

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 007 633**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61M 5/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 41/00 (2010.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61J 1/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2016** **E 22152673 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 4011377**

54 Título: **Forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende pemetrexed**

30 Prioridad:

13.02.2015 IN 473MU2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.03.2025

73 Titular/es:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.00%)
Sun House, Plot N°. 201 B/1, Western Express
Highway, Goregoan (E)
400063 Mumbai, Maharashtra, IN

72 Inventor/es:

KUMAR, SAMARTH;
KANE, PRASHANT;
BHOWMICK, SUBHAS BALARAM;
GANORKAR, KIRTI;
MISTRY, RAMAJI KARSHANBHAI y
VARU, RAMAJI KARSHANBHAI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 007 633 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende pemetrexed

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene estabilidad a largo plazo.

Antecedentes de la invención

10 Los ingredientes activos propensos a la oxidación son difíciles de formular como formas de dosificación parenteral, ya que el agente activo se degrada rápidamente en soluciones acuosas debido a la presencia de oxígeno y agua. Pemetrexed es uno de esos ingredientes activos propensos a la oxidación, que se oxida en presencia de oxígeno y agua para formar impurezas degradantes. Esto conduce a la degradación química del resto de fármaco activo así como también a la decoloración física de la solución, lo que hace que la solución sea desagradable y no comercial.

15 Los productos actualmente disponibles/comercializados de pemetrexed (por ejemplo, Alimta®) se formulan como polvo liofilizado que permanece en estado seco hasta el almacenamiento y necesita ser reconstituido y diluido justo antes de su uso. Las preparaciones liofilizadas o secadas por liofilización tienen desventajas considerables. El proceso de preparación de estos liofilizados es complicado y costoso y la reconstitución requiere etapas de trabajo adicionales que presentan riesgos inconvenientes para el personal involucrado.

El documento EP2666463 divulga composiciones de pemetrexed, que incluyen potenciadores de la estabilidad, que se esterilizan mediante filtración.

20 Se han hecho intentos para preparar soluciones de pemetrexed y estabilizar las soluciones mediante el uso de antioxidantes, agentes complejantes como ciclodextrinas, aminoácidos y otros agentes estabilizadores. Estos excipientes que incluyen antioxidantes, aminoácidos, agentes complejantes, etc. califican como agentes extraños en la formulación de cualquier composición farmacéutica. Las autoridades sanitarias de todo el mundo están muy preocupadas por el nivel de dichos agentes extraños en las composiciones farmacéuticas, particularmente las destinadas al uso parenteral. Es tanto más conveniente evitar estos agentes para las composiciones que comprenden fármacos antineoplásicos como pemetrexed, ya que los pacientes que reciben quimioterapia y que ya se enfrentan a efectos secundarios graves del fármaco antineoplásico, no pueden tolerar ni siquiera un ligero aumento del efecto secundario que estos agentes extraños pueden causar. Por lo tanto, es conveniente mantener la cantidad de excipientes al mínimo. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una forma de dosificación para infusión intravenosa estable de pemetrexed que comprenda una composición de solución que no use ningún agente extraño, como antioxidantes/aminoácidos/agentes complejantes, etc., pero que siga siendo estable durante un período prolongado de tiempo, hasta la vida útil. La presente invención satisface esta necesidad.

Resumen de la invención

35 La presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende

a) un osmoagente y un gas inerte en solución en un vehículo acuoso parenteral,

40 b) un contenedor de infusión que contiene la composición de (a) y un gas inerte en el espacio superior, opcionalmente, un segundo contenedor que rodea el contenedor de infusión flexible, en donde la forma de dosificación está libre de antioxidantes, sometida a esterilización por calor húmedo y en donde las impurezas totales son inferiores al 2.0 % en peso.

La presente invención proporciona además una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende:

45 a) una composición que consiste esencialmente en pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable presente en una concentración que varía de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, un osmoagente y un gas inerte en solución en un vehículo acuoso parenteral, la solución tiene un volumen que varía de aproximadamente 50 ml a 1000 ml,

b) un contenedor de infusión rígido que contiene la composición de (a) y un gas inerte en el espacio superior, en donde las impurezas totales son inferiores al 2.0 % en peso.

Descripción de las figuras

50 La Figura 1 ilustra una realización de la presente invención en donde 1 representa un contenedor de infusión flexible.

La Figura 2 representa el segundo contenedor (2) fabricado de aluminio, que rodea al contenedor de infusión.

La Figura 3 representa la configuración de la forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con una realización de la presente invención, en donde 1 es el contenedor de infusión flexible que contiene la composición de pemetrexed, 2 es el segundo contenedor y 3 es el captador de oxígeno colocado en el espacio entre el contenedor de infusión y el segundo contenedor.

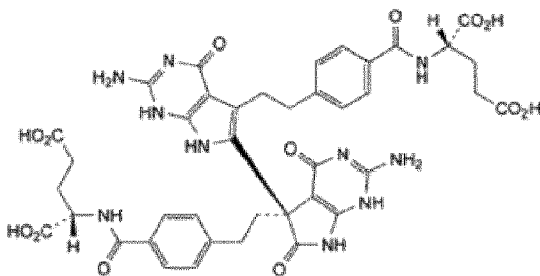
Descripción detallada de la invención

El término "que consiste esencialmente en" como se usa en la presente significa que la composición de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable está libre de antioxidantes, aminoácidos, aminas, agentes complejantes, ciclodextrinas o cosolventes tales como propilenglicol o cualquier otro excipiente que pueda actuar como estabilizador para la prevención de la degradación oxidativa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con la presente invención está libre de - antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico, ácido lipoico, galato de propilo, antioxidantes que contienen azufre tales como sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tioglicerol, etc.; aminoácidos o aminas tales como cisteína, lisina, metionina, dietanolamina, trometamina, meglumina, etc.; agentes complejantes tales como ciclodextrinas u otros agentes complejantes; cosolventes tales como, por ejemplo, etanol, propanol; glicoles como propilenglicol, polietilenglicol, trimetilenglicol, butilenglicol, etc.

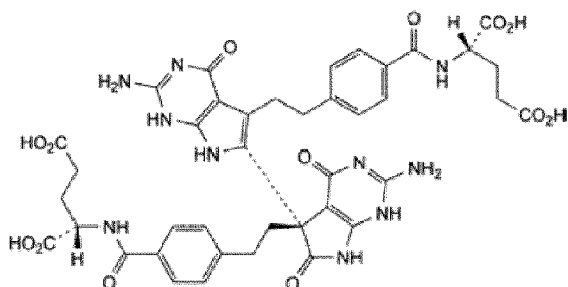
El término 'antioxidante' como se usa en el contexto de la presente invención se refiere a compuestos que poseen un potencial de oxidación mayor que el pemetrexed. En aras de la claridad, el término "antioxidante", tal como se usa en la presente, no pretende incluir agentes quelantes. Adecuadamente, la forma de dosificación para infusión intravenosa está libre de antioxidantes tales como ácido ascórbico, ácido lipoico, galato de propilo, antioxidantes que contienen azufre tales como sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tioglicerol y similares.

