

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034559**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.20

(21) Номер заявки
201790788

(22) Дата подачи заявки
2015.10.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) **ЖИДКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПЕМЕТРЕКСЕД**

(31) **14189222.4**

(32) **2014.10.16**

(33) **EP**

(43) **2017.08.31**

(86) **PCT/EP2015/073385**

(87) **WO 2015/193517 2015.12.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Залудек Борек (CZ)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013179248
EP-A1-2666463
WO-A2-2012015810

(57) Изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для лечения злокачественной плевральной мезотелиомы или немелкоклеточного рака легкого, подходящей для парентерального введения, включающей а) 25-50 мг/мл пеметрекседа в форме дикислоты; б) аргинин; с) по мере мере один моноиольный антиоксидант; d) 10-200 мг/мл пропиленгликоля и е) один или несколько парентеральных растворителей, где ее получение осуществляют в атмосфере инертного газа и где аргинин присутствует в количестве, достаточном для достижения pH композиции в диапазоне от 8,3 до 9,1. Также изобретение относится к способу получения заявленной жидкой фармацевтической композиции, включающему растворение аргинина, пеметрекседа в форме дикислоты и моноиольного антиоксиданта, и пропиленгликоля в растворителе, увеличение объема с помощью воды для инъекций, фильтрование и заполнение стеклянных сосудов. Техническим результатом по изобретению является лечение злокачественной плевральной мезотелиомы и немелкоклеточного рака легкого.

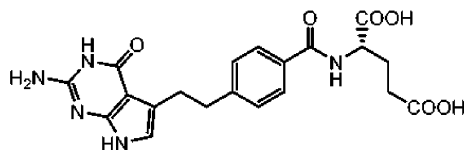
B1

034559

034559
B1

Предпосылки изобретения

Пеметрексед, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]-бензоил]-L-глутаминовая кислота формулы (I)



(I)

химически представляет собой фармацевтически активное соединение, используемое для терапии злокачественной плевральной мезотелиомы и для терапии второй линии немелкоклеточного рака легкого.

Соединение было впервые описано в EP 432677.

Динатрия гептагидрат пеметрекседа продается компанией Eli Lilly под торговой маркой ALIMTA® и поставляется в виде стерильного лиофилизованного порошка для внутривенного введения, доступного в однодозовых ампулах. Лиофилованный продукт доступен в количестве 100 и 500 мг/ампулу и разводится 0,9% раствором хлорида натрия при концентрации 25 мг/мл. После дополнительного разведения 0,9% раствором хлорида натрия до 100 мл его далее вводят внутривенно в течение 10 мин.

Было бы предпочтительно иметь стабильный, готовый к применению водостойкий раствор, который нужно только дополнительно развести перед введением. В частности, при применении потенциально токсичных фармацевтических средств, таких как пеметрексед, было бы желательно, чтобы такой раствор обеспечивал более легкие и безопасные манипуляции для специалиста по уходу за больным. Кроме того, было бы, в частности, желательно, чтобы стабильная композиция могла быть получена без применения способов лиофилизации.

Известно, что простой изотонический солевой раствор пеметрекседа не является фармацевтически приемлемым в коммерческих целях из-за распада на неприемлемые родственные соединения. Химическая неустойчивость пеметрекседа в основном объясняется распадом, вызванным окислением, и под воздействием кислоты. В соответствии с WO 2012/015810 были обнаружены и идентифицированы пять основных продуктов распада пеметрекседа. В кислотных условиях наблюдается декарбоксилирование глутаминовой кислоты. В щелочных условиях распад происходит путем гидролиза амида боковой цепи с последующим дезаминированием. В присутствии кислорода образуются два окислительных продукта распада.

В литературе приведено несколько примеров стабильных растворов, содержащих пеметрексед. В WO 2012/121523 описаны растворы для инъекций, содержащие пеметрексед, которые не содержат антиоксидантов. В WO 2013/144814 описаны стабильные готовые к употреблению фармацевтические композиции, содержащие пеметрексед, предпочтительно динатриевую соль, где композиция не содержит антиоксиданты, аминокислоты и хелатирующие вещества. Оба изобретения заявляют, что стабильность растворов достигается путем контроля содержания кислорода в растворе лекарственного средства и в свободном пространстве сосуда. Хотя теоретически распад можно предотвратить, контролируя содержание кислорода, на практике этого добиться затруднительно.

