、超低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレンポリマーまたはそれらの混合組成物が含まれる。好ましい一実施形態において、内層は、線形または非線形である低密度ポリエチレンポリマーから構成される。別の好ましい実施形態において、内層は高密度ポリエチレンポリマーで構成される。一実施形態において、混合物が互いに補足する特性を有するという点で、線状低密度ポリエチレンおよび高密度ポリエチレンの混合物が好ましくは使用される。

【0043】

代替の実施形態において、最内層は、シクロオレフィンポリマーまたは共重合体で構成される。環状オレフィンポリマーは、シクロオレフィンホモポリマー（COP）またはシクロオレフィン共重合体（COC）またはそれらの混合物であり得る。シクロオレフィンホモポリマー（シクロオレフィンポリマー、またはCOP）は、単一の種類のシクロオレフィンモノマーを含むホモポリマーである。シクロオレフィン（環状オレフィン）は、シクロアルケン（シクロプロペン、シクロペンテン、シクロブテン、シクロヘキセンなど）、ビシクロアルケン（ノルボルネン、ジシクロペンタジエンなど）、トリシクロアルケン、テトラシクロアルケン（テトラシクロドデセン）などのモノまたはポリ不飽和のモノまたは多環系である。環系は、一置換または多置換であり得る。シクロオレフィン共重合体（COC）は、シクロオレフィンおよびコモノマーを含み、シクロオレフィンは、1つまたはそれより多いコモノマーと共重合される。適切なコモノマーは、エチレン、ブチレンなどの、2から20個の炭素原子、好ましくは2から6個の炭素原子の非置換または置換オレフィンである。任意のこれらのオレフィンは個別に使用してもよく、または2もしくはそれより多い種類のオレフィンを組み合わせて使用できる。好ましい実施形態において、最内層は、超低密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、線状低密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、高密度ポリエチレンまたはシクロオレフィンポリマーから選択されるポリマーで構成され、ポリアミドを含まない。好ましい一実施形態において、水溶液と直接接触するフレキシブルプラスチック注入容器の最内層は、ポリエチレンおよびシクロオレフィンからなる群から選択されるポリマーで構成される。最内層は、約10ミクロンから約220ミクロン、好ましくは10ミクロンから約50ミクロン、より好ましくは15から30ミクロンの範囲、例えば15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30ミクロンなどの厚さを有する。特定の一実施形態において、最外層は、20ミクロンの厚さを有する。

【0044】

1つまたはそれより多い実施形態において、本発明による多層フレキシブルプラスチック

ク注入容器は、50ミクロンから500ミクロンの範囲、好ましくは100ミクロンから450ミクロンの範囲、より好ましくは200から350ミクロンの範囲、例えば210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345または350ミクロンなどの総厚さを有する。1つまたはそれより多い実施形態において、本発明による多層フレキシブルプラスチック注入容器は、 $100\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満、好ましくは $50\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満、より好ましくは $20\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満、最も好ましくは $1\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満の酸素透過率を有する。脱酸素剤層を有さない、当技術分野で利用可能な多層フレキシブルプラスチック容器は、400から1500 $\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm})$ の範囲の酸素透過率を有する。

10

【0045】

好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートまたはポリエチレンナフタレートから選択されるポリマーの最外層、脱酸素剤を含む中間層およびポリエチレン層またはシクロオレフィン層から選択される最内層を含む少なくとも3層を含む。さらに好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択される脱酸素剤を含む中間脱酸素剤層ならびにポリエチレンおよびシクロオレフィンからなる群から選択されるポリマーから構成される最内層を含む少なくとも3つの層で構成される。

20

【0046】

さらに好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択される脱酸素剤を含む中間脱酸素剤層、ならびにポリエチレンおよびシクロオレフィンからなる群から選択されるポリマーで構成される最内層を含む少なくとも10層で構成され、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器には、ポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

30

【0047】

さらに好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレートの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体で構成された脱酸素剤層、脱酸素剤層のいずれかの側の接着性結合層、最外および脱酸素剤層の間、ならびに脱酸素剤および最内層の間に存在する高密度ポリエチレンポリマーおよび他の内層で構成される最内層を含む13層で構成される。これらの内層は、線状低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、シクロオレフィン、および接着性ポリマーで構成される。多層フレキシブルプラスチック注入容器には、ポリアミドが含まれない。

40

【0048】

別の実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレートで構成された最外層、エチレンビニルアルコール共重合体で構成された中間層、およびポリエチレンポリマーで構成された最内層を含む少なくとも3層を含み、多層フレキシブルプラスチック注入容器はポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

【0049】

さらに好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレートで構成される最外層、エチレンビニルアルコール共重合体で構成される中間層、およびポリエチレンポリマーで構成される最内層を含む13層からなり、多

50

層フレキシブルプラスチック注入容器はポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

【0050】

さらに好ましい実施形態において、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレートで構成された最外層、エチレンビニルアルコール共重合体で構成された中間層、およびシクロオレフィンポリマーで構成された最内層を含む少なくとも3つの層を含み、多層フレキシブルプラスチック注入容器はポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

【0051】

1つまたはそれより多い実施形態において、本発明による多層フレキシブルプラスチック注入容器は、最外層および中間脱酸素剤層の間、ならびに／または中間脱酸素剤層および最内層の間に存在する追加の層をさらに含んでもよい。存在し得る1つまたはそれより多い層は、例えば高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、線状低密度ポリエチレン、シクロオレフィンポリマーおよびシクロオレフィン共重合体のような、上記のようなポリエチレンポリマーおよびシクロオレフィンポリマーからなる群から選択される材料で構成される層を含む。

【0052】

1つまたはそれより多い実施形態において、本発明による多層フレキシブルプラスチック注入容器は、積層層または結合層とも呼ばれる接着性層をさらに含んでもよい。これらの接着性層は、外層、中間層、および内層の相互の適切な結合に影響を与えるために存在し得る。一実施形態において、最外層は、乾燥積層によって脱酸素剤を含む内／中間層に結合される。別の実施形態において、最外層は、接着性樹脂層によって脱酸素剤を含む内／中間層に接着される。好ましい一実施形態において、結合層は、脱酸素剤層の両側に、または最外層および中間層、ならびに／もしくは中間層および最内層の間に存在する。接着性層は、エチレン（メタ）アクリル酸エステルまたは共重合体、修飾EVA、エポキシ樹脂組成物、線状低密度ポリエチレン接着性樹脂、高密度ポリエチレン接着性樹脂、直鎖低密度ポリエチレン接着性樹脂から選択されるがこれらに限定されないポリエチレンベースの樹脂接着剤から選択される接着性材料で構成され得る。別の実施形態において、接着性層は、 α -オレフィンおよび不飽和カルボン酸のモノマーまたは不飽和ジカルボン酸の無水物との共重合体を含む。一実施形態において、接着性層は防湿性を有する。別の実施形態において、接着性層は、好ましくは、接着特性を有する熱可塑性樹脂を含有する。特定の一実施形態において、結合層は、脱酸素剤を含む層を挟む。結合層は、未修飾ポリオレフィンまたは他の適切なポリマーと混ぜた修飾ポリオレフィンで構成され得る。修飾ポリオレフィンは、典型的には、ポリエチレンポリマーまたはポリエチレン共重合体である。修飾ポリエチレンには、超低密度ポリエチレン（ULDPE）、低密度ポリエチレン（LDPE）、線状低密度ポリエチレン（LLDPE）、中密度ポリエチレン（MDPE）、および高密度ポリエチレン（HDPE）であり得る。