El término 'impurezas totales' como se usa en la presente se refiere a la suma de todas las impurezas conocidas y desconocidas de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable presentes en la composición de la presente invención, ya sea inicialmente o durante el almacenamiento. Las impurezas totales se expresan como % en peso, es decir, % del contenido de pemetrexed indicado en la composición. Por la frase impurezas totales inferiores al 2 % en peso, puede entenderse que la forma de dosificación intravenosa contiene impurezas totales por debajo del 2 % en peso de pemetrexed en cualquier momento durante la vida útil del producto, a temperatura ambiente (15-30 °C). El ensayo del fármaco, así como también el contenido de impurezas conocidas y desconocidas, puede analizarse por cualquier medio adecuado. En un método específico, se analizó mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución. Sin embargo, se puede usar cualquier técnica cromatográfica adecuada.

La impureza B, como se usa en la presente en la solicitud, es una impureza de degradación de pemetrexed y se denomina químicamente como ácido (2S,2'S)-2,2'-[[[(5R)-2,2'-diamino-4,4',6-trioxo-1,4,4',6,7,7'-hexahidro-1'H,5H-5,6'-bipirrol[2,3-d] pirimidina-5,5'-diil]bis(etileno benceno-4,1-diilcarbonilimino)] dipentanodioico. La estructura química de la impureza B es la siguiente:



La impureza C, como se usa en la presente en la descripción, es otra impureza de degradación de pemetrexed y se denomina químicamente como ácido (2S,2'S)-2,2'-[[[(5S)-2,2'-diamino-4,4',6-trioxo-1,4,4',6,7,7'-hexahidro-1'H,5H-5,6'-bipirrol[2,3-d]pirimidina-5,5'-diil]bis(etileno benceno-4,1-diilcarbonilimino)] dipentanodioico. La estructura química de la impureza C es la siguiente:



El término "estéril", como se usa en el contexto de la invención, significa que la solución acuosa se ha llevado a un estado de esterilidad y la solución cumple con los requisitos de esterilidad de las Farmacopeas estándar como las Farmacopeas de los Estados Unidos (USP) hasta la vida útil.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende:
- a. una composición que consiste esencialmente en pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, un osmoagente y un gas inerte en solución en un vehículo acuoso parenteral,
 - b. un contenedor de infusión que contiene la composición de (a) y un gas inerte en el espacio superior,
- 10 c. opcionalmente un segundo contenedor que rodea el contenedor de infusión,
- en donde la forma de dosificación está libre de antioxidantes, sometida a esterilización por calor húmedo, y en donde las impurezas totales son inferiores al 2.0 % en peso.

15 La composición comprende pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de la base de pemetrexed incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio y de amonio sustituido, tales como por ejemplo, las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, amonio, trimetilamonio, trietilamonio, monoetanolamonio, trietanolamonio, trometamina, piridinio, piridinio sustituido y similares. Aunque puede usarse cualquier de las sales de pemetrexed farmacéuticamente aceptables adecuadas, preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es pemetrexed disódico heptahidratado. La cantidad o concentración de pemetrexed usada en la presente descripción se expresa como cantidades equivalentes a la forma de ácido libre de pemetrexed.

20 Pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en la composición de la forma de dosificación intravenosa de la presente invención en cantidades que varían de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, como por ejemplo 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg/ml, por ejemplo en una cantidad que varía entre aproximadamente 0.7 a aproximadamente 21 mg/ml. En una realización, se usa heptahidrato de pemetrexed disódico y está presente en una cantidad que varía de 0.7 mg y 21 mg/ml, tal como 5 mg/ml a 15 mg/ml, por ejemplo 9 mg/ml (expresado como cantidad equivalente forma de ácido libre de pemetrexed).

30 En una realización, la composición comprende pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable presente en una concentración que varía de aproximadamente 0.7 mg/ml a aproximadamente 21 mg/ml. En una realización, la forma de dosificación de infusión intravenosa comprende un contenedor de infusión.

35 En una realización, el vehículo acuoso parenteralmente aceptable es agua para inyección o cualquier otro vehículo acuoso adecuado para la administración parenteral. En una realización, la composición tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 50 a 1000 ml. El volumen de la composición contenida en el contenedor de infusión puede variar de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 1000 ml, tal como 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800 o 900 ml, por ejemplo, de aproximadamente 75 ml a aproximadamente 500 ml. En una realización particular, el volumen de composición es de 100 ml. La forma de dosificación intravenosa de la presente invención tiene una configuración tal que hace que la forma de dosificación sea adecuada para la infusión directa o también puede denominarse forma de dosificación 'lista para administrar o lista para infundir. La forma de dosificación tiene una concentración y un volumen particulares de la composición en cada contenedor, de manera que no hay necesidad de dilución antes de la administración, es decir, la composición se puede infundir directamente desde el contenedor de infusión al paciente que lo necesita. Tales formas de dosificación de pemetrexed son particularmente ventajosas porque no requieren etapas intermedias de dilución o reconstitución antes de la administración de la infusión intravenosa al paciente.

45 En una realización particular, la concentración de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable puede variar de aproximadamente 0.7 mg/ml a aproximadamente 21 mg/ml y en donde el volumen de solución de

fármaco por forma de dosificación unitaria puede variar de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 1000 ml. La concentración y el volumen de la solución se adaptan para lograr la dosis deseada de pemetrexed. Es preferible que la concentración y el volumen sean tales que para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) promedio, solo una unidad de la forma de dosificación sea suficiente para suministrar la dosis prescrita. Por ejemplo, para un paciente que tiene un BSA de 1.6 mg/m² la dosis total en mg, en base a la dosis aprobada de 500 mg/m² viene a ser 800 mg. En una realización, la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención comprende 100 ml de solución de pemetrexed que tiene una concentración de 8 mg/ml. En otra realización, la concentración de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable puede variar de aproximadamente 5.0 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml y en donde el volumen de solución de fármaco por forma de dosificación unitaria puede variar de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 1000 ml. La concentración y el volumen de la solución se adaptan para lograr la dosis deseada de pemetrexed.

La composición que tiene forma de una solución acuosa comprende un osmoagente, un solvente acuoso parenteralmente aceptable y, si se requiere, un agente de ajuste del pH. El osmoagente es un agente usado para hacer que la composición o solución de pemetrexed sea isotónica o isosmótica para los fluidos del plasma, de manera que la composición/solución tenga una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 250-375 mOsm/kg, preferentemente 270-330 mOsm/kg. El osmoagente puede usarse en cantidades adecuadas para hacer que la composición sea isotónica y tenga una osmolalidad en el intervalo anterior. El osmoagente usado en la composición de la presente invención puede seleccionarse de, pero sin limitarse a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa y similares y mezclas de los mismos. De acuerdo con una realización preferida, el osmoagente es el cloruro de sodio. Puede usarse en una cantidad que varía de aproximadamente el 0.4 % p/v a aproximadamente el 1.0 % p/v. De acuerdo con otra realización, el agente osmótico puede ser dextrosa y puede usarse en una cantidad que varía de aproximadamente el 2 % p/v a aproximadamente el 5.0 % p/v.