В WO 01/56575 описаны фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения жидкостей, содержащие пеметрексед, предпочтительно динатриевую соль, по меньшей мере один антиоксидант, выбранный из монотиоглицерина, L-цистеина и тиогликолевой кислоты, и вспомогательное вещество. В WO 2013/179248 описаны жидкие композиции, содержащие пеметрексед, органический амин, инертный газ и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В WO 2013/178214 описаны жидкие фармацевтические растворы, содержащие пеметрексед, предпочтительно динатриевую соль, растворитель и антиоксидант, выбранные из ацетилцистеина и 2-меркаптоэтансульфоната натрия. В WO 2012/015810 описаны жидкие композиции, содержащие пеметрексед, предпочтительно динатриевую соль, антиоксидант, выбранный из липоевой кислоты, дигидролипоевой кислоты и метионина, хелатирующий агент, выбранный из лактобионовой кислоты и цитрата натрия, и жидкую среду.

Повторное приведение примеров, указанных в предшествующем уровне техники, показывает, что длительная стабильность описанных композиций является недостаточной. Кроме того, некоторые из композиций являются нежелательными с токсикологической точки зрения.

Таким образом, с учетом известного уровня техники, указанного выше, все еще существует потребность в готовом к применению восстанавливаемом растворе, содержащем пеметрексед, который является безопасным и демонстрирует отличную долгосрочную стабильность.

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для лечения злокачественной плевральной мезотелиомы или немелкоклеточного рака легкого, подходящей для парентерального введения, включающей:

- a) 25-50 мг/мл пеметрекседа в форме дикислоты;
- b) аргинин;
- c) по меньшей мере один антиоксидант;
- d) 10-200 мг/мл пропиленгликоля; а также
- e) один или несколько парентеральных растворителей,

где ее получение осуществляют в атмосфере инертного газа и где аргинин присутствует в количестве, достаточном для достижения рН композиции в диапазоне от 8,3 до 9,1.

В одном из вариантов осуществления изобретения моноиольный антиоксидант представляет собой L-цистеин. В частном варианте осуществления изобретения L-цистеин присутствует в концентрации 0,5-4 мг/мл.

В ещё одном из вариантов осуществления изобретения концентрация пропиленгликоля находится в пределах 20-50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения парентеральный растворитель выбран из этанола, изопропанола, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, глицерина и воды для инъекций или их смесей. В частном варианте осуществления изобретения парентеральным растворителем является вода для инъекций.

В одном из вариантов осуществления изобретения аргинин присутствует в количестве по меньшей мере 2,5 экв. (моль/моль) относительно пеметрекседа в форме дикислоты.

Кроме того, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может необязательно содержать по меньшей мере одно хелатирующее вещество. В частном варианте осуществления изобретения хелатирующее вещество представляет собой лимонную кислоту.

Также предусмотрен способ получения указанной жидкой фармацевтической композиции, включающий растворение аргинина, пеметрекседа в форме дикислоты, моноиольного антиоксиданта и пропиленгликоля в растворителе, увеличение объема с помощью воды для инъекций, фильтрование и заполнение стеклянных сосудов. В одном из вариантов осуществления изобретения способ дополнительно включает растворение хелатирующего вещества в растворителе. В ещё одном из вариантов осуществления изобретения способ дополнительно включает стадию терминальной стерилизации.

Подробное описание настоящего изобретения

Как указано выше, в литературе приведено несколько примеров так называемых стабильных растворов, содержащих пеметрексед. Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что ни одна из описанных композиций, указанных в предшествующем уровне техники, не обладает достаточной долговременной стабильностью и что, кроме того, некоторые из композиций являются нежелательными с токсикологической точки зрения. Эксперименты в лаборатории авторов настоящего изобретения привели к разработке готового к применению восстанавливаемого раствора, содержащего пеметрексед, в котором конкретное сочетание компонентов, в пределах определенного диапазона рН, обеспечивает токсикологически безопасную композицию, демонстрирующую превосходную долговременную стабильность.