【0053】

好ましい一実施形態において、本発明は、多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填された、0.1mg/mlから20.0mg/ml、好ましくは2.0から15.0mg/mlの濃度範囲のペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を含む静脈内注入剤形を提供し、ここで、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリアミドを含まず、オートクレーブ可能であり、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、多層間に挟まれた脱酸素剤層を有し、多層フレキシブルプラスチック注入容器の最外層は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートもしくはポリプロピレンナフタレートなどのポリアルキレンテレフタレートおよびポリアルキレンナフタレートのホモポリマーまたは共重合体からなる群から選択されるポリマーで構成され、最内層はポリエチレンおよびシクロオレフィンポリマーからなる群から選択されるポリマーで構成される。

【0054】

別の実施形態において、本発明は、多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填された、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を、 1.0 mg/ml から 20.0 mg/ml 、好ましくは 2.0 から 15.0 mg/ml の濃度範囲で含む静脈内注入剤形を提供し、ここで、多層フレキシブルプラスチック注入容器が、多層間に挟まれた脱酸素剤層を有し、多層フレキシブルプラスチック注入容器が、ポリアミドを含まず、オートクレーブ可能であり、多層フレキシブルプラスチック注入容器の多層フィルムが $100\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満、好ましくは $50\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満、より好ましくは $1\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満の酸素透過率を有する。多層フィルムは $50\text{ }\mu\text{m}$ から $500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、好ましくは $100\text{ }\mu\text{m}$ から $450\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、より好ましくは 200 から $350\text{ }\mu\text{m}$ の範囲での総厚を有する。多層フレキシブルプラスチック注入容器の最外層は、ポリエチレンテレフタレート（PET）ポリマーで構成され、最内層は、ポリエチレンおよびシクロオレフィンポリマーからなる群から選択されるポリマーで構成される。

10

【0055】

好ましい実施形態において、本発明は、多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填された、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液を、例えば 4.0 、 4.5 、 5.0 、 5.5 、 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、 8.0 、 8.5 、 9.0 、 9.5 、 10.0 、 10.5 、 11.0 、 11.5 、 12.0 、 12.5 または 13.0 mg/ml など、 3.5 mg/ml から 13.0 mg/ml の濃度範囲で含む静脈内注入剤形を提供し、ここで、多層フレキシブルプラスチック注入容器はポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されたポリマーの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択される脱酸素剤で構成される中間層、脱酸素剤層のいずれかの側の接着性結合層、ポリエチレンポリマーまたはシクロオレフィンポリマーで構成される最内層、ならびに必要に応じて最外および脱酸素剤層の間、ならびに脱酸素剤および最内層の間に存在する他の内層を含む少なくとも3層を含む。内層は、線状低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、シクロオレフィンおよび接着性ポリマーで構成され得る。多層フレキシブルプラスチック注入容器は $100\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満の酸素透過率で、 $50\text{ }\mu\text{m}$ から $500\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは 10 から $300\text{ }\mu\text{m}$ の厚さを有し、さらに、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

20

30

【0056】

好ましい実施形態において、本発明は、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液であって、たとえば 2.0 、 2.5 、 3.0 、 3.5 、 4.0 、 4.5 、 5.0 、 5.5 、 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、 8.0 、 8.5 、 9.0 、 9.5 、 10.0 、 10.5 、 11.0 、 11.5 、 12.0 、 12.5 、 13.0 、 13.5 、 14.0 、 14.5 または 15.0 mg/ml のような、 2.0 mg/ml から 15.0 mg/ml の濃度範囲でペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩から本質的になる水溶液、浸透圧剤、pH調整剤および注入用水を含む静脈内注入剤形を提供し、ここで、水溶液は 6.5 から 8.0 の範囲のpHを有し、多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填され、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択される脱酸素剤で構成される中間層、脱酸素剤層のいずれかの側の接着性結合層、ポリエチレンポリマーまたはシクロオレフィンポリマーで構成される最内層、および必要に応じて最外および脱酸素剤層の間、ならびに脱酸素剤および最内層の間に存在する他の内層を含む少なくとも3層を含む。内層は、線状低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、シクロオレフィンおよび接着性ポリマーで構成され得、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器が $100\text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{日} \cdot \text{atm})$ 未満の酸素透過率であり、 50 から $500\text{ }\mu\text{m}$ の厚さがあり、さらに、多層フレ

40

50

キシブルプラスチック注入容器は、ポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

【0057】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明は、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液であって、たとえば2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5または15.0 mg/mlのような、2.0 mg/mlから15.0 mg/mlの濃度範囲でペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩から本質的になる水溶液、浸透圧剤、pH調整剤および注入用水を提供し、ここで、水溶液には、酸化防止剤、アミノ酸、アミン、錯化剤、シクロデキストリン、キレート剤、共溶媒、アルコール、グリセリンおよびプロピレングリコールなどの添加される安定剤が含まれず、ここで、水溶液は7.0から7.5の範囲のpHを有し、多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填され、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテレフタレー

10

トの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体で構成された中間脱酸素剤層、脱酸素剤層のいずれかの側の接着性結合層、ポリエチレンポリマーで構成された最内層、ならびに最外および脱酸素剤層の間、ならびに脱酸素剤および最内層の間に存在する他の内層を含む13層で構成され、ここで、内層は、線状低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、シクロオレフィンおよび接着性ポリマーで構成され、ここで、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、100 cc/(m²・日・atm)未満の酸素透過率および30から300 μmの厚さを有する。さらに、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリアミ

