



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0067150
(43) 공개일자 2020년06월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61J 1/10 (2006.01) A61J 1/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
B32B 27/08 (2006.01) B32B 27/18 (2006.01)
B32B 27/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61J 1/10 (2013.01)
A61J 1/1462 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7010568
(22) 출원일자(국제) 2018년10월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IN2018/050644
(87) 국제공개번호 WO 2019/073482
국제공개일자 2019년04월18일
(30) 우선권주장
201721035954 2017년10월10일 인도(IN)
- (71) 출원인
썬 파마슈티컬 인터스트리스 리미티드
인디아 400063 마하라슈트라 뭄바이 고레고안(이)
웨스턴 익스프레스 하이웨이 201 비/1 썬 하우스
- (72) 발명자
쿠마르, 사마르스
인도, 바로다 390020, 구자라트, 탄달자 로드, 널
프라담 엔클레이브, 니마 컴파운드, 썬 파마슈티
칼 인터스트리스 리미티드
바루, 카르산바이 라마지
인도, 바로다 390020, 구자라트, 탄달자 로드, 널
프라담 엔클레이브, 니마 컴파운드, 썬 파마슈티
칼 인터스트리스 리미티드
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인(유)화우

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 폐메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태

(57) 요약

본 발명은 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 존재하는 1.0 mg/ml 내지 20.0 mg/ml 범위의 농도의 폐메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 가지며, 상기 용기가 폴리아미드가 없고, 폐메트렉시드 수용액으로 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 오토클레이빙 가능한, 정맥내 주입 투여형태에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
B32B 27/08 (2013.01)
B32B 27/18 (2013.01)
B32B 27/32 (2013.01)
B32B 27/325 (2013.01)
B32B 27/36 (2013.01)

(72) 발명자

파텔, 니쉬트

인도, 바로다 390020, 구자라트, 탄달자 로드, 닐
프라탐 엔클레이브, 니마 컴파운드, 썸 파마슈티칼
인더스트리스 리미티드

카네, 프라산트

인도, 바로다 390020, 구자라트, 탄달자 로드, 닐
프라탐 엔클레이브, 니마 컴파운드, 썸 파마슈티칼
인더스트리스 리미티드

보우믹, 수바스 발라람

인도, 바로다 390020, 구자라트, 탄달자 로드, 닐
프라탐 엔클레이브, 니마 컴파운드, 썸 파마슈티칼
인더스트리스 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 존재하는 1.0 mg/ml 내지 20.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드(pemetrexed) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제(oxygen scavenger) 층을 가지며, 상기 용기가 폴리아미드가 없고, 페메트렉시드의 수용액으로 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 오토클레이빙 가능한, 정맥내 주입 투여형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 산소 제거제 층이 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성되는, 정맥내 주입 투여형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 최외층이 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성되는, 정맥내 주입 투여형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 최내층이 페메트렉시드 수용액과 직접 접촉하고 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성되는, 정맥내 주입 투여형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 0.20중량% 이하의 불순물 B 또는 0.20중량% 이하의 불순물 C가 수용액 중에 존재하고, 오토클레이빙 직후 수용액에는 폴리아미드 11-사이클릭 이량체 또는 폴리아미드 11-사이클릭 삼량체의 입자가 없는, 정맥내 주입 투여형태.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 페메트렉시드(pemetrexed)의 정맥내 주입 투여형태 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 페메트렉시드는 악성 흉막 증피종 및 비소세포 폐암의 치료에 사용된다. 페메트렉시드는 산화, 가수분해, 이량체화와 같은 상이한 메커니즘 및 알려지지 않고 아직 밝혀지지 않은 기타 메커니즘을 통해 분해되는 것으로 알려져 있다[참조: Jansen PJ et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 105, Issue 11, November 2016, Pages, 3256-3268]. 불안정성을 고려하여, 최초의 상용 제품인 ALIMTA[®]는 정맥내 주입용 멸균 동결건조 분말로서 공급되었고 엘리 릴리(Eli Lilly)에 의해 단일-용량 바이알로 사용가능하게 제조되어 미국에서 판매되고 있다. ALIMTA[®]는 병원 환경에서 재구성을 필요로 하므로 즉시주입 가능한(ready to infuse) 정맥내 주입 투여형태가 아니다.

[0003] 엘리 릴리에게 양도된 미국 특허 제6,686,365호('365 특허)는 동결건조 기술을 피하는 것이 바람직하다는 것을 주지하였으며 페메트렉시드; 모노티오글리세롤, L-시스테인 및 티오글리콜산으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 항산화제; 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 예비농축물을 개시하였다. 예비농축물은 병원 환경에서 희석을 필요로 하므로 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태가 아니다.

[0004] 밀란(Mylan)에 양도된 WO 2013/179,310('310 특허 출원)은 사이클로덱스트린 유도체와 같은 적어도 하나의 안정성 향상 보조제를 포함하는 페메트렉시드 이나트륨의 농축된 수성 비경구 조성물을 설명하고 있다. 농축된 수성 비경구 조성물은 투여 전에 희석을 필요로 하므로 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태가 아니다.

- [0005] 이글 파마슈티컬즈(Eagle Pharmaceuticals)에 양도된 US 2013/0231,357('357 특허 출원)은 투여 전에 희석될 페메트렉시드 함유 액체 약학적 조성물로서, 리포산, 디하이드로리포산, 메티오닌 및 이들의 혼합물로부터 선택된 항산화제; 락토 비온산, 나트륨 시트레이트, 삼염기 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 킬레이트제를 포함하는 약학적 조성물을 개시하고 있다. 그러나, 대용량의 즉시주입 가능한 용액은 개시되어 있지 않다.
- [0006] 프레제니우스 카비 온콜로지 리미티드(Fresenius Kabi Oncology Ltd.)에 양도된 WO 2013/179,248('248 특허 출원)은 액상의 즉시사용 가능한 용액 제형인 페메트렉시드의 약학적 조성물 또는 안정화제로서 약학적으로 허용되는 유기 아민, 불활성 기체를 포함하고 항산화제, 킬레이트제, 아미노산, 보존제 등을 가질 수 있는 비경구 투여용의 동결건조된 약학적 조성물에 관한 것이다. '248 특허 출원에 개시된 액상의 즉시사용 가능한 용액 제형은 투여 전에 희석을 필요로 하므로 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태를 개시하고 있지 않다.
- [0007] 하이난 텐위안강제 파마슈티컬 테크놀로지사(Hainan Tianyuankangze Pharmaceutical Technology Co. Ltd.)에 양도된 중국 특허 제101081301호는 L-아르기닌, L-글루타미온, L-메티오닌 및 L-트립토판과 같은 항산화제를 사용하여 안정화된 페메트렉시드의 즉시 희석가능한 제형을 다시 개시하고 있다. 그것은 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태가 아니다.
- [0008] 프레제니우스 카비 온콜로지 리미티드에 양도된 WO 2013/144,814('814 특허 출원)는 항산화제와 같은 부형제, 킬레이트제, 사이클로텍스트린과 같은 착화제 및 아미노산의 사용을 피하는, 투여 전에 희석될 페메트렉시드의 농축액을 설명하고 있다. 상기 출원에 개시된 페메트렉시드 농축액은 불활성 기체를 사용하여 약물 용액 및 바이알 헤드스페이스의 산소 함량을 엄격하게 제어함으로써 안정화되었다. 그러나, 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태는 개시되어 있지 않다.
- [0009] 건일제약(Kuhnle Pharm)에 양도된 WO2012/121,523('523 출원)은 항산화제 비함유 주사액 형태의 약학적 제형을 제조하는 방법으로서, (a) 페메트렉시드 또는 이의 염을 포함하는 주사액 중의 용존 산소 농도를 수성 비히클 또는 용액의 퍼징과 같은 다양한 탈기 방법에 의해 제어하는 단계 및 (b) 주사용 용기를 글로브 박스에서 단계 (a)로부터 수득된 용액으로 충전하는 단계를 포함하는 방법을 설명하고 있다. '523 출원은 충전 작업 동안 산소를 제어하기 위한 글로브 백과 같은 종래의 폐쇄 시스템에 대해 논의하고 있다. 그러나, 충전 동안 글로브 박스와 같은 폐쇄 시스템을 사용하는 이러한 공정은 수동 취급 작업을 수반하며 제약 공장에서 GMP 환경 하의 비경구 제품의 대규모 상업적 제조에는 적합하지 않다. '523 출원은 사용하기 전에 희석될 바이알 내의 페메트렉시드의 농축액을 개시하므로 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태는 아니다.
- [0010] 페메트렉시드의 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태가 필요하다. 특히, 오토클레이빙 가능한 (autoclavable) 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태가 필요하다. 출원인 자신의 특허 공보 WO2016/129000(이하 '9000 출원이라 칭함)은 사실상 페메트렉시드의 즉시주입 가능한 주입 투여형태를 최초로 개시한 것이다. '9000 출원은
- [0011] a. 비경구 수성 비히클에 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오스모젠트(osmogent)를 용해시키는 단계,
- [0012] b. 단계(a)의 용액을 가요성 주입 용기 내에 충전하는 단계,
- [0013] c. 충전된 가요성 주입 용기를 밀봉하는 단계,
- [0014] d. 가요성 주입 용기를 2차 포장재/용기에 의해 둘러싸고 상기 2차 포장재/용기를 밀봉하는 단계;
- [0015] e. 단계(d)의 용기를 습열 멸균 처리하는 단계
- [0016] 를 포함하고,
- [0017] 상기 각 단계에서, 저산소 조건이 용액 및/또는 가요성 주입 용기의 헤드스페이스 및 가요성 1차 주입 용기와 2차 포장재/용기 사이의 공간에서 유지되는, 정맥내 주입 투여형태의 제조 방법을 개시하고 있다. 상기 공보는 50 ml 내지 1000 ml의 대용량의 페메트렉시드 수용액을 갖는 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태를 개시하였다. 상기 방법의 한가지 단점은 주입 투여형태의 제1 용기 내의 수용액을 단계 e 후에 육안으로 검사할 필요가 있다는 것이었다. 제1 용기의 내용물을 육안으로 검사하기 위해, 2차 포장재/용기로부터 제1 용기를 제거해야 할 필요가 있다. 또한, 육안 검사 후, 제1 용기를 다시 2차 포장재/용기 내에 배치하고 2개의 용기 사이의 공간에서 불활성 분위기를 회복시킬 필요가 있다. 이러한 요구사항으로 인해 공정이 복잡해진다. 실온에서 저장될 때 연장된 안정성을 갖고 오토클레이빙될 수 있는 페메트렉시드의 대용량의 즉시주입 가능한 정맥내 주입 투여형태

를 제공할 필요가 남아 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0018] 본 발명의 목적은 안정하고 오토클레이브 가능한 정맥내 주입 투여형태를 간단한 공정으로 제조하는 것이다. 특히, '9000 출원의 공정과 관련된 단점을 피하는 것, 즉 제1 용기를 2차 포장재로 둘러쌀 필요가 없고 제1의 1차 용기와 2차 포장재 사이의 공간에 산소 제거제(oxygen scavenger)를 배치하거나 불활성 기체를 충전할 필요 없이 제1 용기를 오토클레이빙하는 것이 목적이었다.
- [0019] 본 발명의 목적은 또한, 오토클레이빙에 의한 최종 멸균이 비경구 투여형태에 대해 가장 높은 멸균성을 보장하기 때문에 오토클레이빙 가능하고(즉, 가혹한 오토클레이빙 조건을 견딜 수 있고) 여전히 연장된 안정성을 갖는 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태를 제조하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 다른 목적은 최소량의 부형제를 사용하는 대용량의 페메트렉시드 수용액을 갖는 정맥내 주입 투여형태를 제공하는 것이다. 본 발명의 목적은 대용량의 페메트렉시드 수용액에서 항산화제, 사이클로덱스트린과 같은 착화제, 킬레이트제 및 아미노산의 사용을 피하는 것이다.
- [0021] 본 발명 이전에, 발명자들은 폴리아미드가 없는 가요성 플라스틱 주입 용기가 페메트렉시드에 대한 정맥내 주입 투여형태를 위해 사용될 때 최종 멸균을 위해 오토클레이빙되면 미지의 성질의 입자가 생성되는 것으로 밝혀졌다는 문제에 직면하였다. 이들 입자의 화학적 성질은 오토클레이빙 동안 생성된 수용액으로부터 입자를 분리함으로써 조사하였다. 이어서, 여과된 입자를 라만 분광분석법 및 질량 분광분석법(LC-MS/MS)과 같은 구조적 특성 규명 기술에 적용하였다. 이들 입자는 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및/또는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체(이하 "폴리아미드 입자"라고 칭함)인 것으로 밝혀졌다. 이들 입자는 폴리아미드로 구성된 플라스틱 용기의 층 중 하나로부터 유래된 것으로 믿어진다. 어떠한 이론에도 구속되지 않고, 본 발명자들은, 오토클레이빙시 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및/또는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체가 폴리아미드 층으로부터 페메트렉시드의 수용액으로 이동했을 수 있다고 믿었다. 이러한 폴리아미드 입자는 독성학적 및/또는 규제적 의미를 가질 수 있고 건강에 유해하다.