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, содержащей:

- a) пеметрексед в форме дикислоты;
- b) по меньшей мере один органический амин;
- c) по меньшей мере один антиоксидант;
- d) 10-200 мг/мл пропиленгликоля; а также
- e) один или несколько парентеральных растворителей,

где ее получение проводят в атмосфере инертного газа и где органический амин(амины) присутствует в количестве, достаточном для достижения рН композиции в пределах от 8,3 до 9,1.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержит пеметрексед динатрия или ионы натрия.

Растворимость пеметрекседа дикислоты является очень низкой в водных растворах с нейтральным или кислым рН. Для того чтобы получить водный раствор, в котором пеметрексед дикислота полностью растворена, в композицию добавляют один или несколько органических аминов. Органический амин предпочтительно представляет собой аргинин. Аргинин, используемый в настоящем изобретении, представляет собой предпочтительно но им не ограничиваясь, природную аминокислоту L-аргинин, который является дешевым и легко доступным. Органический амин присутствует в количестве по меньшей мере 2,5 экв. (моль/моль) относительно пеметрекседа дикислоты. Во-первых, добавление органического амина(ов) используется для растворения пеметрекседа дикислоты. Кроме того, при использовании избыточного количества органического амина, относительно пеметрекседа дикислоты, он также выполняет функцию обеспечения и поддержания рН композиции в желаемом диапазоне.

Для предотвращения кислотного распада пеметрекседной композиции настолько, насколько это возможно, рН жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 8,3 до 9,1. Предпочтительно рН составляет от 8,5 до 8,8. Нижний предел диапазона рН, соответствующего композиции по настоящему изобретению, составляет 8,3; ниже этой величины наблюдается выпадение осадка. Верхний предел диапазона рН композиции по настоящему изобретению составляет 9,1. Выше этого значения рН безопасность введения парентеральных композиций в периферические вены не может быть гарантирована.

Органический амин(ы) присутствует в количестве, достаточном для достижения желаемого диапазона рН жидкой фармацевтической композиции. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения аргинин присутствует в количестве, достаточном для достижения рН жидкой фармацевтической композиции в пределах от 8,3 до 9,1.

Подходящими антиоксидантами являются такие соединения, которые являются фармацевтически приемлемыми для применения в жидких фармацевтических композициях для человека. Обычные антиоксиданты, такие как ВНТ (бутилгидрокситолуол) и метионин, не обеспечивают желаемую стабильность заявленной композиции. Фактически, композиции, содержащие эти антиоксиданты, вызывают осаждение через 2 месяца хранения при 25°C. Неожиданно, антиоксиданты, наиболее эффективные в заявленной композиции, представляют собой монотиольные антиоксиданты, т.е. антиоксиданты, содержащие всего одну тиоловую функциональную группу. Примерами таких антиоксидантов являются L-цистеин, монотиоглицерин и тиогликолевая кислота. Наиболее предпочтительно антиоксидант представляет собой L-цистеин.

Антиоксидант присутствует в композиции по настоящему изобретению в концентрациях 0,5-10 мг/мл. Когда используемым антиоксидантом является L-цистеин, концентрация составляет 0,5-4 мг/мл, предпочтительно 1-2 мг/мл.

Для дальнейшего повышения стабильности жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению в композицию добавляют 10-200 мг/мл пропиленгликоля. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения водорастворимый пропиленгликоль присутствует в концентрациях 20-50 мг/мл. Эти концентрации пропиленгликоля считаются безопасными с токсикологической точки зрения, принимая во внимание также относительно короткое время введения жидкой композиции, содержащей пеметрексед.

Без привязки к какой-либо конкретной теории или гипотезе, пропиленгликоль, вероятно, за счет увеличения вязкости композиции неожиданно предотвращает в определенной степени воздействие пеметрекседа на кислород и, следовательно, способствует повышению устойчивости композиции к окислению.