20

ドを含まず、オートクレーブ可能である。

【0058】

いくつかの実施形態において、本発明は、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容されるものを含む2またはそれより多い多層フレキシブルプラスチック注入容器を含むセットを提供し、ここでセットは、1.3から2.4 m²の範囲の体表面積を有する癌患者に提供し、各注入容器は2.0から15.0 mg/mlの濃度範囲でペメトレキセドを含むペメトレキセドの水溶液、浸透圧剤、7.0から8.0の範囲で溶液のpHを調整するためのpH調整剤で充填され、溶液は任意の抗酸化剤、アミノ酸、アミン、錯化剤、シクロデキストリン、キレート剤、またはアルコール、グリセリン、もしくはプロピレングリコールなどの共溶媒を含まない、多層フレキシブルプラスチック注入容器は、ポリエチレンテ

30

レフタレート、ポリプロピレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレートからなる群から選択されるポリマーの最外層、エチレンビニルアルコール共重合体およびエチレン酢酸ビニル共重合体からなる群から選択される脱酸素剤で構成される中間層、脱酸素剤層のいずれかの側の接着性結合層、ポリエチレンポリマーまたはシクロオレフィンポリマーで構成される最内層を含む少なくとも3層を含み、さらに多層フレキシブルプラスチック注入容器にはポリアミドを含まず、オートクレーブ可能である。

【0059】

一局面において、ペメトレキセドの静脈内注入剤形は、非扁平上皮非小細胞肺癌および中皮腫の治療に有用である。好ましくは、剤形は500 mg/m²の用量で静脈内に、好ましくは数分、例えば5から30分の期間にわたる注入物として（単独でまたは他の薬剤との併用療法として）投与される。したがって、本発明による各注入容器は、そのままの無菌容器内の総用量を提供することができ、容器は、患者の体表面積に基づく用量に対応する量のペメトレキセドを含む。いくつかの実施形態において、2つまたは3つの容器が一緒に、所望の総治療用量を提供する。これに基づいて、本発明によれば、以下の実施形態が提供される。

40

【0060】

一実施形態において、それぞれが同じ容量（例えば100 ml）のペメトレキセド水溶液で充填された少なくとも2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器を含む本発明によるセットが提供され、少なくとも2つの容器は2.0 mg/mlから15.0 mg/m

50

1の範囲の異なる濃度のペメトレキセドを含む。例えば、2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器のセットが提供され、1つは濃度5.0mg/mlを有するペメトレキセドの100ml水溶液で充填されており、もう1つは濃度10.0mg/mlを有するペメトレキセドの100ml水溶液で充填されている。

【0061】

別の実施形態において、それぞれが50mlから500mlから選択された同じ容量のペメトレキセドの水溶液で充填された、少なくとも2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器を含む本発明によるセットが提供され、2.0から15.0mg/mlの範囲の同濃度のペメトレキセドを有する。例えば、それぞれが10.0mg/mlの濃度を有するペメトレキセドの100mlの水溶液で充填された2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器のセットの提供がある。

10

【0062】

別の実施形態において、それぞれが2.0から15.0mg/mlの範囲の同濃度を有するペメトレキセドの水溶液で充填されたが、しかし50ml、60ml、70ml、80ml、90ml、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、または200mlから選択された異なる容量を有する少なくとも2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器を含む本発明によるセットの提供がある。たとえば、1つが10.0mg/mlの濃度を有するペメトレキセドの100ml水溶液で充填され、他方で、もう一方が濃度10.0mg/mlを有するペメトレキセドの50ml水溶液で充填された2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器のセットの提供がある。

20

【0063】

好ましい一実施形態において、それぞれが100mlのペメトレキセド水溶液で充填された20の多層フレキシブルプラスチック注入容器を含む本発明によるセットが提供され、容器は以下3.5mg/ml、4.0mg/ml、4.5mg/ml、5.0mg/ml、5.5mg/ml、6.0mg/ml、6.5mg/ml、7.0mg/ml、7.5mg/ml、8.0mg/ml、8.5mg/ml、9.0mg/ml、9.5mg/ml、10.0mg/ml、10.5mg/ml、11.0mg/ml、11.5mg/ml、12.0mg/ml、12.5mg/mlおよび13.0mg/mlのように異なる濃度のペメトレキセドを含む。

30

【0064】

さらに好ましい実施形態において、それぞれが100mlのペメトレキセド水溶液で充填された13の多層フレキシブルプラスチック注入容器を含む本発明によるセットが提供され、容器は以下3.5mg/ml、5.0mg/ml、6.0mg/ml、6.5mg/ml、7.0mg/ml、7.5mg/ml、8.0mg/ml、8.5mg/ml、9.0mg/ml、10.0mg/ml、11.0mg/ml、12.0mg/mlおよび13.0mg/mlのような異なる濃度のペメトレキセドを含む。

【0065】

別の実施形態において、それぞれが同じまたは異なる体積のペメトレキセド水溶液で充填された、少なくとも2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器を含む本発明によるセットが提供され、容器の1つは、約2.0mg/mlから15.0mg/mlの濃度範囲のペメトレキセド水溶液を含み、他の容器は、約0.1から1.9mg/mlの濃度範囲のペメトレキセド水溶液を含む。たとえば、1つが13.0mg/mlの濃度を有する100mlペメトレキセド水溶液で充填され、他方で、もう一方が濃度0.5mg/mlを有する100mlペメトレキセド水溶液で充填された、2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器のセットの提供がある。たとえば、1つが10.0mg/mlの濃度を有する100mlペメトレキセド水溶液で充填され、他方で、もう一方が1.0mg/mlの濃度を有する50mlペメトレキセド水溶液で充填された、2つの多層フレキシブルプラスチック注入容器のセットの提供がある。この実施形態において、0.1から1.0mg/mlの範囲のより低い濃度の溶液を有する容器を、2.0mg/mlから15.0m

40

50

g/mlの濃度を有する一次容器と共に、補給容器として使用することができ、特定の適応症のための抗癌剤の所望の用量を提供する。

【0066】

一局面によれば、本発明によるペメトレキセドの静脈内注入剤形は、以下の治療に有用である。

(i) シスプラチンと組み合わせた非扁平上皮非小細胞肺癌、特に局所進行性または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者の初期治療のため

(ii) カルボプラチンおよびペンブロリズマブと組み合わせた非扁平上皮非小細胞肺癌、特に転移性非扁平上皮、非小細胞肺癌患者の初期治療のため

(iii) 単剤としての非扁平上皮非小細胞肺癌、特に4サイクルの白金ベースの第一選択の化学療法後に疾患が進行していない局所進行または転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌患者の維持療法のため

(iv) 単剤としての非扁平上皮非小細胞肺癌、特に以前の化学療法後の再発性転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の患者の治療のためおよび／または