En una realización, la composición de pemetrexed comprende un agente de ajuste del pH. El uso de un agente de ajuste de pH es opcional. Puede usarse adecuadamente, si es necesario, para mantener el pH de la composición de solución en el intervalo de aproximadamente 6.0 a 9.0, preferentemente de aproximadamente 7.0 a 8.0, más preferentemente de aproximadamente 7.0 a 7.4. La solución puede tener un pH en el intervalo deseado incluso sin añadir un agente de ajuste de pH bajo el efecto de otros ingredientes presentes en la solución. El agente de ajuste del pH que puede usarse en la composición de la presente invención incluye, pero no se limita a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido tartárico, hidróxido de potasio y similares y mezclas de los mismos.

La composición de la presente invención tiene forma de solución acuosa. La solución acuosa contiene un gas inerte en estado disuelto. El gas inerte en una realización puede ser nitrógeno, argón o helio o mezclas de los mismos. El gas inerte en estado disuelto en solución puede lograrse por medios adecuados como la purga del gas inerte en solución. La purga de gas inerte se puede llevar a cabo en una o más etapas mientras se fabrica la composición o la solución a granel de pemetrexed. Esto puede incluir purgar con gas inerte el vehículo parenteral acuoso, como agua para inyección, antes de la adición de pemetrexed, y purgar la solución acuosa durante o después de la adición de pemetrexed u otro(s) excipiente(s). La composición de solución de pemetrexed de acuerdo con una realización preferida de la presente invención consiste esencialmente en un gas inerte en la solución, de manera que el contenido de oxígeno disuelto en la solución que tiene el vehículo acuoso parenteral sea inferior a 2 ppm (partes por millón), preferentemente menos de 1 ppm.

El contenedor de infusión de la presente invención que contiene la composición de pemetrexed, puede ser de naturaleza flexible o rígida. El contenedor de infusión es preferentemente un contenedor de un solo compartimento, adecuado para la infusión parenteral del contenedor de la composición en el mismo. El contenedor puede ser de una sola capa o de múltiples capas. En una realización, los contenedores de perfusión tienen una única salida destinada a la extracción de la solución acuosa del contenedor mientras se administra.

La forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención puede comprender un contenedor de infusión flexible que se fabrica de un material plástico u otro material polimérico. Los ejemplos no limitantes del contenedor de infusión flexible incluyen una bolsa de infusión, un saquito de infusión flexible, una bolsa blanda, una botella de infusión, una película o una jeringa de plástico precargada. El plástico o cualquier otro material polimérico del que se hace el contenedor de infusión flexible, puede seleccionarse entre, pero sin limitarse a, polímeros poliolefinicos -polietileno, polipropileno; polímeros de cicloolefina, copolímeros de cicloolefina, polímeros de poliolefina a base de polipropileno; poliamidas, poliésteres, acetato de etilvinilo, polímeros de poliolefina-polietileno modificados o polímeros a base de estireno-poliolefina y copolímeros de bloque de los mismos. Estos contenedores de infusión flexibles pueden tener una o más capas de materiales plásticos/poliméricos.

El material plástico o polimérico que constituye el contenedor de infusión flexible puede tener una velocidad de transmisión de oxígeno de aproximadamente 100 a 1400 (ml o cm³)/(m²,24 horas.atm), una velocidad de

transmisión de vapor de agua de aproximadamente 0.2 a 6.0 g/(m².día) y una velocidad de transmisión de dióxido de carbono de aproximadamente 3000 a 6500 (ml o cm³)/(m²,24 horas. atm). El contenedor de infusión flexible puede estar formado por una capa exterior de poliamida 11, un lazo intermedio de poliolefina modificada y una capa interior de polietileno lineal de baja densidad. Estos contenedores tienen una

5 velocidad de transmisión de vapor de agua de 2 g (m².día) cuando se mide a (40 °C/90 % de humedad relativa); velocidad de transmisión de oxígeno de 900 ml/(m²,24 horas.atm) cuando se mide a (23 °C/0 % de humedad relativa) y una velocidad de transmisión de dióxido de carbono de 600 ml/(m²,24 horas.atm) cuando se mide a 23 °C/0 % de humedad relativa. Tales contenedores están disponibles comercialmente y son fabricados por Hosokawa como Polyelite AE-1[®]. El contenedor de infusión flexible se puede fabricar de un

10 material que comprende un polímero de olefina cíclica tal como un homopolímero de cicloolefina o un copolímero de cicloolefina o mezcla de los mismos. El contenedor de infusión flexible puede comprender una capa interna fabricada de un polímero de cicloolefina, una capa intermedia fabricada de un polímero de polietileno lineal de baja densidad y una capa exterior fabricada de un polímero de polietileno de baja densidad. La capa interna permanece en contacto con la composición. Tales contenedores están disponibles comercialmente y son fabricados por Hosokawa como bolsa de película Polyelite EHC[®]. Estos contenedores

15 tienen una velocidad de transmisión de vapor de agua de 2 g (m².día) cuando se mide a (40 °C/90 % de humedad relativa); velocidad de transmisión de oxígeno de 570 ml/(m²,24 horas.atm) cuando se mide a (23 °C/0 % de humedad relativa) y una velocidad de transmisión de dióxido de carbono de 3400 ml/(m²,24 horas.atm) cuando se mide a 23°C/0 % de humedad relativa. El contenedor de infusión flexible puede estar formado por una capa exterior de polímero de polipropileno con copolímero de bloque de estireno-etileno-

20 butileno (SEB) y una capa intermedia e interna fabricada de polímero de poliolefina a base de polipropileno con copolímero de bloque de estireno-etileno-butileno. Dichos contenedores están disponibles comercialmente bajo la marca Inerta 103[®] y son fabricados por Technoflex. Estos contenedores tienen una velocidad de transmisión de vapor de agua de 0.62 g (m².día) cuando se mide a 23 °C/60 % de humedad relativa; permeabilidad al oxígeno de 1110 ml/(m²,24 horas.atm) cuando se mide a 23 °C/40 % de humedad relativa y velocidad de transmisión de dióxido de carbono de 5149 ml/(m²,24 horas.atm). En otra realización, el contenedor flexible se fabrica de una película de poliolefina multicapa que tiene capas de afuera hacia

25 adentro fabricadas de CPET-Tie-PE-Tie-EPC. Dichos contenedores están disponibles como películas M312 y M312A[®] de Sealer Air Corporation. Estos contenedores tienen una velocidad de transmisión de vapor de agua de 5.0 g (m².día) cuando se mide a 38 °C/100 % de humedad relativa; velocidad de transmisión de oxígeno de 1315 cm³/(m²,24 horas.atm) cuando se mide a 73 °F/0 % de humedad relativa y velocidad de transmisión de dióxido de carbono de 3945 cm³/(m²,24 horas.atm).