과제의 해결 수단

- [0022] 본 발명은 상기 문제를 해결하였다. 본 발명은 환자에게 정맥내로 직접 투여 될 수 있고 제1 용기를 2차 포장재로 둘러쌀 필요 없이 제1 용기를 오토클레이빙할 수 있는 다층 가요성 플라스틱 용기 내의 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태를 제공하였다. 이러한 다층 가요성 플라스틱 용기 내의 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태에 도달하고자 시도하면서, 본 발명자들은 다층 가요성 플라스틱 용기에는 반드시 폴리아미드가 없어야 했고 다층 주입 용기가 층들 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 가져할 필요가 있다는 것을 발견하였다. 그러나, 이러한 산소 제거제 층은 페메트렉시드 수용액과 직접 접촉되게 배치되지 않는다. 즉, 산소 제거제 층은 항상 최내층으로부터 멀리 떨어진 중간층에 배치된다. 본 발명자들은 또한 중합체 층들 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 갖고 용기에 폴리아미드가 없는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 페메트렉시드 수용액으로 충전될 때 121℃에서 15분 동안 오토클레이빙으로 인해 발생하는 어떠한 화학적 또는 물리적 불안정성도 없이 오토클레이빙을 견딜 수 있다는 것을 발견하였다. 페메트렉시드의 화학적 분해는 비교적 적었으며, 가수분해 성질과 산화성질 둘 다의 불순물이 제어되었다. 추가로, 오토클레이빙시 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및/또는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 입자가 형성되지 않았다. 오토클레이빙 직후뿐만 아니라 장기간 저장시에도, 다른 입자는 있더라도 허용가능한 한계 내에 있었다. 오토클레이빙 단계 전에 2차 포장재가 요구되지 않았으므로, 제1 용기에 대한 직접적인 육안 검사가 실시될 수 있고 이어서 검사된 용기를 2차 포장재로 포장할 수 있다. 본 공정에 의해 제조된 정맥내 주입 투여형태는, 저장 안정성 시험될 때, 장기간 저장시 총 불순물이 2.0% 이하였다는 점에서 유리하였다.
- [0023] **발명의 요지**
- [0024] 본 발명은 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 존재하는 1.0 mg/ml 내지 20.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 가지며, 상기 용기가 폴리아미드가 없고, 페메트렉시드 수용액으로 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 오토클레이빙 가능한, 정맥내

주입 투여형태를 제공한다.

[0025] 본 발명은 다음과 같이 요약될 수 있다:

[0026] i). 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 존재하는 1.0 mg/ml 내지 20.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 가지며, 상기 용기가 폴리아미드가 없고, 페메트렉시드 수용액으로 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 오토클레이빙 가능한, 정맥내 주입 투여형태.

[0027] ii). 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 존재하는 1.0 mg/ml 내지 20.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 가지며, 상기 용기가 폴리아미드가 없고, 페메트렉시드 수용액으로 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 오토클레이빙 가능하고, 상기 정맥내 주입 투여형태의 산소 제거제 층이 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 균으로부터 선택된 중합체로 구성되는, 정맥내 주입 투여형태.

[0028] iii) 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 존재하는 1.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 가지며, 상기 용기가 폴리아미드가 없고, 산소 제거제 층이 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 균으로부터 선택된 중합체로 구성되고, 상기 정맥내 주입 투여형태의 최외층이 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 균으로부터 선택된 중합체로 구성되고/되거나 상기 정맥내 주입 투여형태의 최내층이 페메트렉시드 수용액과 직접 접촉하고 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀으로 이루어진 균으로부터 선택된 중합체로 구성되고, 페메트렉시드의 수용액이 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 오토클레이빙 가능한, 정맥내 주입 투여형태.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 폴리아미드-11 사이클릭 단량체의 기준 물질의 라만 스펙트럼을 제공한다.

도 2는 폴리아미드-11 사이클릭 이량체의 기준 물질의 라만 스펙트럼을 제공한다.

도 3은 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 외부 폴리아미드 층으로 구성되었고 산소 제거제가 사용되지 않은 비교 실시예 II에 따라 제조된 페메트렉시드 수용액의 정맥내 주입 투여형태의 오토클레이빙 후 형성된 입자의 라만 스펙트럼을 제공한다.

도 4a는 폴리아미드-11 사이클릭 단량체, 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 혼합물을 함유하는 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)의 폴리아미드 수지 샘플의 용매 추출물이 주입될 때 얻어진 HPLC-MS 크로마토그램을 제공한다. 1.600분, 2.019분 및 2.438분의 체류 시간에서 3개의 피크가 관찰되었다.

도 4b는 2.438분의 체류 시간을 갖는 피크의 질량 스펙트럼을 제공한다(도 4a 참조). 이의 질량 이온은 550.6이며, 이는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체에 상응한다.

도 4c는 2.019분의 체류 시간을 갖는 피크의 질량 스펙트럼을 제공한다(도 4a 참조). 이의 질량 이온은 367.2이며, 이는 폴리아미드-11 사이클릭 이량체에 상응하는 것으로 밝혀졌다.

도 4d는 1.600분의 체류 시간을 갖는 피크의 질량 스펙트럼을 제공한다(도 4a). 이의 질량 이온은 184.6이며, 이는 폴리아미드-11 사이클릭 단량체에 상응하는 것으로 밝혀졌다.

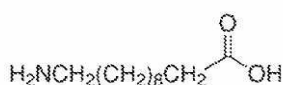
도 5a는 비교 실시예 III에 따른 육안 시인 불가능한(sub-visible) 입자의 용매 추출물이 주입될 때 얻어진 HPLC-MS 크로마토그램을 제공한다. 2.438분 및 2.019분의 체류 시간에서 2개의 피크가 관찰되었다.

도 5b는 2.438분의 체류 시간에서의 피크의 질량 스펙트럼을 제공한다(도 5a 참조). 이의 질량 이온은 550.7이며, 이는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체에 상응한다.

도 5c는 2.019분의 체류 시간에서의 피크의 질량 스펙트럼을 제공한다(도 5a 참조). 질량 이온은 367.2이며, 이는 폴리아미드-11 사이클릭 이량체에 상응한다.

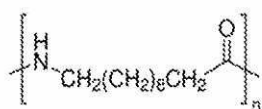
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "오토클레이빙 가능한"은 본 발명에 따른 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 페메트렉시드 수용액의 화학적 및 물리적 안정성에 영향을 미치지 않으면서 오토클레이빙을 견딜 수 있음을 의미한다. 용어 화학적 안정성이란, 본 발명에 따른 오토클레이빙된 정맥내 주입 투여형태가 실온에서 적어도 1년 동안 저장될 때 불순물 A, 불순물 B 및 불순물 C의 수준이 각각 0.24중량% 이하이고 총 불순물의 수준이 페메트렉시드의 2.0중량% 이하임을 의미한다. 용어 '물리적 안정성'이란, 본 발명에 따른 정맥내 주입 투여형태에 함유된 페메트렉시드 수용액이 오토클레이빙되고 실온에서 적어도 1년 동안 저장될 때, 수용액에 폴리아미드-11 사이클릭 단량체 및/또는 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및/또는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 입자가 없는 것으로 확인된다는 것을 의미한다. 다른 입자는, 존재할 경우, 미국 약전 위원회(United States Pharmacopoeia Convention), 개정 공보(Revision Bulletin) 2011과 같은 규제 기관에 의해 비경구 제품에 대해 지정된 미립자 물질 계수의 한계 내에 있는 것으로 밝혀졌다. 미국 약전 위원회는 용기 내의 제제의 용량에 기초하여 미립자 물질 계수의 한계를 지정하고 있다. 공칭 용량이 100 ml 이하인 용기의 경우, 크기가 10 μ m 이상인 입자의 계수는 제품의 저장 수명 동안 용기당 6000개를 초과하지 않아야 하며, 크기가 25 μ m 이상인 입자의 계수는 제품의 저장 수명 동안 용기당 600개를 초과하지 않아야 한다. 또한, 공칭 용량이 100 ml를 초과하는 용기의 경우, 크기가 10 μ m 이상인 입자의 계수는 제품의 저장 수명 동안 용액의 밀리리터당 25개 입자를 초과하지 않아야 하고 크기가 25 μ m 이상인 입자의 계수는 제품의 저장 수명 동안 용기의 밀리리터당 3개 입자를 초과하지 않아야 한다. 미립자 물질의 계수는 미세 미립자 계수 또는 광 차단 미립자 계수와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 '폴리아미드가 없는'은 용기가 이의 층 중 어느 것에도 폴리아미드 재료(일반적으로 나일론(Nylon)으로도 지칭됨)를 포함하지 않음을 의미한다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 '산소 제거제'는 산소 흡수 또는 산소 제거 특성을 지니는 임의의 물질을 의미한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 '대용량'은 용기 내의 수용액의 용량이 50 ml 내지 1000 ml의 범위, 예를 들어 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 ml임을 의미한다.
- [0034] 용어 '다층 가요성 플라스틱 주입 용기'는 임의의 수단에 의해 함께 접착, 성형 또는 밀봉되고 플라스틱 또는 중합체 재료로 구성된 적어도 하나의 층을 갖는 가요성 필름의 다수의 층을 갖는 용기를 의미한다. 용어 다층은 3개 이상의 층을 의미한다. 용어 '주입 용기'는 이로부터의 대용량의 수용액이 추가의 희석 없이 환자에게 정맥내로 직접 주입될 수 있는 용기를 의미한다.
- [0035] 용어 '최내층'은 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액과 직접 접촉하는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 층을 지칭한다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 '즉시주입 가능한'은 약물 용액의 정맥내 투여 전에 조작, 희석, 재구성, 분배, 멸균, 이동, 취급 또는 배합하는 임의의 중간 단계를 수반하지 않고 주입 용기로부터 환자에게 정맥내로 직접 투여될 수 있는 정맥내 주입 투여형태를 지칭한다.
- [0037] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 '멸균'은 수용액이 멸균 상태가 되도록 하고 이 용액이 저장 수명까지 미국 약전(USP)과 같은 표준 약전의 멸균 요건을 준수함을 의미한다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 폴리아미드 11 중합체는 11개의 탄소 원자를 갖는 아미노산인 11-아미노운데칸산의 중합에 의해 형성된 중합체를 지칭한다.
- [0039] 11-아미노운데칸산 및 폴리아미드 11 중합체는 각각 화학식 I 및 화학식 II로 나타내진다.
- [0040] [화학식 I]



[0041]

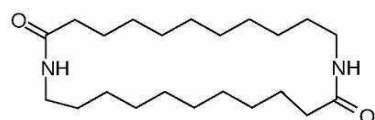
[0042] [화학식 II]



[0043]

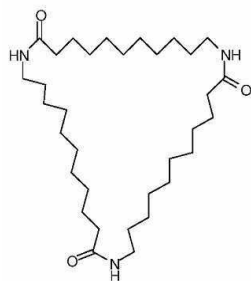
[0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 폴리아미드 11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드 11 사이클릭 삼량체는 각각 하기 화학식 III 및 화학식 IV로 나타내지는 11-아미노운데칸산의 사이클릭 이량체 및 사이클릭 삼량체이다. 폴리아미드 11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드 11 사이클릭 삼량체의 추가의 구조적 세부사항은 각각 저널 참고문헌 (1) Biopolymers, 2000 Oct 15; 54(5): 365-73 및 (2) Macromolecules, 2001, 34: 837-843에 설명되어 있다.