(v) シスプラチンと組み合わせた中皮腫、特に疾患が切除不能であるか、そうでなければ治癒的手術の候補ではない悪性胸膜中皮腫の患者の初期治療のため。

【0067】

本発明によるペメトレキセドの静脈内注入剤形は、好ましくは5から30分、例えば10分の期間にわたって静脈内注入として500mg/m²の用量で投与される、前述の適応症の治療に有用である。

【0068】

本発明によれば、オートクレーブ後、ペメトレキセドの水溶液で充填された多層フレキシブルプラスチック注入容器は、洗練されたまたは複雑な構成なしに、長期保管中に単純な構成を有する二次包装に包装され得る。最内および最外層の間に脱酸素剤層が挟まれる多層フレキシブルプラスチック注入容器の独自の構成により、脱酸素剤または吸収層などの特別な特徴を持たない単純な構成を有する二次包装の使用を可能にする。つまり、そのような二次包装は、酸素障壁または脱酸素剤などの洗練された特徴を持たない単純なポーチまたはカートンであり得る。二次包装にはその他の点でコストを増加させる可能性のある添加剤が全く含まれていないため、これによりコストが削減される。二次包装は、オーバーラップポーチまたはバッグまたはフィルムまたはカートンまたは他の適切な包装の形態であり得る。二次包装は、例えばアルミニウムポーチまたはフィルムなどのアルミニウム材料で構成することができる。本発明によれば、多層フレキシブルプラスチック注入容器および二次オーバーラップポーチとの間の空間に脱酸素剤の小袋を配置する必要はない。

【0069】

多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填されたペメトレキセドの水溶液は、ナトリウム、二ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、モノエタノールアンモニウム、トリエタノールアンモニウム、トロメタミン、ピリジニウム、置換ピリジニウム塩などとして言及されるようなペメトレキセドの任意の薬学的に許容される塩を含むことができる。ペメトレキセドの任意の適切な薬学的に許容される塩を使用することができるが、好ましくは、薬学的に許容される塩はペメトレキセド二ナトリウム七水和物である。本開示で言及されるペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩の量または濃度は、ペメトレキセド遊離酸形態と同等の量として表される。ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩は、約0.1mg/mlから約20.0mg/mlの範囲の量で水溶液中に存在し得る。いくつかの好ましい実施形態において、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩は、水溶液中に約2.0mg/mlから15.0mg/mlの範囲の量、例えば2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5または

15.0 mg/ml、より好ましくは約3.5 mg/mlから約13.0 mg/mlの範囲の量で存在し得る。いくつかの代替の実施形態において、ペメトレキセドまたはその薬学的に許容される塩は、例えば、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9または1.0 mg/mlなど、約0.1 mg/mlから約1.0 mg/mlの範囲の量で水溶液中に存在し得る。

【0070】

各容器中の水溶液の容量は大容量であり、それにより、容量は、約50 mlから1000 ml、好ましくは約80 mlから500 ml、例えば、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、300、350、400、450、または500 ml 10

【0071】

1つまたはそれより多い実施形態において、本発明の静脈内注入剤形中のペメトレキセドの水溶液中の溶存酸素含有量は、百万分の2 (ppm) 以下、すなわち0から2 ppm、好ましくは0から1.0 ppm、より好ましくは0から0.5 ppm、例えば0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25 20、0.26、0.27、0.28、0.29、0.30、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.40、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48または0.49 ppmである。0から2 ppmの範囲の溶存酸素含有量を達成し維持するには、水溶液を窒素またはアルゴンなどの不活性ガスでパージする。容器に含まれる溶液中の溶存酸素含有量は、Seven GOTM、Seven Duo Go ProTM（登録商標—METTLER TOLEDO）の商品名で販売されているような溶存酸素計を使用するか、またはWinkler—Azide滴定法、隔膜電極（機器分析）を使用する方法などのような当技術分野で公知の他の方法を使用して決定できる。

【0072】

水溶液は、浸透圧剤または等張化剤、pH調整剤、界面活性剤または緩衝液などであるがこれらに限定されない非経口的に許容される賦形剤を含むことができる。一実施形態において、浸透圧剤を使用して、溶液の張度を調整し、溶液を非経口/血漿液に対して等浸透圧にする。使用され得る浸透圧剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、スクロースなどまたはそれらの混合物から選択されるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明によるペメトレキセドの水溶液は、6.0から11.0、好ましくは約6.5から8.0、例えば6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.05、7.10、7.15、7.20、7.25、7.30、7.35、7.40、7.45、7.50、7.55、7.60、7.65、7.70、7.75、7.80、7.85、7.90または7.95などの範囲のpHを有する。溶液のpHは、pH調整剤を使用することにより調整することができ、必要であれば、緩衝液を使用してpHを上記範囲に維持することができる。使用され得るpH調整剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、塩酸、硫酸、酢酸、酢酸ナトリウム、酒石酸など、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい一実施形態において、pH調整剤は、水酸化ナトリウムおよび塩酸である。pHを調整および維持するために使用することができる緩衝液または緩衝剤は、クエン酸塩緩衝液、酒石酸塩緩衝液、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、乳酸塩緩衝液、グリシン緩衝液、などまたはそれらの混合物のような薬学的に許容される緩衝系の非限定的な群から選択され得る。一実施形態において、pHは、本発明の溶液中に存在する成分に 40

10

20

30

40

50

よって自動調整され得る。

【0074】

本発明による水溶液は、抗酸化剤、シクロデキストリンのような錯化剤、キレート剤、およびアミノ酸を含まない。本発明のペメトレキシドの水溶液は、添加された酸化防止剤などの安定剤、アミノ酸、アミン、シクロデキストリンなどの錯化剤、またはグリセリン、プロピレングリコールなどの共溶媒を含まないが、剤形はオートクレーブにかけられていても、堅牢で化学的に安定していることに注意することが重要である。それは物理的および化学的に安定しており、無菌性がそのままである点で、直接投与することもできる。これは腫瘍学の非経口ドラッグデリバリーの分野で大きな利点である。

【0075】

本発明によるペメトレキシドの水溶液は、ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩、浸透圧剤、pH調整剤、および注入用水のような水性ビヒクルから本質的になり、水溶液は6.5から8.0の範囲のpHを有する。本明細書で使用されるような用語「から本質的になる」は、本発明の静脈内注入剤形によるペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩の水溶液が、添加された抗酸化剤などの安定剤、アミノ酸、アミン、シクロデキストリンなどの錯化剤、キレート剤、またはアルコール、グリセリン、プロピレングリコールなどの共溶媒などを含まないことを意味する。

【0076】

本発明によれば、ペメトレキシドの静脈内注入剤形がオートクレーブにかけられた場合、オートクレーブ時のペメトレキシドの水溶液中の総不純物のレベルの増加はペメトレキシドの0.5重量%より大きくなく、溶液はオートクレーブ直後のポリアミド-11環状二量体および／またはポリアミド-11環状三量体の存在を示さない。