Los contenedores de infusión flexibles, particularmente una bolsa de infusión, pueden incluir un puerto de infusión Minitulipe[®] que es un conector de infusión que tiene tres partes ensambladas que incluyen un tapón

35 central fabricado de caucho de clorobutilo (sin látex), una parte superior rompible y una parte inferior, ambas de policarbonato. El contenedor de infusión flexible puede contener un extremo de puerto de suministro para la inserción de una cánula/aguja de equipo de infusión. En una realización, el contenedor/bolsa de infusión flexible y el puerto de suministro que se conecta a la aguja de infusión pueden formar un sistema mediante el cual, durante la administración de la solución al paciente, el vacío creado por la salida de la solución se acomoda por la elasticidad o flexibilidad de la bolsa de infusión en lugar de la entrada de aire externo no estéril. La forma de dosificación puede ventajosamente mantener la esterilidad de la solución hasta que llega al paciente.

Además, se encontró que cuando el contenedor de infusión es un contenedor rígido, la forma de dosificación intravenosa se mantuvo estable sin la presencia de un segundo contenedor. En consecuencia, en un aspecto,

45 la presente invención proporciona una forma de dosificación de infusión intravenosa que comprende

- (a) una composición que consiste esencialmente en pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable presente en una concentración que varía de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, un osmoagente y un gas inerte en solución en un vehículo acuoso parenteral, teniendo la solución un volumen que varía de aproximadamente 50 ml a 1000 ml,
- 50 (b) un contenedor de infusión rígido que contiene la composición de (a) y un gas inerte en el espacio superior, en donde las impurezas totales son menores del 2.0 % en peso.

Típicamente, los contenedores de infusión rígidos adecuados para la forma de dosificación de infusión intravenosa de la presente invención están hechos de un material tal como vidrio, particularmente, vidrio silicizado Tipo I. Ejemplos no limitativos de contenedores de infusión rígidos incluyen un vial de infusión, una

55 botella de infusión o una jeringa precargada que tiene capacidad para llenar de 50 ml a 1000 ml, preferiblemente de 100 ml a 500 ml de la solución.

La forma de dosificación para infusión intravenosa puede comprender un segundo contenedor. El segundo contenedor puede contener el contenedor de infusión. El segundo contenedor puede ser adecuadamente un saquito, bolsa, película, envoltura o caja de cartón que rodea el contenedor de infusión. Los segundos contenedores no solo proporcionan protección a la solución de pemetrexed de la luz, sino que también protegen el contenedor de infusión de ser manipulado o mal usado. Se diseña de manera que proporcione

60

una identidad única a la forma de dosificación intravenosa de la presente invención. Los segundos contenedores se fabrican de un material que tiene propiedades de barrera contra el oxígeno, la luz y la humedad. El segundo contenedor también se puede fusionar con el contenedor de infusión en donde puede no haber espacio entre los dos contenedores. La fusión del segundo contenedor con el contenedor de infusión es posible de varias formas. Por ejemplo, el contenedor fusionado se forma y se sella in situ al empaquetar el contenedor de infusión en el segundo contenedor y someterlo a compresión a una temperatura de fusión. En este caso, el contenedor de infusión es un contenedor rígido y el material del segundo contenedor que entra en contacto con el contenedor de infusión tiene un punto de fusión por debajo de la temperatura de fusión utilizada en el proceso. Como alternativa, un contenedor de infusión rígido puede recubrirse con una composición de solución o suspensión que comprende materiales que tienen la capacidad de formar una película de barrera.

El segundo contenedor puede ser un saquito envolvente de múltiples capas, que tiene una capa fabricada de material captador de oxígeno. Los ejemplos no limitantes del material que constituye el segundo contenedor incluyen aluminio, varios polímeros y copolímeros como poliamida, copolímero de alcohol etilvinílico, etc. Se prefieren los contenedores a base de aluminio e incluyen saquitos de aluminio, películas chapadas en aluminio, hojas de aluminio, películas laminadas de aluminio, películas compuestas de aluminio coextruidas con otros polímeros como polietileno, polipropileno, EVA, EMA, EAA, etc. El segundo contenedor puede ser un saquito envolvente fabricado de una película de aluminio de polímero compuesto que tiene PET, Nylon-6, hoja de aluminio y CPP (copolímero de bloque de polipropileno/etileno) desde el exterior hacia el interior, las capas se coextruyen y/o fijan mediante un adhesivo con la otra capa. El segundo contenedor puede ser un saquito envolvente fabricado de PET/NY/Aluminio/capa absorbente de oxígeno/Polietileno. En otra realización preferida, el segundo contenedor es un saquito envolvente fabricado de PET/NY/Aluminio/capa absorbente de oxígeno/Polipropileno. El segundo contenedor puede ser un saquito envolvente fabricado de PET/NY/AL/OA/ CPP.

El captador de oxígeno o el material de la capa captadora de oxígeno puede ser un material adecuado capaz de absorber oxígeno rápidamente y tener una buena capacidad de absorción de oxígeno y resistencia al calor. Los ejemplos no limitantes de tales materiales captadores de oxígeno incluyen hierro, sílice, carbón vegetal, etc. El material captador de oxígeno puede ser un material a base de hierro. El captador de oxígeno puede ser un captador/absorbente de oxígeno de tipo autorreactivo a base de hierro o de tipo dependiente de agua a base de hierro (tales como los comercializados bajo la marca AGELESS®). El captador de oxígeno puede estar formado por polvo de hierro tratado que tiene un tiempo de absorción de oxígeno que varía de aproximadamente 30 minutos a 48 horas; y el tiempo de manipulación al aire libre a 25 °C varía de 30 minutos a 4 horas.

El contenedor de infusión flexible es una bolsa de infusión fabricada de un plástico flexible o material polimérico y el segundo contenedor es un saquito flexible envolvente fabricada de aluminio que rodea la bolsa de infusión y el espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa envolvente se ocupa por un gas inerte o vacío. El gas inerte se usa para lavar o reemplazar el aire entre el espacio de la bolsa de infusión y el segundo contenedor, antes de la etapa de procesamiento adicional, tal como por ejemplo, someter a esterilización por calor húmedo, particularmente cuando la bolsa de infusión no es impermeable y lo hace algo permeable cuando se aplica calor y presión. Adecuadamente, el segundo contenedor puede comprender además un captador de oxígeno, que puede colocarse en el espacio entre el contenedor de infusión y el segundo contenedor. El segundo contenedor puede ser un saquito envolvente de múltiples capas, que tiene una capa fabricada de material captador de oxígeno.

En una realización, cuando el contenedor de infusión es un contenedor rígido, por ejemplo, uno que está hecho de vidrio, como por ejemplo un vial de vidrio. La forma de dosificación puede comprender opcionalmente un segundo contenedor. El contenedor de infusión rígido puede estar rodeado por un segundo contenedor con un gas inerte en el espacio entre el contenedor de infusión y el segundo contenedor. El segundo contenedor, cuando está presente, puede seleccionarse entre una caja de presentación; una envoltura de aluminio o una bolsa transparente que cubre y sella el contenedor de infusión; o una envoltura de aluminio o una bolsa transparente (segundo contenedor) que cubre y sella el contenedor de infusión, en donde además el espacio entre la bolsa de aluminio o transparente y el contenedor de infusión está ocupado con un gas inerte (como nitrógeno o argón). El segundo contenedor puede comprender además un captador de oxígeno, que puede colocarse en el espacio entre el contenedor de infusión y el segundo contenedor.