[0045] [화학식 III]



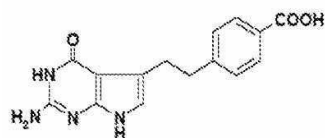
[0046]

[0047] [화학식 IV]



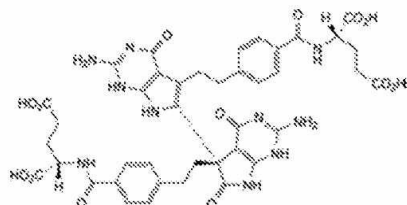
[0048]

[0049] 본원에서 사용되는 불순물 A는 페메트렉시드의 가수분해성 분해 불순물이며 화학적으로 4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-D]피리미딘-5-일)에틸]벤조산으로서 명명된다. 불순물 A의 화학 구조는 다음과 같다:



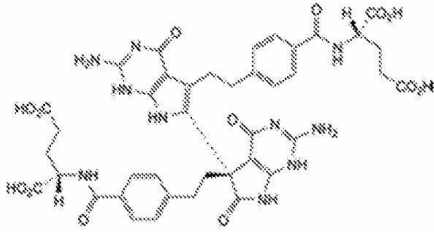
[0050]

[0051] 본원에서 사용되는 불순물 B는 페메트렉시드의 산화성 불순물이며 화학적으로 (2S,2'S)-2,2'-[[[(5R)-2,2'-디아미노-4,4',6-트리옥소-1,4,4',6,7,7'-헥사하이드로-1'H,5H-5,6'-바이피롤로[2,3-d]피리미딘-5,5'-디일]비스(에틸렌 벤젠-4,1-디일카르보닐이미노)]디펜탄이산으로서 명명된다. 불순물 B의 화학 구조는 다음과 같다:



[0052]

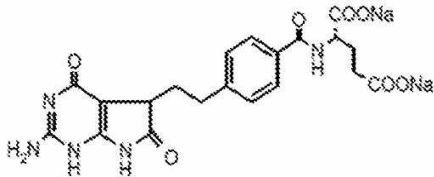
[0053] 본원에서 사용되는 불순물 C는 페메트렉시드의 산화성 불순물이며 화학적으로 (2S,2'S)-2,2'-[[[(5S)-2,2'-디아미노-4,4',6-트리옥소-1,4,4',6,7,7'-헥사하이드로-1'H,5H-5,6'-바이피롤로[2,3-d]피리미딘-5,5'-디일]비스(에틸렌벤젠-4,1-디일카르보닐이미노)]디펜탄이산으로서 명명된다. 불순물 C의 화학 구조는 다음과 같다:



[0054]

[0055]

본원에서 사용되는 불순물 F는 페메트렉시드의 산화성 불순물이며 화학적으로 4-{2-[(RS)-2-아미노-4,6-디옥소-4, 5, 6, 7-테트라하이드로-3H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일]에틸}벤조일)-L-글루탐산 이나트륨으로서 명명된다. 이것은 일반적으로 케토-페메트렉시드로서 알려져 있으며 다음과 같은 화학 구조를 갖는다:



[0056]

[0057]

수용액에 존재하는 페메트렉시드의 기지의 불순물, 미지의 불순물 및 총 불순물의 수준은 임의의 적합한 수단에 의해 분석될 수 있다. 바람직하게는, 이는 고성능 액체 크로마토그래피 방법에 의해 분석될 수 있다. 그러나, 임의의 다른 적합한 크로마토그래피 기술이 사용될 수 있다.

[0058]

본원에서 사용되는 용어 '총 불순물'은 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 모든 기지의 불순물과 미지의 불순물의 합을 의미한다. 총 불순물은 중량%, 즉 본 발명의 정맥내 주입 투여형태에 존재하는 표지된 페메트렉시드 함량의 %로서 표현된다.

[0059]

구체적 실시형태에서, 본 발명의 정맥내 주입 투여형태는 2개 초과 15개 이하의 층, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 이상의 층을 갖는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전된 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하고, 여기서 적어도 하나의 산소 제거제 층이 상기 층들 사이에 샌드위치된다.

[0060]

바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 다층 가요성 플라스틱 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 포함하는 적어도 3개의 층으로 구성되며, 여기서 상기 용기는 폴리이미드가 없고, 페메트렉시드의 수용액으로 충전된 용기는 오토클레이빙 가능하다. 일부 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 최외층과 산소 제거제 층 사이 및 산소 제거제 층과 최내층 사이에 존재하는 다른 중간층을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 양쪽 측면에서 산소 제거제를 갖는 층을 샌드위치하고 산소 제거제 층이 양쪽 측면에서 다른 중합체 층과 결합하는 것을 돕는 타이(tie) 층(들)을 갖는다.

[0061]

산소 제거제 층은 산소 흡수 또는 제거 특성을 갖는 하나 이상의 산소 제거제 재료를 포함한다. 하나 이상의 실시형태에서, 산소 제거제 층은 에틸렌 비닐 알코올 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 메탈로센 폴리 에틸렌, 폴리메틸펜텐; 에틸렌/비닐 아르알킬 공중합체; 혼성배열(atactic)-1,2-폴리부타디엔, 폴리옥테나머(polyoctenamer), 1,4-폴리부타디엔; 에틸렌/비닐 사이클로헥센 공중합체; 에틸렌/메틸 아크릴레이트/ 사이클로헥세닐 메틸 아크릴레이트 3원 공중합체; 사이클로헥세닐메틸 아크릴레이트의 단독중합체 또는 공중합체; 에틸렌/메틸 아크릴레이트/ 사이클로헥세닐메틸 아크릴레이트 3원 공중합체, 에틸렌/ 비닐 사이클로헥센 공중합체, 에틸렌/사이클로헥세닐메틸 아크릴레이트 공중합체 및 이들의 혼합물로부터 선택되지만 이들로 한정되지 않는 재료로 구성된다. 일부 실시형태에서, 산소 제거제 층은 층의 일부로서 산소 흡수제 또는 촉매, 예를 들어 철, 니켈, 구리, 망간, 코발트, 로듐, 티타늄, 크롬, 바나듐, 루테튬 등의 전이 금속 염, 예컨대 스테아르산 코발트, 네오데칸산 코발트; 제올라이트, 실리카계 산소 흡수제, 철계 제거제, 숯 등을 가질 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 산소 제거제 층은 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성된다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 산소 제거제 층은 에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된다. 구체적 실시형태에서, 산소 제거제 층은 약 1 미크론 내지 약 80 미크론, 바람직하게는 약 5 미크론 내지 20 미크론의 범위, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 미크론의 두께를 갖는다. 바람직한 일 실시형태에서, 산소 제거제 층은 10 미크론의 두께를 갖는다.

[0062]

하나 이상의 실시형태에서, 본 발명의 정맥내 주입 투여형태에 따른 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 최외층

은 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트와 같은 폴리알킬렌 테레프탈레이트의 단독중합체 또는 공중합체; 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리프로필렌 나프탈레이트 등과 같은 폴리알킬렌 나프탈레이트로부터 선택되지만 이들로 한정되지 않는 중합체로 구성된다. 최외층은 보호 장벽 층으로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 최외층은 폴리(비닐 알코올), 폴리아크릴로니트릴, 금속 포일, SiO_x 화합물, 폴리-스티렌계 베이스 필름, 폴리비닐리덴 디클로라이드와 같은 재료로 구성될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 가요성 플라스틱 주입 용기의 최외층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성된다. 바람직한 일 실시형태에서, 최외층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)로 구성된다. 최외층도 폴리아미드가 없다. 바람직한 실시형태에서, 최외층은 약 5 미크론 내지 약 50 미크론, 바람직하게는 5 내지 20 미크론의 범위, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 미크론의 두께를 갖는다. 바람직한 일 실시형태에서, 최외층은 12 미크론의 두께를 갖는다.

[0063] 하나 이상의 실시형태에서, 페메트렉시드의 수용액과 직접 접촉하는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 최내층은 폴리에틸렌 중합체 또는 공중합체와 같은 폴리알킬렌 중합체 또는 공중합체; 사이클로올레핀 중합체와 같은 사이클로올레핀 단독중합체 또는 공중합체; 에틸렌 프로필렌 블록 공중합체; 에틸렌/알파-올레핀 공중합체; 산소 투과 폴리올레핀 등으로부터 선택되지만 이들로 한정되지 않는 중합체 재료로 구성된다. 대안적인 실시형태에서, 최내층은 폴리프로필렌 중합체 또는 공중합체로 구성될 수 있다. 최내층은 폴리아미드가 없다. 바람직하게는, 최내층은 폴리에틸렌 층 및 사이클로올레핀 층으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 일 실시형태에서, 최내층은 폴리에틸렌계 중합체로 구성된다. 바람직하게 사용되는 폴리에틸렌 중합체의 예에는, 저밀도 폴리에틸렌 중합체, 선형 저밀도 폴리에틸렌 중합체, 직쇄 저밀도 폴리에틸렌, 초저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌 중합체 또는 이들의 혼합된 조성물이 포함된다. 바람직한 일 실시형태에서, 내층은 선형 또는 비선형인 저밀도 폴리에틸렌 중합체로 구성된다. 다른 바람직한 실시형태에서, 내층은 고밀도 폴리에틸렌 중합체로 구성된다. 일 실시형태에서, 혼합물이 서로 보충하는 특성을 가지기 때문에, 선형 저밀도 폴리에틸렌과 고밀도 폴리에틸렌의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.

[0064] 대안적인 실시형태에서, 최내층은 사이클로-올레핀 중합체 또는 공중합체로 구성된다. 사이클릭 올레핀 중합체는 사이클로올레핀 단독중합체(COP) 또는 사이클로올레핀 공중합체(COC) 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 사이클로올레핀 단독중합체(사이클로올레핀 중합체 또는 COP)는 사이클로올레핀 단량체의 단일 유형을 포함하는 단독중합체이다. 사이클로올레핀(사이클릭 올레핀)은 일불포화 또는 다불포화, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 환 시스템, 예컨대 사이클로알켄(사이클로프로펜, 사이클로펜텐, 사이클로부텐, 사이클로헥센과 같은), 바이사이클로알켄(노르보르넨, 디사이클로펜타디엔과 같은), 트리사이클로알켄, 테트라사이클로알켄(테트라사이클로도데센) 등이다. 환 시스템은 일치환 또는 다치환될 수 있다. 사이클로올레핀 공중합체(COC)는 사이클로올레핀과 공단량체를 포함하고, 여기서 사이클로올레핀은 하나 이상의 공단량체와 공중합된다. 적합한 공단량체는 탄소수 2 내지 20, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6의 치환되지 않거나 치환된 올레핀, 예컨대 에틸렌, 부틸렌 등이다. 이들 올레핀 중 어느 것이라도 개별적으로 사용될 수 있거나, 2종 이상의 올레핀이 함께 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 최내층은 초저밀도 폴리에틸렌, 저밀도 폴리에틸렌, 선형 저밀도 폴리에틸렌, 중밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌 또는 사이클로올레핀 중합체로부터 선택된 중합체로 구성되며 폴리아미드가 없다. 바람직한 일 실시형태에서, 수용액과 직접 접촉하는 가요성 플라스틱 주입 용기의 최내층은 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성된다. 최내층은 약 10 미크론 내지 약 220 미크론의 범위, 바람직하게는 10 미크론 내지 약 50 미크론, 보다 바람직하게는 15 내지 30 미크론의 범위, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 미크론의 두께를 갖는다. 구체적인 일 실시형태에서, 최외층은 20 미크론의 두께를 갖는다.

[0065] 하나 이상의 실시형태에서, 본 발명에 따른 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 50 미크론 내지 500 미크론의 범위; 바람직하게는 100 미크론 내지 450 미크론의 범위, 보다 바람직하게는 200 내지 350 미크론의 범위, 예를 들어 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 또는 350 미크론의 총 두께를 갖는다. 하나 이상의 실시형태에서, 본 발명에 따른 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 $100 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만, 바람직하게는 $50 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만, 보다 바람직하게는 $20 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만, 보다 바람직하게는 $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만 및 가장 바람직하게는 $1 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만의 산소 투과율을 갖는다. 어떠한 산소 제거제 층도 갖지 않는 당업계에서 입수 가능한 다층 가요성 플라스틱 용기는 400 내지 1500 $\text{cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 의 산소 투과율을 갖

는다.