【0077】

本発明によれば、ペメトレキシドの静脈内注入剤形がオートクレーブにかけられる時、0.2重量%より大きくない不純物Bまたは0.2重量%より大きくない不純物Cが水溶液中に存在し、溶液は、オートクレーブ直後に、ポリアミド-11環状二量体またはポリアミド-11環状三量体の粒子を含まない。

【0078】

本発明によるペメトレキシドの静脈内注入剤形は、室温で、すなわち25℃/40%RHで少なくとも1年間保管した場合、または40℃/25%相対湿度の加速安定条件で6ヵ月間保管した場合に安定である。不純物Bおよび不純物Cなどの既知の酸化性不純物の含有量、ならびに最高未知不純物の含有量は、前記期間の貯蔵でペメトレキシドの0.24重量%より大きくない、好ましくは、0.2重量%より大きくなく、より好ましくは0.15重量%より大きくない。総不純物の含有量は、室温、すなわち25℃/40%RHで少なくとも1年間の保存時または40℃/25%相対湿度の加速安定条件で6ヵ月間保管した場合にペメトレキシドの2.0重量%より大きくなく、好ましくは1.5重量%より大きくなく、より好ましくはペメトレキシドの1.0重量%より大きくない。40℃/25%相対湿度での6ヵ月の加速保存安定性データは、室温での約2年の保存安定性に対応する。本発明の静脈内注入剤形は、加水分解不純物Aの含有量がペメトレキシドの0.24重量%より大きくなく、酸化性不純物B、CおよびFの含有量はペメトレキシドの0.24重量%より大きくなく、最高未知不純物の含有量はペメトレキシドの0.24重量%より大きくなく、総不純物の含有量はペメトレキシドの2.0重量%より大きくないように、少なくとも1年、例えば1年まで、より好ましくは2年までの長期間にわたって安定である。

【0079】

本発明は、ペメトレキシドの静脈内注入剤形を調製するプロセスをさらに提供し、プロセスは、以下：a) ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩を1.0から20.0mg/mlの濃度で含む水溶液を多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填するステップであって、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器は、容器の最外および最内層の間に挟まれた脱酸素層を有し、そして容器はポリアミドを含まない、ステップ、b

10

20

30

40

50

）ステップ（a）の充填された容器をオートクレーブ処理するステップを含み、それにより、オートクレーブ処理するとペメトレキシドの水溶液は、ペメトレキシドの0.5重量%より大きくない総不純物を有し、ポリアミド11-環状二量体またはポリアミド11-環状三量体を含まない。

【0080】

本発明は、好ましい一実施形態において、ペメトレキシドの安定な静脈内注入剤形を調製するプロセスを提供し、プロセスは以下：a) ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩を2.0から15.0 mg/mlの濃度で含む水溶液を多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填するステップであって、ここで多層は少なくとも3層、最外層、脱酸素剤層および最内層を含む、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器はポリアミドを含まない、ステップ、b) ステップ（a）の充填された容器を、110℃から125℃の範囲の温度で5分から60分の範囲の期間、約2.0から4.0バールGの範囲の滅菌圧力でオートクレーブ処理するステップ、ここでオートクレーブ中に容器が二次包装によって包装またはオーバーラップされない、ステップ、c) オートクレーブ処理された多層フレキシブルプラスチック注入容器を二次包装に包装するステップを含む。

10

【0081】

特定の一実施形態において、本発明は、ペメトレキシドの安定な静脈内注入剤形を調製するプロセスを提供し、プロセスは、以下a) ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩からなる水溶液を2.0から15.0 mg/mlの濃度で調製するステップ、b) 溶液を窒素でパージするステップ、c) (b)の水溶液を多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填するステップであって、多層は、少なくとも3層、最外層、中間脱酸素剤層、および最内層を含み、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器には、ポリアミドを含まない、ステップd) ヘッドスペースを不活性ガスで充填し、容器を密閉するステップ、e) ステップ（d）の充填した容器を、120℃から125℃の範囲の温度で、約10分から25分の範囲の期間、約2.5から3.5バールGの滅菌圧力でオートクレーブするステップであって、ここでオートクレーブ中に容器が二次包装で包装またはオーバーラップされていない、ステップf) ステップ（e）のオートクレーブ処理された容器を目視検査に供するステップであって、検査済みの多層フレキシブルプラスチック注入容器を二次包装に包装するステップを含む。

20

30

【0082】

一局面において、本発明は、以下のステップを含むプロセスによって調製されるペメトレキシドの静脈内注入剤形を提供する

a) ペメトレキシドまたはその薬学的に許容される塩を2.0から15.0 mg/mlの濃度で含む水溶液を多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填するステップであって、多層は少なくとも3層、最外層、脱酸素剤層および最内層を含み、ここで多層フレキシブルプラスチック注入容器はポリアミドを含まない、ステップ

b) ステップ（a）の充填した容器を、110℃から125℃の範囲の温度で、5分から60分の範囲の期間、約2.0から3.5バールGの範囲の滅菌圧力でオートクレーブ処理するステップであって、ここで容器はオートクレーブ中に二次包装で包装またはオーバーラップされない、ステップ

40

c) オートクレーブ処理された多層フレキシブルプラスチック注入容器を二次包装に包装するステップ。

【0083】

実施形態は、特定の特徴／要素を含むものとして本明細書で説明される。本開示はまた、前記特徴／要素からなる、または本質的になる別個の実施形態にも及ぶ。

【0084】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明する。実施例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、単に例示として使用される。

50

【実施例】

【0085】

比較実施例 I

この比較実施例は、溶液を窒素でパージ（p u r g e）し、ヘッドスペース（h e a d s p a c e）を窒素で満たしている場合でも、オートクレーブすると全体の不純物が大幅に増加する、ペメトレキシド溶液に関連する問題を示す。

【表 1】

表1 ペメトレキシドの水溶液の詳細

成分	濃度 (% w/v)
ペメトレキシドと同等のペメトレキシド二ナトリウム七水和物	1.1
塩化ナトリウム	0.9
水酸化ナトリウムおよび塩酸	pHを7.2に調整する適量
注入用水	100mLにする適量

10

【0086】

塩化ナトリウムを注入用水に溶解した。その中に窒素ガスをパージして、1 p p m未満の溶存酸素レベルを得た。次に、ペメトレキシド二ナトリウム七水和物を塩化ナトリウム溶液に加え、ペメトレキシドナトリウムが溶解するまで溶液を攪拌した。水酸化ナトリウム／塩酸を使用して、溶液のp Hを7. 2に調整した。注入用の水で容量を補った。窒素ガスパージを、1 p p m未満の溶存酸素レベルを維持するために継続的に実行した。次に、水溶液を孔径0. 2ミクロンのメンブレンフィルターでろ過した。ろ過した水溶液1 0 0 m Lを、以下の多層フレキシブルプラスチック容器のそれぞれに充填した。