Подходящие для парентерального применения растворители по настоящему изобретению представляют собой такие растворители, которые фармацевтически приемлемы для применения в жидких фармацевтических композициях для человека. Подходящий для парентерального применения растворитель по настоящему изобретению выбран из этанола, изопропанола, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, глицерина и воды или их смесей. Предпочтительно подходящий для парентерального применения растворитель выбран из этанола, изопропанола, диметилсульфоксида и воды или смеси. Наиболее предпочтительно подходящий для парентерального применения растворитель представляет собой воду или смесь спирта и воды. Вода должна быть фармацевтически приемлемого качества. Обычно используют воду с квалификацией "для инъекций", что определено в признанной фармакопее.

Для введения вода может содержать обычные вещества, регулирующие тоничность, обеспечивающие надлежащую осмолярность, например хлорид натрия, декстроза, маннит и т.д., в подходящих неограничивающих концентрациях, например водный солевой раствор.

Для дополнительной защиты композиции по настоящему изобретению от окисления необязательно может быть добавлено хелатирующее вещество. Общеизвестно, что ионы металлов вызывают окисление. Без привязки к какой-либо конкретной теории или гипотезе, окисление может быть вызвано ионами металлов, выщелоченными с поверхности стеклянного сосуда или эластомерной композиции пробки, в которой хранится композиция пеметрекседа, или ионами металлов, которые уже присутствуют в используемых растворителях и/или добавках. Присутствие хелатирующего вещества стабилизирует раствор пеметрекседа при длительном хранении. Подходящие хелатирующие вещества включают вещества, которые фармацевтически приемлемы для применения в композициях, вводимых человеку. Предпочтительно хелатирующее вещество, применяемое в настоящем изобретении, представляет собой лимонную кислоту или винную кислоту. Наиболее предпочтительно хелатирующее вещество представляет собой лимонную кислоту. Из-за присутствия в композиции аргинина образуется цитрат аргинина *in situ*. Обычно концентрация хелатирующего вещества в жидкой композиции составляет 1 мг/мл.

Настоящее изобретение также относится к способу получения жидкой фармацевтической композиции, включающему растворение органического(их) амина(ов), пеметрекседа дикислоты, антиоксиданта(ов), необязательно хелатирующего(их) вещества(веществ) и пропиленгликоля в растворителе (растворителях), увеличение объема с помощью воды (для инъекций), фильтрование и наполнение стеклянных сосудов. Способ по настоящему изобретению является простым, надежным и дешевым.

Жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно необязательно стерилизовать, используя способы, известные специалисту в данной области техники. Обычно стерилизация осуществляется в автоклаве при 121°C в течение 15 мин. Особенно предпочтительно, чтобы заявленная жидкая композиция была стабильной во время термической стерилизации.

Предпочтительно жидкую фармацевтическую композицию получают путем растворения аргинина в воде для инъекций с последующим добавлением последовательно пеметрекседа дикислоты, L-цистеина, необязательно лимонной кислоты и пропиленгликоля. Общий объем дополняют водой для инъекций. Затем полученный раствор фильтруют, заполняют в стеклянные сосуды и стерилизуют.

Способ получения жидкой композиции по настоящему изобретению осуществляют в атмосфере инертного газа для минимизации окисления пеметрекседа. Кроме того, необходимо удаление кислорода и влаги из свободного пространства герметизируемого сосуда. Это может быть достигнуто путем продувки герметизируемого контейнера инертным газом. Такие инертные газы представляют собой, например, азот, аргон или гелий или их смеси. Предпочтительным газом является азот.