- [0066] 바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 또는 폴리에틸렌 나프탈레이트로부터 선택된 중합체의 최외층, 산소 제거제를 포함하는 중간층 및 폴리에틸렌 층 또는 사이클로올레핀 층으로부터 선택된 최내층을 포함하는 적어도 3개의 층을 포함한다. 다른 바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 제거제를 포함하는 산소 제거제 중간층, 및 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 적어도 3개의 층으로 구성된다.
- [0067] 다른 바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 제거제를 포함하는 산소 제거제 중간층, 및 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 적어도 10개의 층으로 구성되고, 여기서 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다.
- [0068] 또 다른 바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된 산소 제거제 층, 산소 제거제 층의 양쪽 측면의 접착성 타이층, 고밀도 폴리에틸렌 중합체로 구성된 최내층, 및 최외층과 산소 제거제 층 사이 및 산소 제거제 층과 최내층 사이에 존재하는 다른 내층을 포함하는 13개의 층으로 구성된다. 이들 내층은 선형 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 사이클로올레핀 및 접착성 중합체로 구성된다. 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없다.
- [0069] 다른 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트로 구성된 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된 중간층, 및 폴리에틸렌 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 적어도 3개의 층을 포함하고, 여기서 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다.
- [0070] 추가의 바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트로 구성된 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된 중간층, 및 폴리에틸렌 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 13개의 층으로 이루어지고, 여기서 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다.
- [0071] 추가의 바람직한 실시형태에서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트로 구성된 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된 중간층, 및 사이클로올레핀 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 적어도 3개의 층을 포함하고, 여기서 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다.
- [0072] 하나 이상의 실시형태에서, 본 발명에 따른 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 최외층과 산소 제거제 중간층 사이 및/또는 산소 제거제 중간층과 최내층 사이에 존재하는 추가 층을 추가로 포함할 수 있다. 존재할 수 있는 하나 이상의 층은 예를 들어 고밀도 폴리에틸렌, 저밀도 폴리에틸렌, 선형 저밀도 폴리에틸렌, 사이클로올레핀 중합체 및 사이클로올레핀 공중합체와 같은 상기 설명한 폴리에틸렌 중합체 및 사이클로-올레핀 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 재료로 구성된 층을 포함할 수 있다.
- [0073] 하나 이상의 실시형태에서, 본 발명에 따른 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 적층(들) 또는 타이층(들)으로도 지칭되는 접착제 층을 추가로 포함할 수 있다. 이들 접착제 층은 외층, 중간층 및 내층의 서로와의 적절한 결합에 영향을 주기 위해 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, 최외층은 건식 적층에 의해 산소 제거제를 포함하는 내층/중간층에 결합된다. 다른 실시형태에서, 최외층은 접착성 수지 층에 의해 산소 제거제를 포함하는 내층/중간층과 접착된다. 바람직한 일 실시형태에서, 타이층은 산소 제거제 층의 양쪽 측면에 또는 최외층과 중간층 사이 및/또는 중간층과 최내층 사이에 존재한다. 접착제층 에틸렌 (메트)아크릴산 에스테르 또는 공중합체, 개질된 EVA, 에폭시 수지 조성물, 선형 저밀도 폴리에틸렌 접착성 수지, 고밀도 폴리에틸렌 접착성 수지, 직쇄 저밀도 폴리에틸렌 접착성 수지로부터 선택되거나 이들로 한정되지 않는 폴리에틸렌계 수지 접착제로부터 선택된 접착성 재료로 구성될 수 있다. 다른 실시형태에서, 접착제층은 α -올레핀의 공중합체 및 불포화 카르복실산의 단량체 또는 불포화 디카르복실산의 무수물을 포함한다. 일 실시형태에서, 접착제층은 방습 특성을 갖는다. 다른 실시형태에서, 접착제층은 바람직하게는 접착 특성을 갖는 열가소성 수지를 함유한다. 구체적인 일 실시형태에서,

타이층은 산소 제거제를 포함하는 층을 샌드위치한다. 타이층은 비개질된 폴리올레핀 또는 기타 적합한 중합체와 블렌딩된 개질된 폴리올레핀으로 구성될 수 있다. 개질된 폴리올레핀은 전형적으로 폴리에틸렌 중합체 또는 폴리에틸렌 공중합체이다. 개질된 폴리에틸렌은 초저밀도 폴리에틸렌(ULDPE), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 선형 저밀도 폴리에틸렌(LLDPE), 중밀도 폴리에틸렌(MDPE) 및 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)일 수 있다.

[0074] 바람직한 일 실시형태에서, 본 발명은 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전된 0.1 mg/ml 내지 20.0 mg/ml, 바람직하게는 2.0 내지 15.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하며, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 다수의 층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 갖고 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 최외층이 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트 또는 폴리프로필렌 나프탈레이트와 같은 폴리알킬렌 테레프탈레이트 및 폴리알킬렌 나프탈레이트의 단독중합체 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성되고 최내층이 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성되는, 정맥내 주입 투여형태를 제공한다.

[0075] 다른 실시형태에서, 본 발명은 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전된 0.1 mg/ml 내지 20.0 mg/ml, 바람직하게는 2.0 내지 15.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 다수의 층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 갖고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하며, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 다층 필름이 $100 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만, 바람직하게는 $50 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만, 보다 바람직하게는 $1 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만의 산소 투과율을 갖는, 정맥내 주입 투여형태를 제공한다. 다층 필름은 50 μm 내지 500 μm 의 범위; 바람직하게는 100 μm 내지 450 μm 의 범위, 보다 바람직하게는 200 내지 350 μm 의 범위의 총 두께를 갖는다. 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 최외층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET) 중합체로 구성되며 최내층은 폴리에틸렌 및 사이클로올레핀 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체로 구성된다.

[0076] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전된, 3.5 mg/ml 내지 13.0 mg/ml의 범위, 예를 들어 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6, 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 또는 13.0 mg/ml의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 제거제로 구성된 중간층, 산소 제거제 층의 양쪽 측면의 접착성 타이층, 폴리에틸렌 중합체 또는 사이클로올레핀 중합체로 구성된 최내층, 및 임의로 최외층과 산소 제거제 층 사이 및 산소 제거제 층과 최내층 사이에 존재하는 다른 내층을 포함하는 적어도 3개의 층을 포함하는, 정맥내 주입 투여형태를 제공한다. 내층(들)은 선형 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 사이클로올레핀 및 접착성 중합체로 구성될 수 있다. 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 $100 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만의 산소 투과율과 50 μm 내지 500 μm , 바람직하게는 10 내지 300 μm 의 두께를 갖고; 추가로, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다.

[0077] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 수용액이 2.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml의 범위, 예를 들어 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6, 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 또는 15.0 mg/ml의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 삼투압제(osmotic agent), pH 조절제 및 주사용수로 본질적으로 이루어지고, 상기 수용액이 6.5 내지 8.0의 범위의 pH를 갖고 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전되어 있고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 제거제로 구성된 중간층, 산소 제거제 층의 양쪽 측면의 접착성 타이층, 폴리에틸렌 중합체 또는 사이클로올레핀 중합체로 구성된 최내층 및 임의로 최외층과 산소 제거제 층 사이 및 산소 제거제 층과 최내층 사이에 존재하는 다른 내층을 포함하는 적어도 3개의 층을 포함하는 정맥내 주입 투여형태를 제공한다. 내층은 선형 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 사이클로올레핀 및 접착성 중합체로 구성될 수 있고; 여기서, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 $100 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm})$ 미만의 산소 투과율과 50 μm 내지

500 μm 의 두께를 갖고; 추가로, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다.

[0078] 또 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액을 포함하는 정맥내 주입 투여형태로서, 상기 수용액이 2.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml의 범위, 예를 들어 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6, 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 또는 15.0 mg/ml의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 삼투압제, pH 조절제 및 주사용수로 본질적으로 이루어지고, 상기 수용액이 항산화제, 아미노산, 아민, 착화제, 사이클로텍스트린, 킬레이트제, 공용매, 알코올, 글리세린 및 프로필렌 글리콜과 같은 첨가된 안정화제가 없고; 상기 수용액이 7.0 내지 7.5의 범위의 pH를 가지며 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전되어 있고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 폴리에틸렌 테레프탈레이트의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된 산소 제거제 중간층, 산소 제거제 층의 양쪽 측면의 접착성 타이층, 폴리에틸렌 중합체로 구성된 최내층, 및 최외층과 산소 제거제 층 사이 및 산소 제거제 층과 최내층 사이에 존재하는 다른 내층(들)을 포함하는 13개의 층으로 구성되고, 상기 내층이 선형 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 사이클로올레핀 및 접착성 중합체로 구성되고; 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 100 cc/ ($\text{m}^2 \cdot \text{일} \cdot \text{atm}$) 미만의 산소 투과율과 30 μm 내지 300 μm 의 두께를 갖고; 추가로, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기가 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능한 정맥내 주입 투여형태를 제공한다.

[0079] 일부 실시형태에서, 본 발명은 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 2개 이상의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하는 세트를 제공하며, 여기서 상기 세트는 1.3 내지 2.4 m^2 범위의 체표면적을 갖는 암 환자에 적합하며, 각각의 주입 용기는 2.0 내지 15.0 mg/ml 범위의 농도의 페메트렉시드, 삼투압제, 용액의 pH를 7.0 내지 8.0의 범위에서 조절하기 위한 pH 조절제를 포함하는 페메트렉시드의 수용액이 충전되고, 상기 용액은 임의의 항산화제, 아미노산, 아민, 착화제, 사이클로텍스트린, 킬레이트제 또는 알코올, 글리세린 또는 프로필렌 글리콜과 같은 공용매가 없고; 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체의 최외층, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 제거제로 구성된 중간층, 산소 제거제 층의 양쪽 측면의 접착성 타이층, 폴리에틸렌 중합체 또는 사이클로올레핀 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 적어도 3개의 층을 포함하고, 추가로 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없고 오토클레이빙 가능하다..

[0080] 한 측면에서, 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태는 비평면 비소세포 폐암 및 중피종의 치료에 유용하다. 바람직하게는, 투여형태는 500 mg/m^2 의 용량으로, 바람직하게는 5분 내지 30분과 같은 수분의 기간에 걸친 주입으로서 (단독으로 또는 다른 제제와의 병용 요법으로서) 정맥내로 투여된다. 따라서, 본 발명에 따른 각각의 주입 용기는 온전한 멸균 용기 내의 총 용량을 제공할 수 있고, 용기는 환자의 체표면적에 기초하는 용량에 상응하는 양의 페메트렉시드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개 또는 3개의 용기는 원하는 총 치료 용량을 함께 제공한다. 이를 기초로 하여, 본 발명에 따라 다음의 실시형태들이 제공된다.

[0081] 일 실시형태에서, 각각 동일한 용량(예를 들어, 100ml)의 페메트렉시드 수용액으로 충전된 적어도 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하는 본 발명에 따른 세트로서, 적어도 2개의 용기가 2.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml의 범위에서 상이한 농도의 페메트렉시드를 포함하는 세트가 제공된다. 예를 들어, 하나의 용기는 농도가 5.0 mg/ml인 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전되는 반면, 다른 하나는 농도가 10.0 mg/ml인 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 세트가 제공된다.

[0082] 다른 실시형태에서, 각각 50 ml 내지 500 ml로부터 선택된 동일한 용량의 페메트렉시드 수용액으로 충전되고 2.0 내지 15.0 mg/ml의 범위에서 동일한 농도의 페메트렉시드를 갖는 적어도 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하는 본 발명에 따른 세트가 제공된다. 예를 들어, 각각 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전되고 각각 농도가 10.0 mg/ml인 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 세트가 제공된다.

[0083] 또 다른 실시형태에서, 각각 2.0 내지 15.0 mg/ml의 범위의 동일한 농도를 갖지만 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml, 90 ml, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 ml로부터 선택된 상이한 용량을 갖는 페메트렉시드 수용액으로 충전된 적어도 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하는 본 발명에 따른 세트가 제공된다. 예를 들어, 하나의 용기는 농도가 10.0 mg/ml인 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 반면, 다른 하나는 농도가 10.0 mg/ml인 50 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 세트가 제공된다.