20

(i) ポリシクロヘキサジメチルシクロヘキサジカルボン酸エラストマー、官能化エチレンアルファオレフィン共重合体、エチレンアルファオレフィン共重合体、スチレンーエチレンーブチレンースチレンブロック共重合体、およびエチレンプロピレン共重合体（C P E T－T i e－P E－T i e－E P Cと称される）で構成される外側から内側に層を有する多層ポリオレフィンフィルムで構成された多層フレキシブルプラスチック容器。

30

(i i) スチレンーエチレンーブチレン（S E B）ブロック共重合体を含むポリプロピレン重合体の外層、スチレンーエチレンーブチレンブロック共重合体を含むポリプロピレンベースのポリオレフィン重合体で構成される中間層および内層の両方で構成される多層フレキシブルプラスチック容器。

(i i i) シクロオレフィン重合体の内層、線状低密度ポリエチレン重合体の中間層、および低密度ポリエチレン重合体の外層で構成される多層フレキシブルプラスチック容器。

【0087】

これらの注入容器は、その層のいずれにも脱酸素剤が含まれていない。

【0088】

40

ヘッドスペースを窒素で置換した後に、充填された多層プラスチック注入容器（ i ）、（ i i ）、（ i i i ）を密封した。容器をカバーまたは包装せず、それ自体を1 2 1℃で1 5分間オートクレーブにかけた。化学的安定性を、高速液体クロマトグラフィー法によってオートクレーブの前後に、総不純物%、不純物B、C、F %および最高未知不純物%を測定することにより決定し、その結果を以下の表2に示す。

【表 2】

表2 化学分析の結果

容器タイプ	処理過程	不純物				
		不純物 B %	不純物 C %	不純物 F %	最高未知 不純物 %	総不純物 %
(i)	オート クレープ前	0.029	0.040	0.020	0.029	0.207
	オート クレープ後	0.287	0.381	0.111	0.247	1.177 (0.97 % 増加)
(ii)	オート クレープ前	0.029	0.037	0.018	0.036	0.193
	オート クレープ後	0.295	0.365	0.113	0.223	1.154 (0.96 % 増加)
(iii)	オート クレープ前	0.032	0.043	0.033	0.031	0.214
	オート クレープ後	0.240	0.299	0.105	0.216	1.019 (0.805 % 増加)

【 0 0 8 9 】

これらの各容器では、オートクレープするにあたり不純物のレベルが実質的に増加することが観察され、たとえば、容器（i）において不純物 B %、不純物 C %、および最高未知不純物 % は、オートクレープ処理時に各不純物の量が 0.2 % より多く増加することで初期から 8 倍より多く増加し、不純物 F % は 5 倍より多く増加した。また、比較実施例 I

【 0 0 9 0 】

比較実施例 I I

この比較実施例は、ポリアミドを含み、脱酸素剤層を有さない多層フレキシブルプラスチック注入容器の使用に関連する問題の発見を示した。

【 0 0 9 1 】

ペメトレキシドの水溶液を比較実施例 I のように調製し、最外層がポリアミドで構成され、中間層が変性ポリオレフィンで構成され、最内層がポリエチレンで構成され、いずれの層においても脱酸素剤を有さない多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填した。充填した容器のヘッドスペースを窒素で置き換え、次にこれらの容器を密封した。これらの密封された注入容器を、覆われたり包まれたりせず、そのまま 121℃で15分間オートクレープにかけた。化学的安定性を、オートクレープの前後の総不純物 %、不純物 B、C、F %、および最高未知不純物 % を測定することによって決定した。化学分析の結果を以下の表 3 に示す。

【表 3】

表3 化学分析の結果

容器タイプ	処理過程	化学分析				
		不純物 B %	不純物 C %	不純物 F %	最高未知 不純物 %	総不純物 %
最外層がポリアミドで 構成された脱酸素剤 層のない多層プラス チック容器	オート クレープ前	0.034	0.046	0.023	0.032	0.206
	オート クレープ後	0.255	0.331	0.093	0.231	1.069 (0.863% 増加)

【 0 0 9 2 】

不純物のレベルはオートクレープ処理時に実質的に増加することが観察され、たとえば、不純物 B %、不純物 C %、および、最高未知不純物 % は、オートクレープ処理時に不純

物の含有量が0.2%より多く増加することで初期から7倍より多く増加した。また、比較実施例IIの静脈内注入剤形をオートクレーブにかけたとき、総不純物%に有意な増加があった。

【0093】

比較実施例III

比較実施例IIの水溶液の物理的観察は、ロッド形状のサブビジブル(sub-visible)粒子の存在を示した。これらのサブビジブル粒子を、0.2 μ mポリエーテルスルホンフィルターを使用したろ過によって溶液から分離し、ラマン分光法により特性評価にかけた。これらの粒子のラマンスペクトルを、これらのろ過された粒子をラマンG3

IDの石英プレート上に置くことによって記録した。スペクトルを図3に示す。ポリアミド11環状モノマーおよびポリアミド11環状二量体の参照物質のラマンスペクトルを記録し、図1および図2それぞれに示した。図3に示す粒子のラマンスペクトルの700~1260 cm^{-1} (官能基:C-C)、1410~1460 cm^{-1} (官能基:CH₃&CH₂変角)、および1620~1690 cm^{-1} (官能基:NH変角と混合した>C=O)の位置で観察される顕著なピークは、図1および図2それぞれに示すポリアミド11環状モノマーおよびポリアミド11環状二量体のポリアミド参照物質のラマンスペクトルの同じ位置で観察されるピークと一致し、粒子中のポリアミド11環状モノマーとポリアミド11環状二量体の存在を示した。

【0094】

比較実施例IIのようにろ過時に溶液から分離したロッド形状のサブビジブル粒子を、LC-MS/MS技術を使用する質量分析によってさらに特徴付けた。大気圧化学イオン化(APCI)(正分子イオン化)を備えたトリプル四重極質量分析計AB-Sciex API 3200を分析に使用した。スキャンを100から1350ダルトンの質量範囲m/zで実行した。