Se encontró que la presencia de un gas inerte en el espacio superior del contenedor de infusión era importante para lograr una estabilidad adecuada de Pemetrexed en la solución acuosa. Esto es particularmente cierto porque la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención es una forma de dosificación lista para infundir, es decir, que se puede infundir directamente, y tiene un volumen mayor del contenedor que contiene la composición de pemetrexed. Como tal, se sabe que el pemetrexed es altamente susceptible al oxígeno y, para lograr una solución estable, las técnicas anteriores enseñan el uso de estabilizadores y/o antioxidantes. Sin embargo, ventajosamente la composición de solución de la presente invención es estable a pesar de la ausencia de estabilizadores añadidos tales como antioxidantes, aminoácidos, aminos, agentes complejantes tales como ciclodextrinas o cosolventes tales como

propilenglicol. La forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención proporciona la capacidad de evitar el uso de antioxidantes o conservantes. Durante toda la vida útil, se puede conservar el nivel de gas inerte en la solución y en el espacio superior, así como también la esterilidad de la solución intravenosa. Además, lo que es más importante, la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención proporciona un producto esterilizado terminalmente que es la opción insustituible para lograr la esterilidad de las formas de dosificación parenterales.

En una realización, en donde la forma de dosificación para infusión intravenosa comprende un contenedor de infusión rígido, la forma de dosificación se prepara mediante un método que comprende las etapas de:

- a) disolver pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable y un osmoagente en un vehículo acuoso parenteral,
- b) llenar la solución de la etapa (a) en un contenedor de infusión rígido,
- c) tapar hasta la mitad el contenedor rígido,
- d) mantener el contenedor semicerrado en una cámara cerrada que tiene un ambiente de gas inerte durante al menos 30 minutos,
- e) tapar y sellar el contenedor rígido,
- f) someter el contenedor de la etapa (e) a esterilización por calor húmedo,

en donde en cada una de las etapas anteriores, se mantienen condiciones de oxígeno bajo en la solución y/o en el espacio superior del contenedor rígido

Las condiciones de oxígeno bajo se mantienen por medio de la purga de la solución acuosa de pemetrexed con un gas inerte como nitrógeno o argón, en donde los niveles de oxígeno disuelto son inferiores a 1 parte por millón, enjuague o llenado del espacio superior del contenedor con el gas inerte y mantenimiento de la atmósfera inerte durante un período de tiempo que varía de 30 minutos a 4 horas, en dependencia del tamaño del lote de fabricación. Además, el espacio entre el contenedor de infusión flexible y el segundo contenedor se reemplaza con un gas inerte, mediante técnicas adecuadas, tales como enjuagar el espacio entre los dos contenedores con un gas inerte durante el sellado del segundo contenedor o al crear vacío en el espacio entre el contenedor de infusión y segundo contenedor y purgar un gas inerte como nitrógeno en el espacio y sellar el segundo contenedor. Alternativamente, las condiciones de oxígeno bajo se mantienen al crear y mantener el vacío en el espacio entre el contenedor de infusión flexible y el segundo contenedor mediante succión y eliminación completas del aire del espacio. En una realización, la condición de oxígeno bajo también se mantiene durante el autoclave en donde, durante la esterilización, la sobrepresión de aire se mantiene mediante el uso de un gas inerte o comprimido. Preferentemente, la solución acuosa de pemetrexed se purga con un gas inerte como nitrógeno o argón de modo que el contenido de oxígeno disuelto en la solución sea inferior a 1 ppm (partes por millón). Además, el espacio superior del contenedor, es decir, el espacio por encima de la solución en el contenedor, se sustituye por un gas inerte, mediante el enjuague del gas inerte en el espacio superior. En una realización, la condición de oxígeno bajo también se mantiene durante la esterilización en autoclave, en donde durante la esterilización se mantiene la sobrepresión de aire utilizando un gas inerte o comprimido.

La etapa adicional de mantener la forma de dosificación durante al menos 24 horas antes de la esterilización por calor húmedo, es decir, la etapa de proporcionar un tiempo de retención al contenedor de infusión sellado, antes de someter el contenedor de infusión a la esterilización terminal por calor húmedo, conduce a una estabilización mejorada, de manera que la forma de dosificación muestra una estabilidad mejorada. Adecuadamente, en esta realización, el tiempo de retención puede variar de al menos 1 hora a 5 días o más, preferentemente de aproximadamente 12 horas a 72 horas, preferentemente de aproximadamente 24 horas a 48 horas.

Se encontró que la forma de dosificación para infusión intravenosa preparada por los métodos anteriores tenía impurezas totales inferiores al 2.0 % en peso. Sorprendentemente, se descubrió que, a pesar de no tener estabilizadores añadidos y someter la forma de dosificación a esterilización terminal, por ejemplo mediante esterilización con calor húmedo a 121 °C durante 15 minutos y a una presión reducida de 3.5 Barr, el aumento de las impurezas totales de pemetrexed fue inferior al 0.2 % en peso. Este fue de hecho un hallazgo sorprendente. Esto indica que la forma de dosificación intravenosa preparada de acuerdo con este método resiste la esterilización terminal sin comprometer la estabilidad química.

Las pruebas de estabilidad indicaron que las formas de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención se mantuvieron estables a lo largo de la vida útil del producto, de manera que las impurezas totales permanecieron por debajo del 2.0 % en peso y la mayor impureza desconocida y otras impurezas conocidas permanecieron por debajo del 0.2 % en peso en cualquier momento dado durante la vida útil del producto tras el almacenamiento de 0-24 meses en diferentes condiciones de almacenamiento: a temperatura ambiente y

en condiciones de refrigeración. La composición de solución de pemetrexed también se mantuvo físicamente estable, de manera que no se produjo precipitación, cristalización ni cambio de color durante el almacenamiento y el valor del porcentaje de transmitancia de la solución permaneció superior al 90 %, preferentemente superior al 95 % durante el almacenamiento a largo plazo de 12-24 meses a temperatura ambiente. En una realización, la forma de dosificación para infusión intravenosa tiene una vida útil de 12-24 meses.

En particular, en el caso de los contenedores rígidos, se observó sorprendentemente que una forma de dosificación preparada mediante un proceso que implica la etapa de mantener el contenedor medio tapado en una cámara cerrada que tiene un entorno de gas inerte durante al menos 30 minutos antes de la esterilización por calor húmedo, muestra una estabilidad mejor y mejorada en comparación con una forma de dosificación preparada mediante un proceso que no implica dicha etapa de proporcionar el tiempo de espera y en donde el tapado y la esterilización del envase rígido se llevaron a cabo inmediatamente después del llenado. Adecuadamente, de acuerdo con esta realización, el tiempo de espera proporcionado puede variar de al menos 30 minutos a 5 días o más, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a 48 horas.