Возможность применения композиции по настоящему изобретению изучена и подтверждена в исследованиях стабильности. В рамках настоящего изобретения в процессе исследований стабильности с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием УФ-детектора, работающего на подходящей длине волны (обычно 227 нм), были обнаружены примеси, присутствующие в композициях, содержащих пеметрексед. Количество примесей определяли на основе отклика детектора, выраженного в виде нормированной площади пика ("PAR"). В качестве приемлемого предела, демонстрирующего достаточную стабильность в соответствующей точке отбора проб, сумма пиков всех отдельных примесей в композициях по изобретению не должна превышать 2% от общего PAR. Пиковый размер любой отдельной примеси не должен превышать 1% от общего PAR.

Сумма пиков всех отдельных примесей, составляющая меньше 3% от общего PAR через 6 месяцев при 25°C, указывает на достаточную стабильность в течение по меньшей мере 18 месяцев при температуре 2-8°C.

Таким образом, предпочтительные композиции по настоящему изобретению характеризуются тем, что через 6 месяцев хранения в закрытом контейнере при температуре 25°C они демонстрируют меньше 3% от общего количества примесей. Альтернативно, предпочтительные композиции по настоящему изобретению характеризуются тем, что через 18 месяцев хранения в закрытом контейнере при температуре 2-8°C они демонстрируют меньше 2% от общего количества примесей.

Соответственно, температуры, при которых композиции по настоящему изобретению хранятся в процессе типичного хранения, в течение периода срока годности фармацевтической композиции предпочтительно составляют от 2 до 8°C. Композиции предпочтительно хранят в плотно закрытых оригинальных контейнерах, обычно в закрытых стеклянных сосудах. В таких условиях ожидаемый срок хранения композиций по настоящему изобретению составляет по меньшей мере 18 месяцев. Следует понимать, что растворы, содержащие пеметрексед, хранятся в температурном диапазоне, описанном в настоящем документе, по существу, в течение всего периода хранения перед разведением и/или введением пациенту, нуждающемуся в таком введении.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть использована в качестве лекарственного средства. Фармацевтическая композиция обычно может быть использована для лечения злокачественной плевральной мезотелиомы и немелкоклеточного рака легкого.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации объема настоящего изобретения, но не для его ограничения.

Примеры

Общий способ получения жидкой фармацевтической композиции.

Жидкие фармацевтические композиции примеров 1-23, как описано ниже, получали с использованием следующей процедуры.

Азот барботировали через воду для инъекции в течение приблизительно 20 мин. К соответствующему количеству воды добавляли органический амин при перемешивании. К раствору добавляли пеметрексед дикислоту и полученную смесь перемешивали до полного растворения. Добавляли антиоксидант. В случае ВНТ (бутилгидрокситолуол) добавляли раствор ВНТ в этаноле. При необходимости добавляли хелатирующее вещество. Добавляли пропиленгликоль и смесь перемешивали в течение 10 мин. Объем полученного раствора доводили до 1 мл водой для инъекций. Весь процесс растворения осуществляли в защитной атмосфере азота (за исключением процедуры примера 4). Раствор фильтровали через 0,22 мкм мембранный фильтр Dugaroge, разливали в стеклянные сосуды в атмосфере азота и сосуды закрывали. При необходимости готовые инъекционные растворы стерилизовали в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин.

Исследование стабильности.

Композиции испытывали в исследовании стабильности при температуре 25 и 40°C в закрытых стеклянных сосудах. Примеси обнаруживали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием УФ-детектором, работающим при 227 нм. Количество примесей рассчитывали на основе отклика детектора, выраженного в виде нормированной площади пика ("PAR").

Результаты.

Концентрация цистеина.

	Композиция			
	FXD мг/мл	Аргинин мг/мл	Пропиленглико ль мг/мл	Цистеин мг/мл
Пример 1	50	60	200	1
Пример 2	50	60	200	2

Образцы получали в атмосфере азота.

Пример 1. Результаты стабильности.

А) Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	3 м/25°C	6 м/25°C
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор желтого цвета
pH	8,99	8,90	8,92	8,85
Цвет	GY4-GY5	<Y3 - <GY3	<Y4	GY2-GY3
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
FXD (мг/мл)	53,05	50,04	50,52	49,64
ΣJMP (%IN)	0,34	0,58	0,37	0,41

В) Стерилизация паром 121°C/15 мин.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	6 м/25°C
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор темно-желтого цвета
pH	8,97	8,92	8,86
Цвет	GY4-GY5	<Y6	вне шкалы
Прозрачность	<I	<I	<I
FXD (мг/мл)	53,74	49,97	50,26
ΣJMP (%IN)	0,52	0,40	0,94

Пример 2. Результаты стабильности.

А) Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	3 м/25°C	6 м/25°C
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,98	8,91	8,88	8,86
Цвет	GY4-GY5	<Y7	<Y6	<Y6
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
FXD (мг/мл)	52,82	50,59	51,91	50,51
ΣJMP (%IN)	0,34	0,37	0,30	0,26

В) Стерилизация паром 121°C/15 мин.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	6 м/25°C
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Бесцветный раствор
рН	8,96	8,90	8,84
Цвет	GY4-GY5	<Y7	<Y7
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	54,32	50,63	51,13
ΣЛМР (%IN)	0,47	0,38	0,27

Инертная атмосфера азота.

	Композиция					
	PXD мг/м	Аргинин мг/мл	Пропиленглико мг/мл	Цистеин мг/мл	Винная мг/мл	Азот
Пример 3	25	30	100	1	1	Да
Пример 4	25	30	100	1	1	Нет

Пример 3. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°C	2 м/40 °C
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
рН	8,99	8,93	не измеряли
Цвет	<B9	<B9	<B9
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,85	25,87	25,09
ΣЛМР (%IN)	0,18	0,30	0,26

Пример 4. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°C	2 м/40°C
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Раствор желтого цвета	Раствор темно-желтого цвета
рН	8,99	8,89	не измеряли
Цвет	<B9	Y3	вне шкалы
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,36	25,02	23,70
ΣЛМР (%IN)	0,16	2,72	4,19

рН/разное количество аргинина.

	Композиция					
	РХД мг/мл	Аргинин мг/мл	Пропилен гликоль мг/мл	Цистеин мг/мл	Лимонная кислота мг/мл	рН*
Пример 5	25	30	100	2	1	8,5
Пример 6	25	40	100	2	1	8,9
Пример 7	25	40	100	2	1	9,4

*) При значении рН 8,3 возникало осаждение.

Образцы получали в атмосфере азота.

Значение рН 9,4 доводили добавлением избыточного количества L-аргинина.

Пример 5. Результаты стабильности.

Стерилизация паром 121°C/15 мин.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	2 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристик и	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
рН	8,46	8,52	8,52	8,55
Цвет	<BY9	<BY9	<BY9	<BY9
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
РХД (мг/мл)	25,39	25,86	25,69	25,76
ΣJMP (%IN)	0,21	0,20	0,24	0,26

Пример 6. Результаты стабильности.

Стерилизация паром 121°C/15 мин.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	2 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристик и	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
рН	8,89	8,92	8,88	8,91
Цвет	<BY9	<BY9	<BY9	<BY9
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
РХД (мг/мл)	24,94	25,25	25,83	25,84
ΣJMP (%IN)	0,16	0,23	0,20	0,18

Пример 7. Результаты стабильности.
Стерилизация паром 121°C/15 мин.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	2 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	N/A	Бесцветный раствор
pH	9,39	9,41	N/A	9,42
Цвет	<BY9	<BY9	N/A	<BY9
Прозрачность	<I	<I	N/A	<I
PXD (мг/мл)	24,32	25,69	N/A	24,91
ΣJMP (%IN)	0,23	0,26	N/A	0,28

Концентрация пропиленгликоля.

	Композиция			
	PXD мг/мл	Аргинин мг/мл	Пропиленгликоль мг/мл	Цистеин мг/мл
Пример 8	25	30	-	1
Пример 9	25	30	50	1
Пример 10	25	30	100	1

Образцы получали в атмосфере азота.