【0095】

参照物質-ポリアミド-11環状モノマー、ポリアミド-11環状二量体およびポリアミド-11環状三量体の参照標準物の調製ならびにそれらの質量分析:ポリアミド樹脂はSigma Aldrichから調達し、適切な溶媒に溶解した。ポリアミド樹脂中に存在するポリアミド-11環状モノマー、ポリアミド-11環状二量体およびポリアミド-11環状三量体を、分取HPLCを使用してポリアミド樹脂から分離した。分離したポリアミド-11環状モノマー、ポリアミド-11環状二量体およびポリアミド-11環状三量体をメタノールに溶解し、一緒に混合して複合混合物を形成した。複合混合物を含むこのメタノール溶液をHPLC質量分析計のカラムに注入し、ポリアミド-11環状モノマー、ポリアミド-11環状二量体およびポリアミド-11環状三量体の参照物質の混合物のHPLC-MSクロマトグラムを、対応する質量スペクトルとともに記録した。図4Aに示すように、HPLC-MSクロマトグラムは、保持時間2.438分、2.019分、および1.600分にピークを示した。図4Bに示すように、保持時間2.438分の質量スペクトルは、550.6の分子イオン質量を有するポリアミド-11環状三量体のものであった、図4Cに示すように、保持時間2.019分の質量スペクトルは、367.2の分子イオン質量を有するポリアミド-11環状二量体のものであった、および図4Dに示すように、保持時間1.600分の質量スペクトルは、184.6の分子イオン質量を有するポリアミド-11環状モノマーのものであった。

【0096】

サブビジブル粒子の質量分析-比較実施例IIのようにろ過時に溶液から分離されたロッド形状のサブビジブル粒子をメタノールに溶解し、メタノール溶液をHPLC質量分析計のカラムに注入し、クロマトグラムを記録した。図5AのHPLC-MSクロマトグラムは、保持時間2.438分および2.019分にピークを示した。図5Bに示すように、保持時間2.438分の質量スペクトルは、ポリアミド-11環状三量体の存在を示している550.7の分子イオン質量を示し、図5Cに示すように、保持時間2.019分の質量スペクトルは、ポリアミド-11環状二量体の存在を示す367.2の分子イオン

質量を示した。

【0097】

参照物質と同様にサブビジブル粒子について観察された分子イオン質量 ($M+1$)⁺ を以下の表4に示す。

【表4】

表4 Sigma Aldrichから調達したポリアミド樹脂サンプルからの、サブビジブル粒子の分子イオン質量および溶媒抽出物の分子イオン質量

溶媒抽出物中の物質の化学名	参照物質の観察された質量、 $m/z = (M+1)$	比較実施例IIのサブビジブル粒子の観察された質量 $m/z = (M+1)$
ポリアミド-11環状二量体	367.2	367.2
ポリアミド-11環状三量体	550.6	550.7

10

【0098】

結果は、サブビジブル粒子に対し550.7 ($M+1$)⁺ および367.2 ($M+1$)⁺ の観測された分子イオン質量 ($M+1$)⁺ がポリアミド-11環状二量体およびポリアミド-11環状三量体それぞれの分子イオン質量と一致していることを示し、したがって粒子がポリアミド-11環状二量体およびポリアミド-11環状三量体のものであることが確認された。

【0099】

20

実施例1

この実施例は、本発明による注入剤形を例示している。剤形を、以下のステップに従って調製する。

【0100】

ステップ(a) 比較実施例Iに記載されているペメトレキセドの溶液を調製し、ポリエチレンテレフタレートで構成された最外層、中間の脱酸素剤層（エチレンビニルアルコール共重合体で構成）および高密度ポリエチレンポリマーで構成された最内層を含む多層フレキシブルプラスチック注入容器に充填した。容器にはポリアミド層がなかった。充填された多層フレキシブルプラスチック注入容器のヘッドスペースに不活性ガスを充填し、次に容器を密封した。

30

【0101】

ステップ(b) ステップ(a)の充填された容器を、二次包装で覆ったり、包んだりせずに、オートクレーブ内でそれ自体を121℃で15分間オートクレーブにかけた。

【0102】

総不純物%、既知の不純物B、C、Fの%、および最高未知不純物の%を、オートクレーブの前後に高速液体クロマトグラフィー法で定量した。結果を以下の表5に示す。

【表5】

表5 化学分析の結果

過程	不純物 B %	不純物 C %	不純物 F %	最高未知 不純物 %	総不純物 %
オートクレーブ前	0.031	0.045	0.020	0.031	0.208
オートクレーブ後	0.059	0.086	0.044	0.077	0.401 (0.193%だけのわずかな増加)

40

ND- 未検出 ; RH- 相対湿度

【0103】

表5の結果は、オートクレーブ時に、総不純物の含有量と同様に既知の不純物、たとえば不純物B、不純物Cおよび不純物Fの含有量、最高未知不純物の含有量が、比較実施例IおよびIIの容器で観察された対応するレベルと比較して有意に低かったことを示した

50

。オートクレーブ時の水溶液中の総不純物％は、0.5％より大きくなかった。オートクレーブ時の水溶液中の総不純物％のレベルの増加は、「0.5％より大きくない増加」であった。本発明による実施例1の総不純物のレベルは、オートクレーブ時に実質的に増加せず、(0.193％だけのわずかな増加)一方、比較実施例I {容器(i)、(ii)および(iii)}では、総不純物の含有量は実質的にそれぞれ0.97％、0.96％、および0.805％の増加で増加した。また、比較実施例IIの場合、総不純物の含有量が実質的にオートクレーブ時に、0.863％の増加で増加した。本発明による実施例1では、不純物B、Cまたは最高未知不純物のような他の既知の不純物のレベルの増加はオートクレーブ時でわずかであり、一方比較実施例では、これらの不純物のレベルは実質的に増加した。例えば、本発明による実施例1の不純物Bの含有量は、オートクレーブ時に0.059重量％だけであり、一方すべての比較実施例において、不純物Bの含有量は、オートクレーブ時に0.2重量％を横切った(crossed)。

10

【0104】

これは、第1の容器が脱酸素剤中間層を有する場合、注入剤形をオートクレーブ処理する目的のためにWO2016/129000のような二次包装をする必要がないことを発明者らが発見したことを実証している。

【0105】

ステップ(c) ステップ(b)から得られたオートクレーブ処理された容器を目視検査にかけた。

20

【0106】

ステップ(d) 検査された容器を、アルミのポーチに詰めた。

【0107】

包装された容器の安定性を2つの異なる保管条件、すなわち25℃/40％相対湿度(室温)および40℃/25％相対湿度(加速保管条件)でテストした。不純物の分析結果を表6に示す。