En algunas realizaciones, cuando los niveles de oxígeno disuelto en la solución acuosa durante la fabricación no se controlaron a menos de 1 ppm (por ejemplo, al no purgar un gas inerte como el nitrógeno en la solución acuosa), y en su lugar, el vehículo parenteral acuoso tenía un nivel de oxígeno disuelto de aproximadamente 7 ppm, se encontró sorprendentemente que, a pesar de los altos niveles de ppm de oxígeno neto, si se proporciona un tiempo de retención antes de la etapa de esterilización (es decir, en el caso de contenedores rígidos, mantener el contenedor rígido medio tapado en una cámara cerrada que tiene un ambiente de gas inerte durante al menos 30 minutos; y en el caso de contenedores de infusión flexibles, mantener el contenedor de infusión flexible que está envuelto con un segundo contenedor y tener un gas inerte o vacío en el espacio entre el contenedor flexible y el segundo contenedor, durante al menos 12 horas a temperatura ambiente) los niveles de impurezas totales e impurezas de degradación B y C y la única impureza desconocida más alta permanecen bien controlados después de la esterilización en autoclave o esterilización por vapor. En particular, el nivel de degradación de las impurezas B y C se controló espectacularmente bien en comparación con otro experimento en donde no se proporcionó tiempo de mantenimiento antes de la esterilización con vapor. En el caso de formas de dosificación para infusión intravenosa que comprenden el contenedor rígido, los niveles de impurezas B y C observados después de la esterilización en autoclave fueron aproximadamente tres veces más bajos cuando se proporcionó un tiempo de espera en comparación con cuando no se proporcionó ningún tiempo de espera. En el caso de las formas de dosificación para infusión intravenosa que comprenden el contenedor flexible, los niveles de impurezas B y C observados después de la autoclave fueron aproximadamente cuatro veces menores cuando se proporcionó un tiempo de retención de 24 horas en comparación con cuando no se proporcionó tiempo de retención. Por lo tanto, se encontró sorprendentemente que la etapa de proporcionar un tiempo de retención antes de la etapa de esterilización con vapor imparte una mejor estabilidad a la forma de dosificación para infusión intravenosa y permite una garantía de estabilidad incluso en caso de que los niveles de oxígeno disuelto en la solución acuosa del fármaco se monitoreen o mantengan a un nivel por debajo de 1 ppm. Esto es bastante sorprendente dado que el pemetrexed es muy sensible al oxígeno y susceptible a la degradación oxidativa e hidrolítica.

De acuerdo con la presente invención, la esterilización se logra mediante esterilización por calor húmedo o en autoclave en donde el contenedor lleno y sellado se esteriliza terminalmente. En algunas realizaciones, la forma de dosificación para infusión intravenosa puede esterilizarse mediante otras técnicas adecuadas tales como esterilización por filtración, esterilización por radiación y similares, que pueden usarse simultáneamente con la esterilización por calor húmedo. En una realización, la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención es estéril. En una realización, la forma de dosificación para infusión intravenosa se esteriliza mediante el uso de esterilización por calor húmedo. En una realización específica, la presente invención proporciona una forma de dosificación intravenosa en donde la esterilización se lleva a cabo mediante filtración por membrana. La forma de dosificación intravenosa esterilizada por el método de filtración permaneció estable a lo largo de la vida útil del producto, de manera que las impurezas totales permanecieron por debajo del 2 % en peso y la mayor impureza desconocida y otras impurezas conocidas permanecieron por debajo del 0.2 % en peso en cualquier punto en el tiempo durante la vida útil del producto tras el almacenamiento durante 12-24 meses.

El término 'estable' o 'estabilidad' como se usa en la presente descripción significa que la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención es tanto física como químicamente estable, como lo demuestra el cumplimiento de las especificaciones aceptables tras el almacenamiento a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y a condiciones refrigeradas (2-8 °C) durante un período de tiempo prolongado, tal como por lo menos doce meses, preferentemente dieciocho meses, con mayor preferencia veinticuatro meses o más. Adecuadamente, la composición de pemetrexed o su sal permanece químicamente estable cuando se almacena a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y en condiciones de refrigeración (2-8 °C) con humedades relativas variables, de manera que el contenido de fármaco o el ensayo de pemetrexed permanezcan dentro de los límites especificados de 95-105 % en peso de la declaración de la etiqueta; la impureza desconocida más alta permanece dentro del límite especificado

de no más del 0.2 %; las impurezas conocidas, incluidas las impurezas de degradación B y C, permanecen dentro del límite especificado de no más del 0.2 % y la impureza total permanece por debajo del 2.0 %, preferentemente por debajo del 1.5 %, en cualquier momento durante el almacenamiento a largo plazo durante al menos doce meses, preferentemente dieciocho meses, con mayor preferencia veinticuatro meses o más.

En el contexto de esta descripción, "que comprende" debe interpretarse como "que incluye". Los aspectos de la invención que comprenden ciertos elementos también pretenden extenderse a realizaciones alternativas "que consisten" o "que consisten esencialmente" en los elementos relevantes. Cuando sea técnicamente apropiado, pueden combinarse las realizaciones de la invención.

Las realizaciones se describen en la presente descripción como que comprenden ciertas características/elementos. La descripción también se extiende a realizaciones separadas que consisten o que consisten esencialmente en dichas características/elementos.

A continuación, la invención se describe más específicamente a manera de ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención y se usan simplemente como ilustraciones.

Ejemplo 1

El ejemplo ilustra realizaciones preferidas de la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención.

Tabla 1: Detalles de la solución acuosa/composición de pemetrexed

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Pemetrexed disódico heptahidrato eq. a Pemetrexed	0.9
Cloruro de sodio	0.9
Hidróxido de sodio y ácido clorhídrico	q.s. para ajustar el pH a 7.2
Agua para inyección	q.s.

Método de preparación: Se disolvió cloruro de sodio en agua para inyección. Se purgó gas argón para obtener un nivel de oxígeno disuelto de menos de 1 PPM (partes por millón). A continuación, se añadió heptahidrato de pemetrexed disódico a la solución anterior y se disolvió mediante agitación. Se comprobó el pH de la solución y, si fue necesario, se ajustó a 7.2 mediante el uso de hidróxido de sodio/ácido clorhídrico. El volumen se completó con agua para inyección y junto con agitación durante 5 min.

La purga de gas argón se llevó a cabo continuamente para mantener el nivel de oxígeno disuelto por debajo de 1 PPM. La solución así preparada se filtró seguido del llenado de una bolsa de infusión flexible formada por una capa exterior de poliamida 11, una tira intermedia de poliolefina modificada y una capa interna de polietileno lineal de baja densidad (bolsa de infusión Polyelite AE-1® de Hosokawa) con la solución filtrada; A continuación, la bolsa de infusión se taponeó y/o se selló en un entorno de gas inerte de manera que el gas inerte ocupara el espacio superior.

Las bolsas de infusión llenas se colocaron en un segundo contenedor, es decir, un saquito envolvente de aluminio. El espacio entre la bolsa de infusión y el segundo contenedor se reemplazó con nitrógeno. Las bolsas de infusión llenas rodeadas de atmósfera inerte dentro del segundo contenedor se sometieron luego a esterilización por calor húmedo llevada a cabo en autoclave a 121 °C durante 8-15 min. Después de la esterilización en autoclave, el segundo contenedor, es decir, la envoltura de aluminio se reemplazó con una envoltura de aluminio nueva y el espacio entre la bolsa de infusión y el segundo contenedor se reemplazó con un gas inerte (nitrógeno). En un experimento, se colocó un captador de oxígeno en el espacio entre la bolsa de infusión y el saquito de aluminio antes de sellar el saquito de aluminio.