Пример 8. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°C	2 м/40°C
Визуальные характеристики	Почти бесцветный раствор	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,85	8,95	8,95
Цвет	<BY7	<Y4	Y3-Y4
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,01	24,25	24,64
ΣJMP (%IN)	0,22	1,66	2,75

Пример 9. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°C	2 м/40°C
Визуальные характеристики	Почти бесцветный раствор	N/A	Желтоватый раствор
pH	8,86	N/A	8,87
Цвет	<BY7	N/A	GY2-GY3
Прозрачность	<I	N/A	<I
PXD (мг/мл)	25,31	N/A	24,74
ΣJMP (%IN)	0,19	N/A	1,91

Пример 10. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°C	2 м/40°C
Визуальные характеристики	Почти бесцветный раствор	Раствор светло-зелено - желтого	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,85	8,91	8,93
Цвет	<Y7	<Y5	GY2-GY3
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,18	25,23	24,98
ΣЛМР (%IN)	0,18	0,55	1,13

Хелатирующее вещество.

	Композиция					
	PXD мг/мл	Аргинин мг/мл	Пропиленгликоль мг/мл	Цистеин мг/мл	Винная кислота мг/мл	Лимонная кислота мг/мл
Пример 11	25	30	100	1	-	-
Пример 12	25	30	100	1	1	-
Пример 13	25	30	100	1	-	1

Образцы получали в атмосфере азота.

Пример 11. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°C	2 м/40°C
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Раствор светлого желто-зеленого	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,85	8,91	8,93
Цвет	<Y7	<Y5	GY2-GY3
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,18	25,23	24,98
ΣЛМР (%IN)	0,18	0,55	1,13

Пример 12. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°С	2 м/40°С
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
pH	8,99	8,93	N/A
Цвет	<B9	<B9	<B9
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,85	25,87	25,09
ΣJMP (%IN)	0,18	0,30	0,26

Пример 13. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/40°С	2 м/40°С
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,99	9,03	9,09
Цвет	<B9	Y4	Y4
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	25,93	25,14	25,49
ΣJMP (%IN)	0,17	0,77	0,56

Антиоксидант.

	Композиция						
	PXD мг/мл	Аргинин мг/мл	Пропилен гликоль мг/мл	Цистеин мг/мл	N- ацетил- 1- цистеин мг/мл	Метионин мг/мл	ВНТ мг/мл
Прим. 14	50	50	200				0,15
Прим. 15	50	60	200			1	
Прим. 16	50	60	200			2	
Прим. 17	50	60	200	1			
Прим. 18	50	60	200	2			
Прим. 19	25	30	100		5		

Образцы получали в атмосфере азота.

Пример 14. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°С	2 м/25°С
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	<i>Тестирование стабильности прекращено из-за осаждения</i>
pH	8,56	8,53	
Цвет	У6	<У3	
Прозрачность	<I	<I	
PXD (мг/мл)	51,88	53,36	
ΣJMP (%IN)	0,25	1,01	

Пример 15. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°С	2 м/25°С
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	<i>Тестирование стабильности прекращено из-за осаждения</i>
pH	8,93	8,84	
Цвет	У6	У4	
Прозрачность	<I	<I	
PXD (мг/мл)	49,74	49,55	
ΣMP (%IN)	0,33	1,26	

Пример 16. Результаты стабильности.

Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°С	2 м/25°С
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	<i>Тестирование стабильности прекращено из-за осаждения</i>
pH	8,92	8,93	
Цвет	У5	У4	
Прозрачность	<I	<I	
PXD (мг/мл)	49,14	49,27	
ΣJMP (%IN)	0,41	1,35	

Пример 17. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,99	8,90	8,92
Цвет	GY4-GY5	<Y3-GY3	<Y4
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	53,05	50,04	50,52
ΣMP (%IN)	0,34	0,58	0,37

Пример 18. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристики	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета	Раствор светло-желтого цвета
pH	8,98	8,91	8,88
Цвет	GY4-GY5	<Y7	<Y6
Прозрачность	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	52,82	50,59	51,91
ΣMP (%IN)	0,38	0,37	0,30

Пример 19. Результаты стабильности.
Без стерилизации паром.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристики	Почти бесцветный раствор	Почти бесцветный раствор	N/A
pH	8,39	8,43	N/A
Цвет	<BY7	<BY7	N/A
Прозрачность	<I	<I	N/A
PXD (мг/мл)	25,70	25,33	N/A
ΣMP (%IN)	0,22	1,43	N/A

Влияние стерилизации паром.