- [0084] 바람직한 일 실시형태에서, 각각 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 20개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하고 상기 용기가 다음과 같이 상이한 농도의 페메트렉시드를 포함하는 본 발명에 따른 세트가 제공된다: 3.5 mg/ml, 4.0 mg/ml, 4.5 mg/ml, 5.0 mg/ml, 5.5 mg/ml, 6.0 mg/ml, 6.5 mg/ml, 7.0 mg/ml, 7.5 mg/ml, 8.0 mg/ml, 8.5 mg/ml, 9.0 mg/ml, 9.5 mg/ml, 10.0 mg/ml, 10.5 mg/ml, 11.0 mg/ml, 11.5 mg/ml, 12.0 mg/ml, 12.5 mg/ml 및 13.0 mg/ml.
- [0085] 다른 바람직한 실시형태에서, 각각 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 13개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하고 상기 용기가 다음과 같이 상이한 농도의 페메트렉시드를 포함하는 본 발명에 따른 세트가 제공된다: 3.5 mg/ml, 5.0 mg/ml, 6.0 mg/ml, 6.5 mg/ml, 7.0 mg/ml, 7.5 mg/ml, 8.0 mg/ml, 8.5 mg/ml, 9.0 mg/ml, 10.0 mg/ml, 11.0 mg/ml, 12.0 mg/ml 및 13.0 mg/ml.
- [0086] 다른 실시형태에서, 각각 동일하거나 상이한 용량의 페메트렉시드 수용액으로 충전된 적어도 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 포함하고 상기 용기 중 하나가 약 2.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml의 범위의 농도의 페메트렉시드 수용액을 포함하고 다른 용기가 약 0.1 내지 1.9 mg/ml의 범위의 농도의 페메트렉시드 수용액을 포함하는 본 발명에 따른 세트가 제공된다. 예를 들어, 하나의 용기는 농도가 13.0 mg/ml인 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 반면, 다른 하나는 농도가 0.5 mg/ml인 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 세트가 제공된다. 예를 들어, 하나의 용기는 농도가 10.0 mg/ml인 100 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 한편, 다른 하나는 농도가 1.0 mg/ml인 50 ml 페메트렉시드 수용액으로 충전된 2개의 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 세트가 제공된다. 이러한 실시형태에서, 0.1 내지 1.0 mg/ml의 범위의 더 낮은 농도의 용액을 갖는 용기는 농도가 2.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml인 1차 용기와 함께, 특정 적응증에 대한 항암 약물의 원하는 용량에 적합한 보충 용기로서 사용될 수 있다.
- [0087] 한 측면에 따르면, 본 발명에 따른 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태는 다음의 치료에 유용하다:
- [0088] (i) 특히 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포 폐암 환자의 초기 치료를 위해, 시스플라틴과 병용된 비편평 비소세포 폐암
- [0089] (ii) 특히 전이성 비편평 비소세포 폐암 환자의 초기 치료를 위해, 카보플 라틴 및 펌브롤리주마과 병용된 비편평 비소세포 폐암
- [0090] (iii) 특히 4사이클의 백금계 1선 화학요법 후에 질환이 진행되지 않은 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포 폐암 환자의 유지 치료를 위해, 단일 제제로서 비편평 비소세포 폐암
- [0091] (iv) 특히 화학요법 후 재발성, 전이성 비편평 비소세포 폐암 환자의 치료를 위해, 단일 제제로서의 비편평 비소세포 폐암 및/또는
- [0092] (v) 특히 질환이 절제할 수 없거나 달리 근치 수술(curative surgery)의 후보가 아닌 악성 흉막 중피종 환자의 초기 치료를 위해, 시스플라틴과 병용된 중피종.
- [0093] 본 발명에 따른 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태는 상기 적응증의 치료에 유용하고, 바람직하게는 5 내지 30분, 예를 들어 10분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입으로서 500 mg/m^2 의 용량으로 투여된다.
- [0094] 본 발명에 따르면, 페메트렉시드 수용액으로 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 오토클레이빙 후 어떠한 정교하거나 복잡한 구성 없이 장기간 저장 동안 간단한 구성을 갖는 2차 포장재로 포장될 수 있다. 산소 제거층이 최내층과 최외층 사이에 샌드위치된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 독특한 구성으로 인해, 산소 제거 또는 흡수 층과 같은 임의의 특별한 특징을 갖지 않는 간단한 구성을 갖는 2차 포장재를 사용할 수 있다. 즉, 이러한 2차 포장재는 산소 장벽 또는 제거제와 같은 임의의 정교한 특징을 갖지 않는 간단한 파우치 또는 카톤일 수 있다. 2차 포장재는 비용을 달리 증가시킬 수 있는 어떠한 첨가제도 함유하지 않으므로 저렴한 비용을 제공한다. 2차 포장재는 오버랩 파우치 또는 백 또는 필름 또는 카톤 또는 다른 적합한 포장의 형태일 수 있다. 2차 포장재는 예를 들어 알루미늄 파우치 또는 필름과 같은 알루미늄 재료로 구성될 수 있다. 본 발명에 따르면, 다층 가요성 플라스틱 주입 용기와 2차 오버랩 파우치 사이의 공간에 산소 제거제의사체(sachet)를 배치할 필요가 없다.
- [0095] 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전된 페메트렉시드 수용액은 나트륨, 이나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 아연, 암모늄, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 모노에탄올암모늄, 트리에탄올 암모늄, 트로메타민, 피리디늄, 치환된 피리디늄 염 등과 같은 언급된 페메트렉시드의 임의의 적합한 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 페메트렉시드의 임의의 적합한 약학적으로 허용되는 염이 사용될 수 있지만, 바람직하게

는 약학적으로 허용되는 염은 페메트렉시드 이나트륨 칠수화물이다. 본 개시내용에서 언급된 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양 또는 농도는 페메트렉시드 유리 산 형태에 해당하는 양으로서 표현된다. 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.1 mg/ml 내지 약 20.0 mg/ml의 범위의 양으로 수용액 중에 존재할 수 있다. 일부 바람직한 실시형태에서, 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 2.0 mg/ml 내지 15.0 mg/ml의 범위, 예를 들어 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 또는 15.0 mg/ml의 양, 보다 바람직하게는 약 3.5 mg/ml 내지 약 13.0 mg/ml의 범위의 양으로 수용액 중에 존재할 수 있다. 일부 대안적인 실시형태에서, 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 0.1 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml의 범위, 예를 들어 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1.0 mg/ml의 양으로 수용액 중에 존재할 수 있다

[0096] 각 용기 내의 수용액의 용량은 대용량이며, 이는 용량이 약 50 ml 내지 1000 ml, 바람직하게는 약 80 ml 내지 500 ml의 범위, 예를 들어 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500 ml임을 의미한다. 바람직한 일 실시형태에서, 용량은 약 100 ml 내지 240 ml의 범위일 수 있다. 일부 대안적인 실시형태에서, 용량은 250 ml 내지 500 ml의 범위일 수 있다.

[0097] 하나 이상의 실시형태에서, 본 발명의 정맥내 주입 투여형태 중의 페메트렉시드 수용액의 용존 산소 함량은 2 백만분율(ppm) 이하, 즉 0 내지 2 ppm, 바람직하게는 0 내지 1.0 ppm, 보다 바람직하게는 0 내지 0.5 ppm, 예를 들어 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, 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 또는 0.49 ppm이다. 0 내지 2 ppm의 범위의 용존 산소 함량을 달성하고 유지하기 위해, 수용액은 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체로 퍼징된다. 용기에 함유된 용액 중의 용존 산소 함량은 상표명 Seven GO™, Seven Duo Go Pro™(등록 상표 -METTLER TOLEDO)로 시판되는 것과 같은 용존 산소 계량기를 사용하거나 윈클러-아지드(Winkler-Azide) 적정법, 다이아프렌 전극(기기 분석)을 사용하는 방법 등과 같은 당업계에 공지된 기타 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

[0098] 수용액은 삼투제 또는 장성 조절제, pH 조절제, 계면활성제 또는 완충액과 같으나 이들로 한정되지 않는 비경구적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 삼투제는 용액의 장성을 조절하고 용액을 비경구/혈장 유체에 대해 등삼투성(iso-osmolar)이 되도록 만드는 데 사용된다. 사용될 수 있는 삼투제는 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스 등 또는 이들의 혼합물로부터 선택되지만 이에 한정되지는 않는다.

[0099] 본 발명에 따른 페메트렉시드의 수용액은 6.0 내지 11.0, 바람직하게는 약 6.5 내지 8.0, 예를 들어 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 또는 7.95의 범위의 pH를 갖는다. 용액의 pH는 pH 조절제를 사용하여 조절할 수 있고, 필요한 경우 완충액을 사용하여 pH를 상기 범위 내에서 유지시킬 수 있다. 사용될 수 있는 pH 조절제는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 염산, 황산, 아세트산, 나트륨 아세테이트, 타르타르산 등 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 일 실시형태에서, pH 조절제는 수산화나트륨 및 염산이다. pH를 조절하고 유지하기 위해 사용될 수 있는 완충액 또는 완충제는 시트레이트 완충액, 타르트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 아세테이트 완충액, 락테이트 완충액, 글리신 완충액 등 또는 이들의 혼합물과 같은 약학적으로 허용되는 완충액 시스템의 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, pH는 본 발명의 용액에 존재하는 성분 에 의해 자동 조절될 수 있다.

[0100] 본 발명에 따른 수용액에는 항산화제, 사이클로덱스트린과 같은 착화제, 킬레이트제 및 아미노산이 없다. 본 발명의 페메트렉시드 수용액에는 항산화제와 같은 안정화제, 아미노산, 아민, 사이클로덱스트린과 같은 착화제 또는 글리세린, 프로필렌 글리콜과 같은 공용매가 첨가되지 않지만, 투여형태는 오토클레이빙되더라도 견고하고 화학적으로 안정함을 유념하는 것은 중요하다. 그것은 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 또한 멸균성이 온전하다는 점에서 직접 투여 가능하다. 이것은 중앙약 비경구 약물 전달 분야에서 큰 이점이 된다.

[0101] 본 발명에 따른 페메트렉시드의 수용액은 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 삼투제, pH 조절제 및 주사용수와 같은 수성 비히클로 본질적으로 구성되며, 여기서 상기 수용액은 6.5 내지 8.0의 범위의 pH를 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "로 본질적으로 구성되는"이란, 본 발명의 정맥내 주입 투여형태에 따른 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액이 항산화제, 아미노산, 아민, 사이클로덱스트린과 같은 착화제, 킬레이트제, 또는 알코올, 글리세린, 프로필렌 글리콜 등과 같은 공용매가 없다는 것을 의미한다.