【表6】

表6 化学分析の結果

過程	不純物 B%	不純物 C%	不純物 F%	最高未知 不純物%	総不純物%
初期(オートクレーブ前) 二次包装なし	0.031	0.045	0.020	0.031	0.208
初期(オートクレーブ後) 二次包装なし	0.059	0.086	0.044	0.077	0.401
25℃/40%RHで 6か月保管時 二次包装あり	0.073	0.079	0.039	0.085	0.447
25℃/40%RHで 12か月保管時 二次包装あり	0.069	0.078	0.044	0.07	0.403
40℃/25%RHで 3か月保管時 二次包装あり	0.067	0.074	0.038	0.067	0.403
40℃/25%RHで 6か月保管時 二次包装あり	0.077	0.082	0.043	0.093	0.488

30

ND- 未検出 ; RH- 相対湿度

【0108】

40℃/25％相対湿度の加速保管条件で6か月間保管時および室温ですなわち25℃/40％RHで12か月保管時に、不純物B、不純物Cまたは不純物Fなどの既知の酸性不純物の含有量がペメトレキセドの0.1重量％より大きくなく、最高未知不純物の含

50

有量は、ペメトレキセドの 0.1 重量%より大きくなく、および総不純物の含有量は、ペメトレキセドの 1.0 重量%より大きくなかった。

【0109】

水溶液の検査を行って、任意の目に見えるまたはサブビジブル粒子の存在を調べた。目に見える粒子は観察されなかった。サブビジブル粒子は指定された制限内であった。サブビジブル粒子を、0.2 μm メンブレンフィルターを使用したろ過によって水溶液から分離した。ろ過された粒子をそれらの化学的性質について分析した。実施例 1 による静脈内注入剤形では、オートクレーブまたは保管のいずれにおいても、ポリアミド-11 環状モノマー、ポリアミド-11 環状二量体およびポリアミド-11 環状三量体の粒子は見られなかった。

10

【図 1】

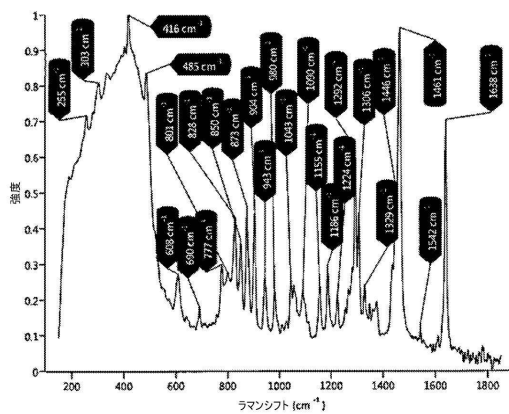


Figure 1

【図 2】

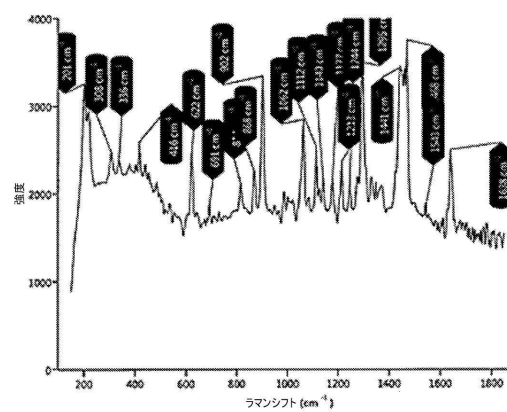


Figure 2

【図 4 C】

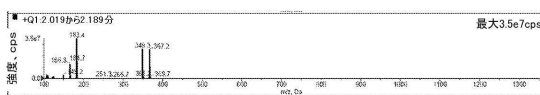


Figure 4C

【図 4 D】

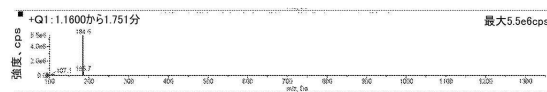


Figure 4D

【図 5 A】

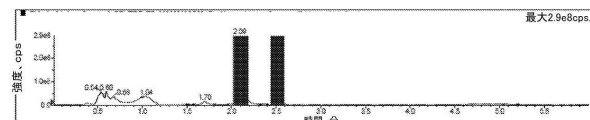


Figure 5A

【図 4 A】

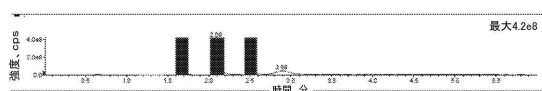


Figure 4A

【図 4 B】

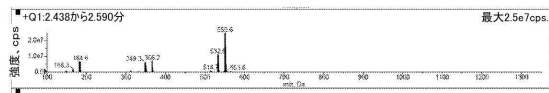


Figure 4B

【図 5 B】

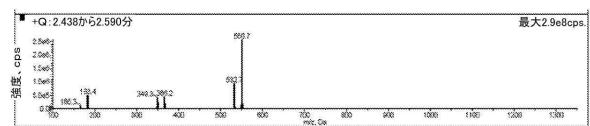


Figure 5B

【図 5 C】

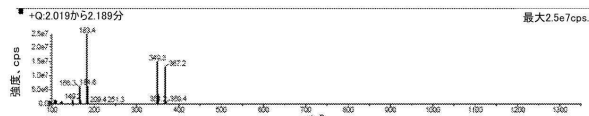


Figure 5C

フロントページの続き

- (74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
- (74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 クマール, サマース
インド国 390020 グジャラート, バローダ, タンダルジャ ロード, ニア プラサ
ム エンクレープ, ニマ コンパウンド, サン ファーマシューティカル インダストリーズ
リミテッド
- (72)発明者 ヴァル, カルシャンバイ ラマジ
インド国 390020 グジャラート, バローダ, タンダルジャ ロード, ニア プラサ
ム エンクレープ, ニマ コンパウンド, サン ファーマシューティカル インダストリーズ
リミテッド
- (72)発明者 パテル, ニシット
インド国 390020 グジャラート, バローダ, タンダルジャ ロード, ニア プラサ
ム エンクレープ, ニマ コンパウンド, サン ファーマシューティカル インダストリーズ
リミテッド
- (72)発明者 カネ, パラシャント
インド国 390020 グジャラート, バローダ, タンダルジャ ロード, ニア プラサ
ム エンクレープ, ニマ コンパウンド, サン ファーマシューティカル インダストリーズ
リミテッド
- (72)発明者 ボウミック, スバス パララム
インド国 390020 グジャラート, バローダ, タンダルジャ ロード, ニア プラサ
ム エンクレープ, ニマ コンパウンド, サン ファーマシューティカル インダストリーズ
リミテッド

審査官 参鍋 祐子

- (56)参考文献 特開2001-55216 (JP, A)
特開2001-46474 (JP, A)
特開2005-677 (JP, A)
特開2008-132319 (JP, A)
特開昭61-235126 (JP, A)
特開2017-14153 (JP, A)
国際公開第2016/129000 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/519
A61J 1/10
A61K 9/00CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/B
IOSIS (STN)