El kit sellado que contenía la infusión y el segundo contenedor que comprende la composición o solución acuosa de pemetrexed se sometió a pruebas de estabilidad durante el almacenamiento en diversas condiciones de almacenamiento, específicamente a temperatura ambiente (25 °C, 40 % de humedad relativa), en condiciones de refrigeración (temperatura 2-8 °C) y condiciones aceleradas (40 °C/25 % de humedad relativa). El ensayo del fármaco, así como también el contenido de impurezas conocidas y desconocidas, se analizaron en diferentes momentos durante el almacenamiento. El contenido de impurezas totales y otras impurezas relacionadas se analizó mediante HPLC o método de cromatografía líquida de alta resolución. El método de HPLC usó una fase móvil de tampón de formiato de amonio-acetonitrilo y una columna cromatográfica C-8 ((150 x 4.6) mm, 3.5 µ). Los cromatogramas se registraron mediante el uso de

espectroscopía UV. Los datos de estabilidad durante el almacenamiento en diferentes condiciones de almacenamiento y en varios momentos se presentan más abajo en la Tabla 2:

Tabla 2: Resultados del estudio de estabilidad:

Condiciones de almacenamiento	Punto de tiempo (Meses)	Ensayo de Pemetrexed (%)	% Impureza B	% Impureza C	% Impureza desconocida más alta	% de impureza total	% Transmisividad a 650 nm
Inicial	0	99.89	0.052	0.072	0.034	0.360	98.80
2-8 °C	12	100.04	0.077	0.090	0.032	0.440	96.72
25 °C/40 % de RH	12	99.92	0.125	0.141	0.041	0.599	95.50
40 °C/75 % de RH	6	101.38	0.051	0.056	0.029	0.498	98.32

5 Se observó que la forma de dosificación para infusión intravenosa muestra estabilidad a largo plazo durante el almacenamiento. El aumento en las impurezas totales de pemetrexed durante la esterilización por calor húmedo se mantuvo por debajo del 0.2 %. {El valor de las impurezas totales medidas antes de realizar la etapa de esterilización terminal fue de 0.307 %, que varió marginalmente a 0.36 % después de la esterilización por calor húmedo}. Las impurezas totales permanecieron por debajo del 1.0 % en peso tras el almacenamiento durante 12 meses y la mayor impureza desconocida y otras impurezas conocidas permanecieron por debajo del 0.2 % en peso. El valor de ensayo de Pemetrexed se mantuvo casi sin cambios durante el almacenamiento en donde los valores se mantienen dentro del intervalo de 95 %-105 %. Además, se observó que la solución acuosa de pemetrexed se mantuvo físicamente estable, de manera que no se produjo precipitación, cristalización ni cambio de color durante el almacenamiento y el valor del porcentaje de transmitancia de la solución se mantuvo superior al 90 %, preferentemente superior al 95 % durante un período prolongado de almacenamiento de 12-24 meses a temperatura ambiente. Sorprendentemente, la composición de pemetrexed también permaneció químicamente estable durante el almacenamiento en condiciones de prueba de estabilidad acelerada de 40 °C, 25 % de humedad relativa durante un período de 6 meses, lo que se correlaciona con la estabilidad durante la vida útil a temperatura ambiente durante 24 meses. La forma de dosificación para infusión intravenosa permanece estable durante la vida útil del producto.

Se realizaron otros experimentos similares al descrito anteriormente mediante el uso de diferentes contenedores flexibles, es decir, bolsas de infusión suministradas por Hosokawa con la marca de bolsa de película Polyelite EHC®, (b) bolsas de infusión suministradas por Technoflex bajo la marca Inerta 103® (c) bolsas de infusión suministradas por Sealer Air Corporation bajo la marca - películas M312 y M312A®. Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en almacenamiento en varias condiciones, como se describió en el experimento anterior y se observó que las formas de dosificación de infusión intravenosa eran estables durante la vida útil del producto. En todos los casos, las impurezas totales permanecieron por debajo del 1.0 % en peso tras el almacenamiento durante 12 meses y la mayor impureza desconocida y otras impurezas conocidas permanecieron por debajo del 0.2 % en peso.

En otro experimento, la solución a granel de pemetrexed así preparada después de la filtración, se llenó asépticamente en un contenedor rígido, es decir, un vial de vidrio. El llenado se acompañó de un enjuague del espacio superior del vial con un gas inerte y el procesamiento se realizó en un entorno de gas inerte. Los viales se taparon a la mitad utilizando tapones de goma secos estériles. Los viales tapados a la mitad se cargaron en una cámara cerrada que tenía una atmósfera inerte y se mantuvieron allí en espera durante un período de tiempo de al menos 30 minutos, seguido de la sustitución del gas inerte en el entorno con gas inerte puro fresco y luego el tapado completo de los viales. A continuación, los viales tapados se sellaron con una sacudida rápida y posteriormente se sometieron a esterilización terminal, es decir, esterilización por calor húmedo en un autoclave a 121 °C durante 15 minutos. El vial sellado que contenía la solución acuosa de pemetrexed se sometió a pruebas de estabilidad de almacenamiento en diferentes condiciones de almacenamiento, a saber, a temperatura ambiente (25 °C, 60 % de humedad relativa), en condiciones refrigeradas (temperatura de 2-8 °C) y en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de humedad relativa). El contenido de fármaco, así como el contenido de impurezas conocidas y desconocidas, se analizaron en diferentes puntos temporales durante el almacenamiento utilizando el método HPLC descrito anteriormente.

45 Se observó que la forma de dosificación de infusión intravenosa muestra estabilidad a largo plazo durante el almacenamiento. El aumento de las impurezas totales de pemetrexed durante la esterilización por calor húmedo se mantuvo por debajo del 0.2 %. Las impurezas totales se mantuvieron por debajo del 2 % en peso

5 y la impureza desconocida más alta y otras impurezas conocidas se mantuvieron por debajo del 0.2 % en peso durante el almacenamiento durante 24 meses. El valor de ensayo de Pemetrexed se mantuvo casi sin cambios durante el almacenamiento, en donde los valores se mantuvieron bien dentro del rango del 95 % al 105 %. Además, se observó que la solución acuosa de pemetrexed permaneció físicamente estable, de modo que no se produjo precipitación ni cristalización ni cambio de color durante el almacenamiento y el valor de transmitancia porcentual de la solución permaneció mayor que 90%, preferiblemente mayor que 95% durante el almacenamiento a largo plazo durante 24 meses a temperatura ambiente y en condiciones refrigeradas. La composición de pemetrexed también permaneció químicamente estable durante el almacenamiento en condiciones de prueba de estabilidad acelerada de 40°C, 75% de humedad relativa durante un período de 6 meses, lo que se correlacionó con la estabilidad de la vida útil a temperatura ambiente durante 24 meses.