- [0102] 본 발명에 따르면, 오토클레이빙될 때 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태, 오토클레이빙시 페메트렉시드 수용액 중의 총 불순물 수준의 증가는 페메트렉시드의 0.5중량% 이하이고 수용액은 오토클레이빙 직후 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및/또는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 존재를 나타내지 않는다.
- [0103] 본 발명에 따르면, 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태가 오토클레이빙될 때, 0.2중량% 이하의 불순물 B 또는 0.2중량% 이하의 불순물 C가 수용액에 존재하고 수용액은 오토클레이빙 직후 폴리아미드 11-사이클릭 이량체 또는 폴리아미드 11-사이클릭 삼량체의 입자가 없다.
- [0104] 본 발명에 따른 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태는 실온에서, 즉 25℃/40% RH에서 적어도 1년 동안 저장될 때 또는 40℃/25% 상대 습도의 가속화된 안정성 조건에서 6개월 동안 저장될 때 안정하다. 불순물 B 및 불순물 C와 같은 기지의 산화성 불순물의 함량 및 가장 높은 미지의 불순물의 함량은 상기 기간 동안 저장시 페메트렉시드의 0.24중량% 이하; 바람직하게는 페메트렉시드 0.2중량% 이하, 더욱 바람직하게는 0.15중량% 이하이다. 총 불순물의 함량은 실온에서, 즉 25℃/40% RH에서 적어도 1년 동안 저장시 또는 40℃/25% 상대 습도의 가속화된 안정성 조건에서 6개월 동안 저장될 때 페메트렉시드의 2.0중량% 이하, 바람직하게는 1.5중량% 이하, 더욱 바람직하게는 1.0중량% 이하이다. 40℃/25% 상대 습도에서의 6개월 가속화된 저장 안정성 데이터는 실온에서의 약 2년 저장 안정성에 상응한다. 본 발명의 정맥내 주입 투여형태는 적어도 1년, 예를 들어 최대 1년, 보다 바람직하게는 최대 2년의 연장된 기간에 걸쳐 안정하여서, 가수분해 불순물 A의 함량이 페메트렉시드의 0.24중량% 이하, 산화성 불순물 B, C 및 F의 함량이 페메트렉시드의 0.24중량% 이하, 가장 높은 미지의 불순물의 함량이 페메트렉시드의 0.24중량% 이하, 총 불순물의 함량이 페메트렉시드의 2.0중량% 이하가 된다.
- [0105] 본 발명은 추가로 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태의 제조 방법으로서,
- [0106] a) 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1.0 내지 20.0 mg/ml의 농도로 포함하는 수용액을 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전하고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 용기의 최외층과 최내층 사이에 샌드위치된 산소 제거제 층을 갖고 상기 용기는 폴리아미드가 없는 단계,
- [0107] b) 단계(a)의 충전된 용기를 오토클레이빙하는 단계
- [0108] 를 포함하고, 이를 통해 오토클레이빙시 페메트렉시드의 수용액은 페메트렉시드의 0.5중량% 이하 총 불순물을 가지며 폴리아미드 11-사이클릭 이량체 또는 폴리아미드 11-사이클릭 삼량체가 없는, 방법을 제공한다.
- [0109] 바람직한 일 실시형태에서 본 발명은 페메트렉시드의 안정한 정맥내 주입 투여형태의 제조 방법으로서,
- [0110] a) 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 2.0 내지 15.0 mg/ml의 농도로 포함하는 수용액을 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전하고, 상기 다층은 적어도 3개의 층, 최외층, 산소 제거제 층 및 최내층을 포함하고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없는 단계,
- [0111] b) 단계(a)의 충전된 용기를 5분 내지 60분의 범위의 시간 기간 동안 110℃ 내지 125℃의 범위의 온도 및 약 2.0 내지 4.0 bar G의 범위의 평균 압력에서 오토클레이빙하고, 상기 용기는 오토클레이빙 동안 2차 포장재에 의해 포장 또는 오버랩되지 않는 단계,
- [0112] c) 오토클레이빙된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 2차 포장재로 포장하는 단계
- [0113] 를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0114] 구체적인 일 실시형태에서, 본 발명은 페메트렉시드의 안정한 정맥내 주입 투여형태를 제조하는 방법으로서,
- [0115] a) 2.0 내지 15.0 mg/ml의 농도의 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 수용액을 제조하는 단계,
- [0116] b) 상기 수용액을 질소로 퍼징하는 단계,
- [0117] c) (b)의 수용액을 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전하고, 상기 다층은 적어도 3개의 층, 최외층, 산소 제거제 중간층 및 최내층을 포함하고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없는 단계,
- [0118] d) 헤드스페이스를 불활성 기체로 충전하고 용기를 밀봉하는 단계;
- [0119] e) 단계(d)의 충전된 용기를 약 10분 내지 25분의 범위의 시간 기간 동안 120℃ 내지 125℃의 범위의 온도 및 약 2.5 내지 3.5 bar G의 평균 압력에서 증기 멸균시킴으로써 이를 오토클레이빙하고, 상기 용기는 오토클레이빙 동안 2차 포장재에 의해 포장 또는 오버랩되지 않는 단계,

- [0120] f) 단계(e)의 오토클레이빙된 용기를 육안 검사하고 검사된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 2차 포장재로 포장하는 단계
- [0121] 를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0122] 일 측면에서, 본 발명은
- [0123] a) 페메트렉시드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 2.0 내지 15.0 mg/ml의 농도로 포함하는 수용액을 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전하고, 상기 다층이 적어도 3개의 층, 최외층, 산소 제거제 층 및 최내층을 포함하고, 상기 다층 가요성 플라스틱 주입 용기는 폴리아미드가 없는 단계,
- [0124] b) 단계(a)의 충전된 용기를 5분 내지 60분의 범위의 시간 기간 동안 110℃ 내지 125℃의 범위의 온도 및 약 2.0 내지 3.5 bar G의 범위의 평균 압력에서 오토클레이빙하고, 상기 용기가 오토클레이빙 동안 2차 포장재에 의해 포장 또는 오버랩되지 않는 단계,
- [0125] c) 오토클레이빙된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기를 2차 포장재로 포장하는 단계
- [0126] 를 포함하는 방법에 의해 제조된 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태를 제공한다.
- [0127] 본원에서 실시형태는 특정의 특징/요소를 포함하는 것으로 설명된다. 본 개시내용은 또한 상기 특징/요소로 구성되거나 본질적으로 구성되는 별개의 실시형태로 확장된다.
- [0128] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명한다. 실시예는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니며 단지 예시로서 사용된다.
- [0129] 비교 실시예 I
- [0130] 본 비교 실시예는, 용액이 질소로 퍼징되고 헤드스페이스가 질소로 충전되더라도 오토클레이빙시 총 불순물이 상당히 증가한다는 점에서 페메트렉시드 용액과 관련된 문제점을 입증한다.

표 1

[0131] 페메트렉시드 수용액의 세부사항

성분	농도 (% w/v)
페메트렉시드에 해당하는 페메트렉시드 이나트륨 칠수화물	1.1
염화나트륨	0.9
수산화나트륨 및 염산	7.2에서 pH를 조절하기 위한 적량
주사용수	100 ml가 되도록 하는 적량

- [0132] 염화나트륨을 주사용수에 용해시켰다. 여기에 질소 기체를 퍼징하여 1 ppm 미만의 용존 산소 수준을 얻었다. 이어서, 페메트렉시드 이나트륨 칠수화물을 염화나트륨용액에 첨가하고, 페메트렉시드 나트륨이 용해될 때까지 상기 용액을 교반하였다. 수산화나트륨/염산을 사용하여 용액의 pH를 7.2로 조절하였다. 주사용수로 용량을 맞추었다. 1 ppm 미만의 용존 산소 수준을 유지하기 위해 질소 기체 퍼징을 지속적으로 수행하였다. 이어서, 수용액을 기공 크기 0.2 마이크론의 막 필터를 통해 여과하였다. 여과된 수용액 100 ml를 다음과 같은 각각의 다층 가요성 플라스틱 용기 내에 충전하였다:
- [0133] (i) 외부에서 내부까지 폴리 사이클로헥산디메틸 사이클로헥산디카르복실레이트 엘라스토머; 작용화된 에틸렌 알파-올레핀 공중합체; 에틸렌 알파-올레핀 공중합체; 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체; 및 에틸렌 프로필렌 공중합체로 구성된 층을 갖는 다층 폴리올레핀 필름으로 구성된 다층 가요성 플라스틱 용기, (CPET-Tie-PE-Tie-EPC로 칭함).
- [0134] (ii) 스티렌-에틸렌-부틸렌(SEB) 블록 공중합체와 폴리프로필렌 중합체의 외층, 둘 다 스티렌-에틸렌 부틸렌 블록 공중합체와 폴리프로필렌계 폴리올레핀 중합체로 구성된 중간층 및 내층으로 구성된 다층 가요성 플라스틱 용기.
- [0135] (iii) 사이클로올레핀 중합체의 내층, 선형 저밀도 폴리에틸렌 중합체의 중간층 및 저밀도 폴리에틸렌 중합체의 외층으로 구성된 다층 가요성 플라스틱 용기.
- [0136] 이들 주입 용기는 이의 층 중 어느 것에도 산소 제거제가 없다.

[0137] 충전된 다층 플라스틱 주입 용기(i), (ii), (iii)을 헤드스페이스를 질소로 교체한 후 밀봉하였다. 용기를 덮거나 감싸지 않고, 그대로 121℃에서 15분 동안 오토클레이빙하였다. 오토클레이빙 전후의 총 불순물 %, 불순물 B %, 불순물 C %, 불순물 F % 및 가장 높은 미지의 불순물 %를 고성능 액체 크로마토그래피 방법에 의해 측정함으로써 화학적 안정성을 결정하였으며, 그 결과는 하기 표 2에 제시한다:

표 2

[0138] 화학 분석의 결과

용기 유형	공정 단계	불순물				
		불순물 B %	불순물 C %	불순물 F %	가장 높은 미지의 불순물 %	총 불순물 %
(i)	오토클레이빙 전	0.029	0.040	0.020	0.029	0.207
	오토클레이빙 후	0.287	0.381	0.111	0.247	1.177 (0.97% 증가)
(ii)	오토클레이빙 전	0.029	0.037	0.018	0.036	0.193
	오토클레이빙 후	0.295	0.365	0.113	0.223	1.154 (0.96% 증가)
(iii)	오토클레이빙 전	0.032	0.043	0.033	0.031	0.214
	오토클레이빙 후	0.240	0.299	0.105	0.216	1.019 (0.805% 증가)

[0139] 이들 각각의 용기에서, 오토클레이빙시 불순물 수준이 상당히 증가하였으며, 예를 들어 용기(i)에서 불순물 B %, 불순물 C % 및 가장 높은 미지의 불순물 %는 초기보다 8배 이상 증가하였고, 이로써 각 불순물의 양은 오토클레이빙시 0.2% 이상 증가하였고 불순물 F %는 5배 이상 증가한 것으로 관찰되었다. 또한, 비교 실시예 I에 따른 페메트렉시드의 정맥내 주입 투여형태가 오토클레이빙될 때 총 불순물 %의 상당한 증가가 있었다.

[0140] 비교 실시예 II

[0141] 본 비교 실시예는 폴리아미드를 함유하고 산소 제거제 층을 갖지 않는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 사용과 관련된 문제의 발견을 입증하였다.

[0142] 페메트렉시드의 수용액을 비교 실시예 I에 따라 제조하고, 이의 층 중 어느 것에도 산소 제거제를 갖지 않고, 폴리아미드로 구성된 최외층, 개질된 폴리올레핀으로 구성된 중간층 및 폴리에틸렌으로 구성된 최내층을 갖는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내에 충전시켰다. 충전된 용기의 헤드스페이스를 질소로 교체한 다음, 이들 용기를 밀봉하였다. 이들 밀봉된 주입 용기는 덮거나 감싸지 않고, 그대로 121℃에서 15분 동안 오토클레이빙하였다. 오토클레이빙 전후의 총 불순물 %, 불순물 B %, 불순물 C %, 불순물 F % 및 가장 높은 미지의 불순물 %를 측정함으로써 화학적 안정성을 결정하였다. 화학 분석 결과는 하기 표 3에 제시한다.

표 3

[0143] 화학 분석의 결과

용기 유형	공정 단계	화학 분석				
		불순물 B %	불순물 C %	불순물 F %	가장 높은 미지의 불순물 %	총 불순물 %
폴리아미드로 구성된 최외층을 갖고 산소 제거제 층을 갖지 않는 다층 플라스틱 용기	오토클레이빙 전	0.034	0.046	0.023	0.032	0.206
	오토클레이빙 후	0.255	0.331	0.093	0.231	1.069 (0.863% 증가)

[0144] 오토클레이빙시 불순물 수준이 상당히 증가하였으며, 예를 들어 불순물 B %, 불순물 C % 및 가장 높은 미지의 불순물 %는 초기보다 7배 이상 증가하였고, 이로써 불순물의 함량은 오토클레이빙시 0.2% 이상 증가한 것으로

관찰되었다. 또한, 비교 실시예 II의 정맥내 주입 투여형태가 오토클레이빙될 때 총 불순물 %의 상당한 증가가 있었다.