	Композиция					
	PXD	Аргинин	Пропиленглик оль	Цистеин	Лимонная кислота	Стерилизация паром
	мг/м	мг/мл	мг/мл	мг/мл	мг/мл	
Пример 20	25	40	50	2	1	Без
Пример 21	25	40	50	2	1	121°C/15 мин
Пример 22	25	30*	50	2	-	Без
Пример 23	25	30*	50	2	-	121°C/15 мин

Образцы получали в атмосфере азота.

Пример 20. Результаты стабильности.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	2 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
pH	8,99	9,04	9,01	8,97
Цвет	<BY9	<BY9	<BY9	<BY9
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	24,93	24,67	24,97	24,62
ΣMP (%IN)	0,21	0,22	0,24	0,22

Пример 21. Результаты стабильности.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°C	2 м/25°C	3 м/25°C
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
pH	8,98	9,01	9,00	8,96
Цвет	<BY9	<BY9	<BY9	<BY9
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	24,81	24,59	24,75	24,96
ΣMP (%IN)	0,20	0,24	0,25	0,29

Пример 22. Результаты стабильности.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°С	2 м/25°С	3 м/25°С
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
pH	8,94	8,91	8,95	8,97
Цвет	<BY9	<BY9	<BY9	<BY9
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	24,80	24,34	25,05	25,02
ΣJMP (%IN)	0,24	0,25	0,24	0,29

Пример 23. Результаты стабильности.

Обозначение	Начало отчета	1 м/25°С	2 м/25°С	3 м/25°С
Визуальные характеристики	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор
pH	8,92	8,89	8,95	8,94
Цвет	<BY9	<BY9	<BY9	<BY9
Прозрачность	<I	<I	<I	<I
PXD (мг/мл)	24,73	25,01	24,94	24,99
ΣJMP (%IN)	0,29	0,28	0,29	0,30

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция для лечения злокачественной плевральной мезотелиомы или мелкоклеточного рака легкого, подходящая для парентерального введения, включающая:

- 25-50 мг/мл пеметрекседа в форме дикислоты;
- аргинин;
- по меньшей мере один моноиольный антиоксидант;
- 10-200 мг/мл пропиленгликоля; а также
- один или несколько парентеральных растворителей,

где указанная композиция получена в атмосфере инертного газа и где аргинин присутствует в количестве, достаточном для достижения pH композиции в диапазоне от 8,3 до 9,1.

2. Композиция по п.1, где моноиольный антиоксидант представляет собой L-цистеин.

3. Композиция по п.2, где L-цистеин присутствует в концентрации 0,5-4 мг/мл.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где концентрация пропиленгликоля находится в пределах 20-50 мг/мл.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где парентеральный растворитель выбран из этанола, изопропанола, диметилсульфоксида, диметилформамида, диметилацетамида, глицерина и воды для инъекций или их смесей.

6. Композиция по любому из пп.1-5, где парентеральным растворителем является вода для инъекций.

7. Композиция по любому из пп.1-6, где аргинин присутствует в количестве по меньшей мере 2,5 экв. (моль/моль) относительно пеметрекседа в форме дикислоты.

8. Композиция по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая по меньшей мере одно хелатирующее вещество.

9. Композиция по п.8, где хелатирующее вещество представляет собой лимонную кислоту.

10. Способ получения композиции по любому из пп.1-9, включающий растворение аргинина, пеметрекседа в форме дикислоты, моноиольного антиоксиданта и пропиленгликоля в растворителе, увеличение объема с помощью воды для инъекций, фильтрование и заполнение стеклянных сосудов.

11. Способ по п.10, дополнительно включающий растворение хелатирующего вещества в растворителе.

12. Способ по п.10 или 11, дополнительно включающий стадию терминальной стерилизации.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2