[0145] 비교 실시예 III

[0146] 비교 실시예 II의 수용액의 물리적 관찰은 막대형의 육안 시인 불가능한 입자의 존재를 나타냈다. 이들 육안 시인 불가능한 입자를 0.2 μm 폴리에테르설폰 필터를 사용하여 여과함으로써 용액으로부터 분리하고 라만 분광분석법에 의해 특성규명하였다. 이들 여과된 입자를 라만 G3 ID의 석영 플레이트상에 위치시킴으로써 이들 입자의 라만 스펙트럼을 기록하였다. 스펙트럼은 도 3에 제공한다. 폴리아미드 11 사이클릭 단량체 및 폴리아미드 11 사이클릭 이량체의 기준 물질의 라만 스펙트럼을 기록하고 각각 도 1 및 도 2에 제공한다. 도 3에 제공된 입자의 라만 스펙트럼의 700 내지 1260 cm^{-1} (작용기: C-C), 1410 내지 1460 cm^{-1} (작용기: CH₃ & CH₂ 변형) 및 1620 내지 1690 cm^{-1} (작용기: NH 변형과 혼합된 >C = O) 위치에서 관찰된 주요 피크(prominent peak)는 각각 도 1 및 도 2에 제공된 폴리아미드 11 사이클릭 단량체 및 폴리아미드 11 사이클릭 이량체의 폴리아미드 기준 물질의 라만 스펙트럼의 동일한 위치에서 관찰된 피크와 일치하였으며, 이는 입자 내의 폴리아미드 11 사이클릭 단량체 및 폴리아미드 11 사이클릭 이량체의 존재를 나타낸다.

[0147] 비교 실시예 II에서와 같이 여과시 용액으로부터 분리된 막대형의 육안 시인 불가능한 입자를 LC-MS/MS 기술을 사용한 질량 분광분석법에 의해 추가로 특성규명하였다. 대기압 화학 이온화(APCI)(양성 분자 이온화)를 이용한 3중 4극자 질량 분광분석기 AB-Sciex API 3200을 분석에 사용하였다. 100 내지 1350 달톤의 질량 범위 m/z로 스캐닝을 수행하였다.

[0148] 기준 물질 - 폴리아미드-11 사이클릭 단량체, 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체 기준 표준의 제조 및 이의 질량 분광분석: 폴리아미드 수지는 시그마 알드리치로부터 입수하여 적합한 용매에 용해시켰다. 폴리아미드 수지에 존재하는 폴리아미드-11 사이클릭 단량체, 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체는 분취용 HPLC를 사용하여 폴리아미드 수지로부터 분리하였다. 분리된 폴리아미드-11 사이클릭 단량체, 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체를 메탄올에 용해시키고 함께 혼합하여 복합 혼합물을 형성하였다. 복합 혼합물을 함유하는 이 메탄올성 용액을 HPLC-질량 분광분석기의 컬럼에 주입하고, 폴리아미드-11 사이클릭 단량체, 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 기준 물질의 혼합물의 HPLC-MS 크로마토그램을 상응하는 질량 스펙트럼과 함께 기록하였다. HPLC-MS 크로마토그램은 도 4a에 도시된 바와 같이 체류 시간 2.438분, 2.019분 및 1.600분에서 피크를 나타냈다. 체류 시간 2.438분에서의 질량 스펙트럼은 도 4b에 도시된 바와 같이 550.6의 분자 이온 질량을 갖는 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 것이었고; 체류 시간 2.019분에서의 질량 스펙트럼은 도 4c에 도시된 바와 같이 367.2의 분자 이온 질량을 갖는 폴리아미드-11 사이클릭 이량체의 것이었고; 체류 시간 1.600분에서의 질량 스펙트럼은 도 4d에 도시된 바와 같이 184.6의 분자 이온 질량을 갖는 폴리아미드-11 사이클릭 단량체의 것이었다.

[0149] 육안 시인 불가능한 입자의 질량 분석 - 비교 실시예 II에서와 같이 여과시 용액으로부터 분리된 막대형의 육안 시인 불가능한 입자를 메탄올에 용해시키고 메탄올성 용액을 HPLC-질량 분광분석기의 컬럼에 주입하고 크로마토그램을 기록하였다. 도 5a의 HPLC-MS 크로마토그램은 체류 시간 2.438분 및 2.019분에서 피크를 나타냈다. 체류 시간 2.438분에서의 질량 스펙트럼은 도 5b에 도시된 바와 같이 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 존재를 나타내는 550.7의 분자 이온 질량을 나타냈고, 체류 시간 2.019분에서의 질량 스펙트럼은 도 5c에 도시된 바와 같이 폴리아미드-11 사이클릭 이량체의 존재를 나타내는 367.2의 분자 이온 질량을 나타냈다.

[0150] 육안 시인 불가능한 입자뿐만 아니라 기준 물질에 대해 관찰된 분자 이온 질량(M+1)⁺은 하기 표 4에 제공한다.

표 4

[0151] 육안 시인 불가능한 입자의 분자 이온 질량 및 시그마 알드리치로부터 입수한 폴리아미드 수지 샘플로부터의 용매 추출물의 분자 이온 질량.

용매 추출물 중 물질의 화학명	기준 물질에 대해 관찰된 질량, m/z = (M+1)	비교 실시예 II의 육안 시인 불가능한 입자에 대해 관찰된 질량 m/z = (M+1)
폴리아미드-11 사이클릭 이량체	367.2	367.2
폴리아미드-11 사이클릭 삼량체	550.6	550.7

[0152] 결과는 육안 시인 불가능한 입자에 대해 관찰된 $550.7(M+1)^+$ 및 $367.2(M+1)^+$ 의 분자 이온 질량($M+1$)⁺이 각각 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 분자 이온 질량과 일치하였음을 나타냈고, 이는 입자가 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 것임을 확인시켜 준다.

[0153] 실시예 1

[0154] 본 실시예는 본 발명에 따른 주입 투여형태를 예시한다. 투여형태는 하기 기재된 다음 단계에 의해 제조한다:

[0155] 단계(a) 비교 실시예 I에 설명된 바와 같은 페메트렉시드 용액을 제조하고 폴리에틸렌 테레프탈레이트로 구성된 최외층, (에틸렌 비닐 알코올 공중합체로 구성된) 산소 제거제 중간층 및 고밀도 폴리에틸렌 중합체로 구성된 최내층을 포함하는 다층 가요성 플라스틱 주입 용기 내로 충전하였다. 상기 용기에는 폴리아미드 층이 없었다. 충전된 다층 가요성 플라스틱 주입 용기의 헤드스페이스를 불활성 기체로 충전한 다음, 용기를 밀봉하였다.

[0156] 단계(b) 단계(a)의 충전된 용기는 2차 포장재로 덮거나 감싸지 않고, 그대로 오토클레이브 내에서 121℃에서 15 분 동안 오토클레이빙하였다.

[0157] 오토클레이빙 전후의 총 불순물의 %, 기지의 불순물 B, 불순물 C, 불순물 F의 % 및 가장 높은 미지의 불순물의 %를 고성능 액체 크로마토그래피 방법에 의해 정량하였다. 결과는 하기 표 5에 제공한다.

표 5

[0158] 화학 분석의 결과

단계	불순물 B %	불순물 C %	불순물 F %	가장 높은 미지의 불순물 %	총 불순물 %
오토클레이빙 전	0.031	0.045	0.020	0.031	0.208
오토클레이빙 후	0.059	0.086	0.044	0.077	0.401 (단지 0.193%의 근소한 증가)

[0159] ND- 검출되지 않음; RH- 상대 습도

[0160] 표 5의 결과는, 오토클레이빙시 기지의 불순물, 예를 들어 불순물 B, 불순물 C 및 불순물 F의 함량, 가장 높은 미지의 불순물의 함량뿐만 아니라 총 불순물의 함량이 비교 실시예 I 및 비교 실시예 II의 용기에서 관찰된 상응하는 수준에 비해 현저하게 낮았다는 것을 나타냈다. 오토클레이빙시 수용액 중의 총 불순물 %는 0.5% 이하였다. 오토클레이빙시 수용액 중의 총 불순물 % 수준의 증가는 '0.5% 이하 증가'였다. 본 발명에 따른 실시예 1의 총 불순물의 수준은 오토클레이빙시 상당히 증가하지 않은 반면(단지 0.193%의 근소한 증가), 비교 실시예 I {용기(i), 용기(ii) 및 용기(iii)}에서는 총 불순물의 함량이 각각 0.97%, 0.96% 및 0.805%의 증가로 상당히 증가하였다. 또한, 비교 실시예 II의 경우, 총 불순물의 함량은 오토클레이빙시 0.863%의 증가로 상당히 증가하였다. 본 발명에 따른 실시예 1에서는 불순물 B, 불순물 C와 같은 다른 기지의 불순물 또는 가장 높은 미지의 불순물의 수준 증가가 오토클레이빙시에 근소한 반면, 비교 실시예에서는 이들 불순물의 수준이 상당히 증가하였다. 예를 들어, 본 발명에 따른 실시예 1에서는 불순물 B의 함량이 오토클레이빙시 단지 0.059중량%인 반면, 모든 비교 실시예에서는 불순물 B의 함량이 오토클레이빙시 0.2중량%를 초과하였다.

[0161] 이는, 제1 용기가 산소 제거제 중간층을 가질 경우, 주입 투여형태를 오토클레이빙하기 위한 목적으로 W02016/129000에서와 같이 2차 포장재를 가질 필요가 없다는 본 발명자들의 발견을 입증한다.

[0162] 단계(c) 단계(b)로부터 얻어진 오토클레이빙된 용기를 육안 검사하였다.

[0163] 단계(d) 검사된 용기를 알루미늄 파우치에 포장하였다.

[0164] 포장된 용기의 안정성을 2가지 상이한 저장 조건, 즉 25℃/40% 상대 습도(실온) 및 40℃/25% 상대 습도(가속화된 저장 조건)에서 시험하였다. 불순물 분석의 결과는 표 6에 제공한다.

표 6

[0165]

화학 분석의 결과

단계	불순물 B %	불순물 C %	불순물 F %	가장 높은 미지의 불순물 %	총 불순물 %
2차 포장 부재 하에 초기 (오토 클레이빙 전)	0.031	0.045	0.020	0.031	0.208
2차 포장 부재 하에 초기 (오토 클레이빙 후)	0.059	0.086	0.044	0.077	0.401
2차 포장 존재 하에 25℃/40% RH에서 6개월 저장	0.073	0.079	0.039	0.085	0.447
2차 포장 존재 하에 25℃/40% RH에서 12개월 저장	0.069	0.078	0.044	0.07	0.403
2차 포장 존재 하에 40℃/25% RH에서 3개월 저장	0.067	0.074	0.038	0.067	0.403
2차 포장 존재 하에 40℃/25% RH에서 6개월 저장	0.077	0.082	0.043	0.093	0.488

[0166]

ND- 검출되지 않음; RH- 상대 습도

[0167]

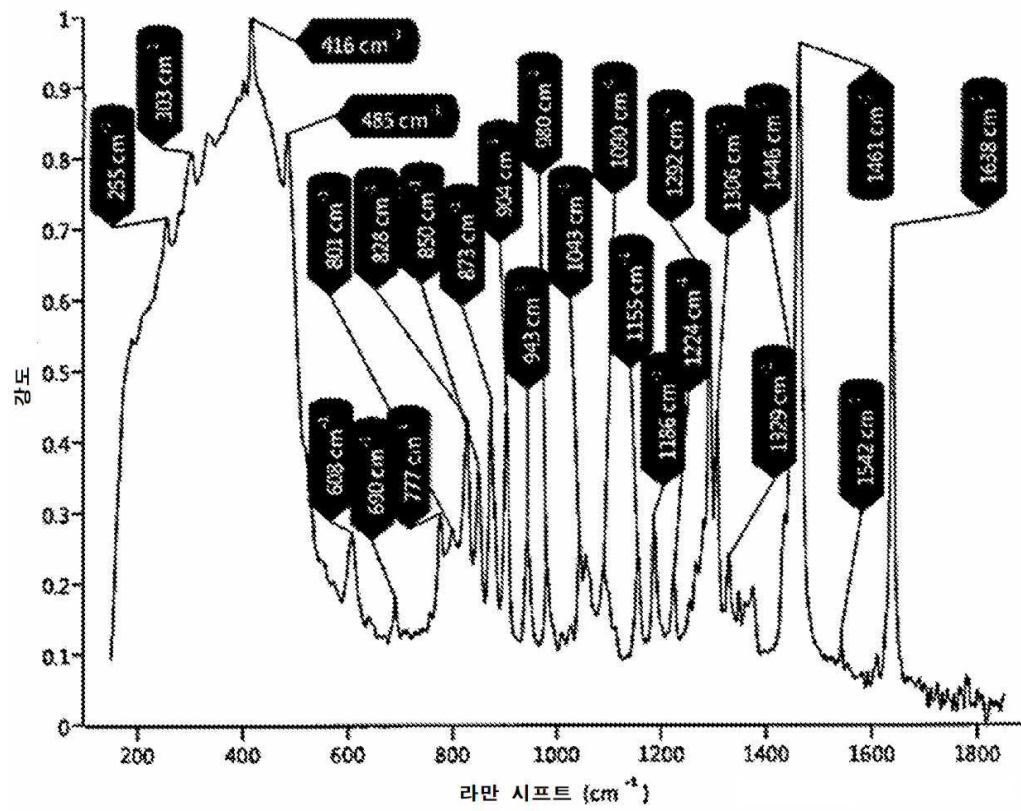
40℃/25% 상대 습도의 가속화된 저장 조건에서 6월 동안 저장시 및 실온, 즉 25℃/40% RH에서 12개월 동안 저장시 불순물 B, 불순물 C 또는 불순물 F와 같은 기지의 산화 불순물의 함량은 페메트렉시드의 0.1중량% 이하였고; 가장 높은 미지의 불순물의 함량은 페메트렉시드의 0.1중량% 이하였고; 및 총 불순물의 함량은 페메트렉시드의 1.0중량% 이하였다.

[0168]

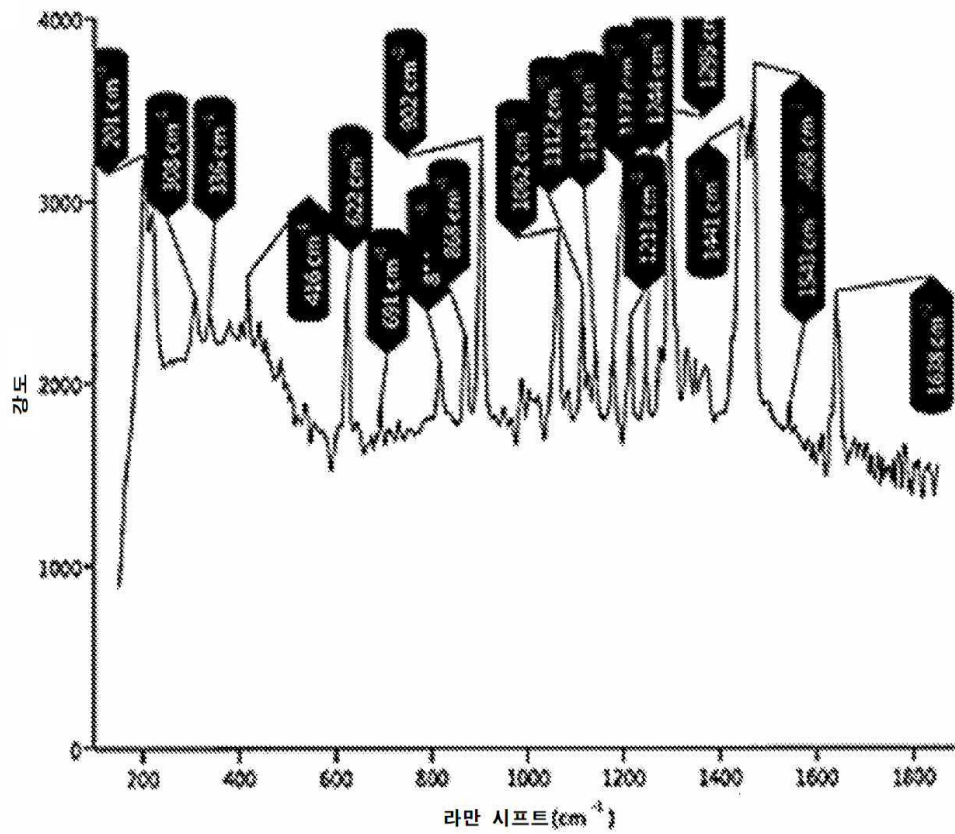
수용액의 검사를 수행하여 임의의 육안 시인 가능한 또는 육안 시인 불가능한 입자의 존재를 확인하였다. 육안 시인 가능한 입자는 관찰되지 않았다. 육안 시인 불가능한 입자는 지정된 한계 내에 있었다. 육안 시인 불가능한 입자를 0.2 μm 막 필터를 사용하여 여과함으로써 수용액으로부터 분리하였다. 여과된 입자를 이들의 화학적 성질에 대해 분석하였다. 오토클레이빙시 또는 저장시, 실시예 1에 따른 정맥내 주입 투여형태에서 폴리아미드-11 사이클릭 단량체, 폴리아미드-11 사이클릭 이량체 및 폴리아미드-11 사이클릭 삼량체의 입자는 발견되지 않았다.

도면

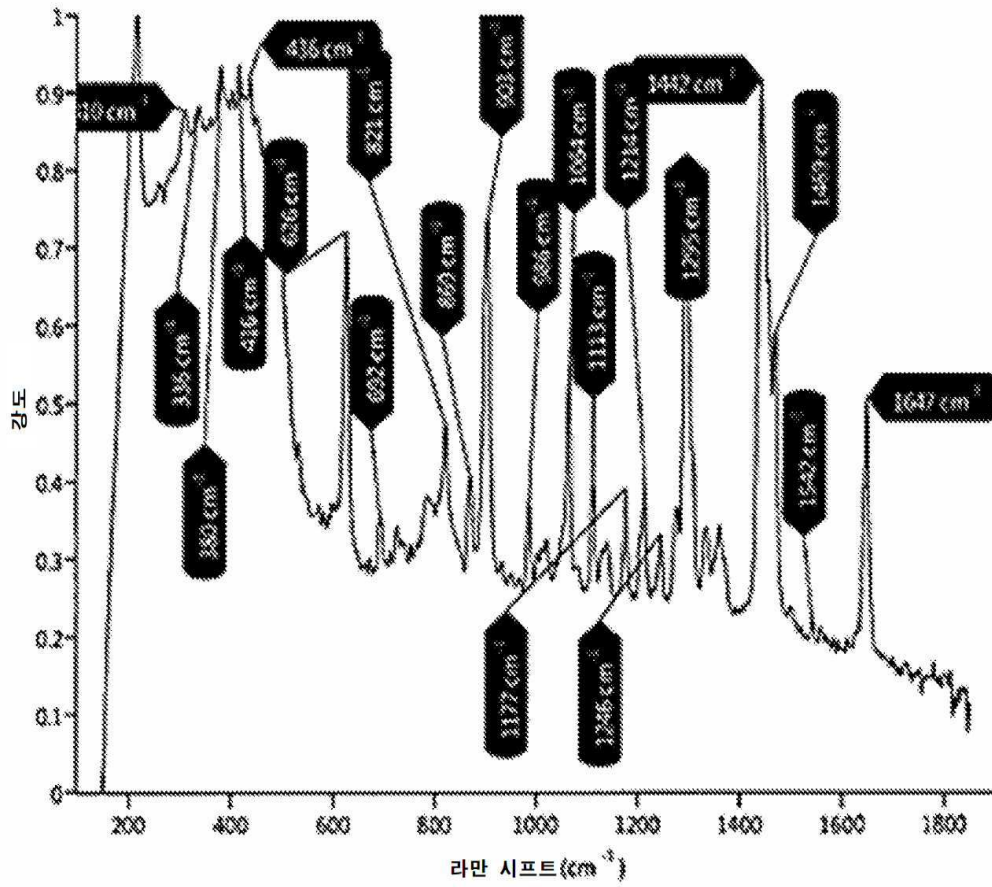
도면1



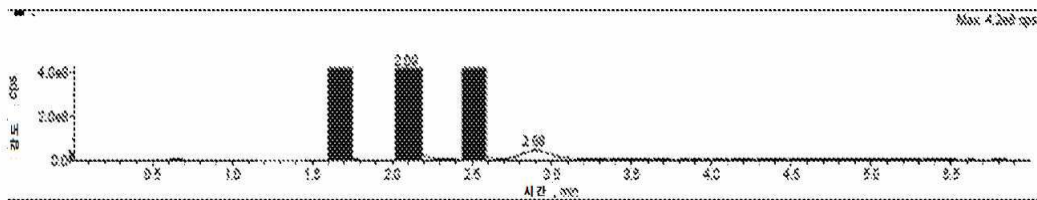
도면2



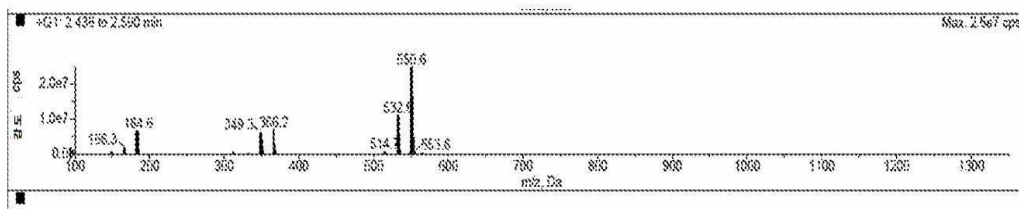
도면3



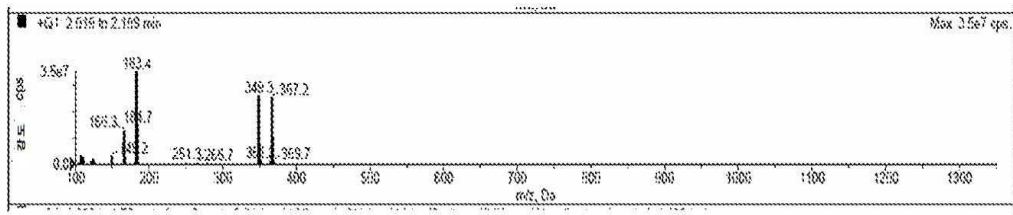
도면4a



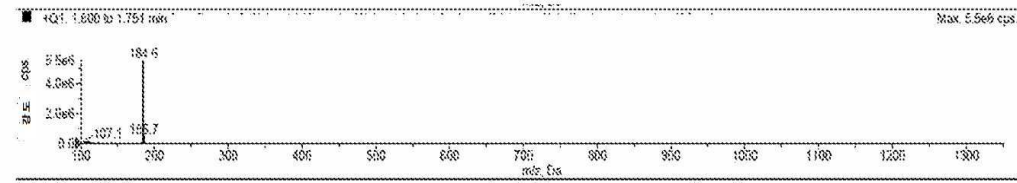
도면4b



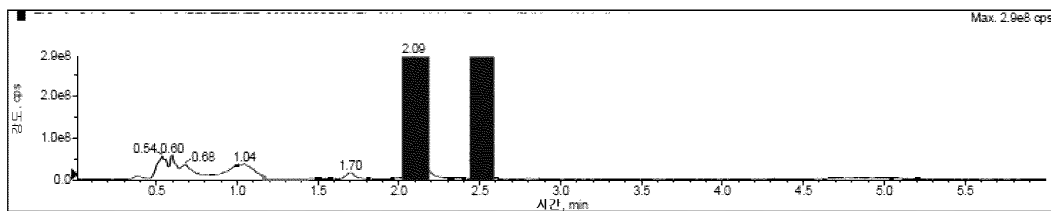
도면4c



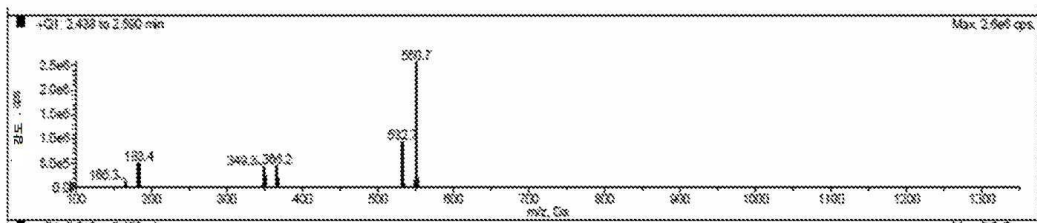
도면4d



도면5a



도면5b



도면5c