Ejemplos comparativos 1 y 2

La solución de pemetrexed se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 y se introdujo en un contenedor de infusión flexible. El contenedor de infusión se selló como se indica en el Ejemplo 1.

En el Ejemplo comparativo 1, el contenedor de infusión lleno no se cubrió con un segundo contenedor.

15 En el Ejemplo comparativo 2, el contenedor de infusión lleno y sellado se empaquetó en el segundo contenedor. El espacio entre el contenedor de infusión y el segundo contenedor se llenó con aire en lugar de gas inerte o vacío. En ambos ejemplos, los contenedores de infusión llenos y sellados se sometieron a esterilización por calor húmedo en una autoclave a 121 °C, 3.5 bares de presión, durante 15 minutos.

20 Se observó que la forma de dosificación preparada de acuerdo con el Ejemplo comparativo 1 y el Ejemplo comparativo 2 no eran estables. Se formaron altos niveles de impurezas inmediatamente después de la esterilización por calor húmedo, así como también durante el almacenamiento. Particularmente en el ejemplo comparativo 2, se encontró que los niveles de impurezas totales, el nivel de impureza A e Impureza B, analizados justo después del autoclave así como también durante el almacenamiento en estantería, eran significativamente más altos en comparación con la forma de dosificación en donde se encuentra el envase de infusión flexible se envolvió con un segundo contenedor junto con un gas inerte entre el contenedor flexible y el segundo contenedor. En el ejemplo comparativo 2, el nivel de impurezas A y B cruzó el límite de 0.2 % justo después de la esterilización en autoclave y cuando los contenedores llenos de la solución estéril se sometieron a almacenamiento estable en condiciones aceleradas a 40 °C, los resultados de estabilidad indicaron que la solución del fármaco tras el almacenamiento era inestable, y el ensayo de pemetrexed se redujo drásticamente del 99.5 % inicial a aproximadamente el 69 % después de 1 mes de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende
 - (a) una composición que consiste esencialmente en pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, un osmoagente y un gas inerte en solución en un vehículo acuoso parenteral;
- 5 (b) un contenedor de infusión que contiene la composición de (a) y un gas inerte en el espacio superior,
 - (c) opcionalmente, un segundo contenedor que rodea el contenedor de infusión en donde la forma de dosificación está libre de antioxidantes, sometida a esterilización por calor húmedo y en donde las impurezas totales son inferiores al 2.0 % en peso.
- 10 2. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en la composición en cantidades que varían de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml.
3. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el contenedor de infusión es un contenedor flexible o rígido.
- 15 4. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 3, en donde el contenedor rígido es un vial de vidrio.
5. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el contenedor de infusión es rígido y la forma de dosificación se prepara mediante un método que comprende las etapas de:
 - a) disolver pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable y un osmoagente en un vehículo acuoso parenteral,
- 20 b) llenar la solución de la etapa (a) en un contenedor de infusión rígido,
 - c) tapar hasta la mitad el contenedor rígido,
 - d) mantener el contenedor tapado hasta la mitad en una cámara cerrada que tiene un entorno de gas inerte durante al menos 30 minutos,
 - e) tapar y sellar el contenedor rígido,
- 25 f) someter el contenedor de la etapa (e) a esterilización por calor húmedo, en donde en cada una de las etapas anteriores, se mantienen condiciones de bajo nivel de oxígeno en la solución y/o en el espacio superior del contenedor rígido.
- 30 6. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la forma de dosificación es estable durante toda la vida útil de la forma de dosificación, en donde las impurezas totales permanecen por debajo del 2.0 % en peso y la impureza desconocida más alta y otras impurezas conocidas permanecen por debajo del 0.2 % en peso en cualquier momento dado durante la vida útil del producto bajo condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 12 meses.
7. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la vida útil de la forma de dosificación es de 12-24 meses.
- 35 8. La forma de dosificación por infusión como se reivindica en la reivindicación 5, en donde en la etapa (d) el tiempo de retención varía de al menos 30 minutos a 5 días o más, por ejemplo de aproximadamente 1 hora a 48 horas.
9. La forma de dosificación por infusión como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el nivel de oxígeno disuelto es inferior a 1 PPM.
- 40 10. Una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende
 - (a) una composición que consiste esencialmente en pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable presente en una concentración que varía de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, un osmoagente y un gas inerte en solución en un vehículo acuoso parenteral, teniendo la solución un volumen que varía de aproximadamente 50 ml a 1000 ml, y
- 45 (b) un contenedor de infusión rígido que contiene la composición de (a) y un gas inerte en el espacio superior, en donde las impurezas totales son inferiores al 2.0 % en peso y en donde la forma de dosificación está libre de antioxidantes y está sometida a esterilización por calor húmedo.

11. La forma de dosificación intravenosa como se reivindica en la reivindicación 10, en donde el pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en una concentración que varía entre aproximadamente 0.7 mg/ml y aproximadamente 21 mg/ml.

5 12. La forma de dosificación por infusión intravenosa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el gas inerte se selecciona entre nitrógeno, argón o helio.

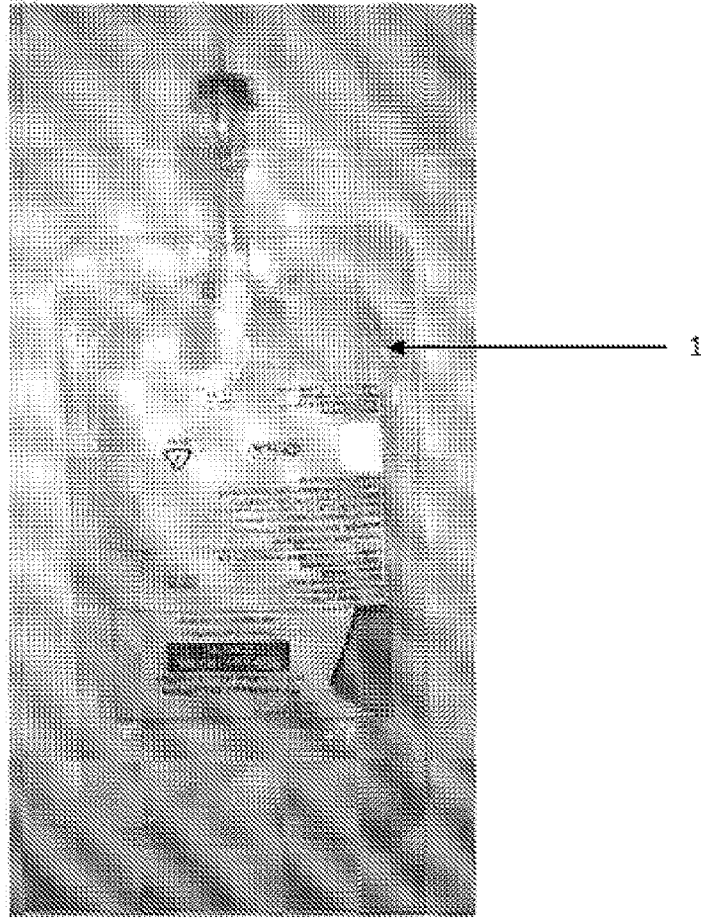


Figura 1

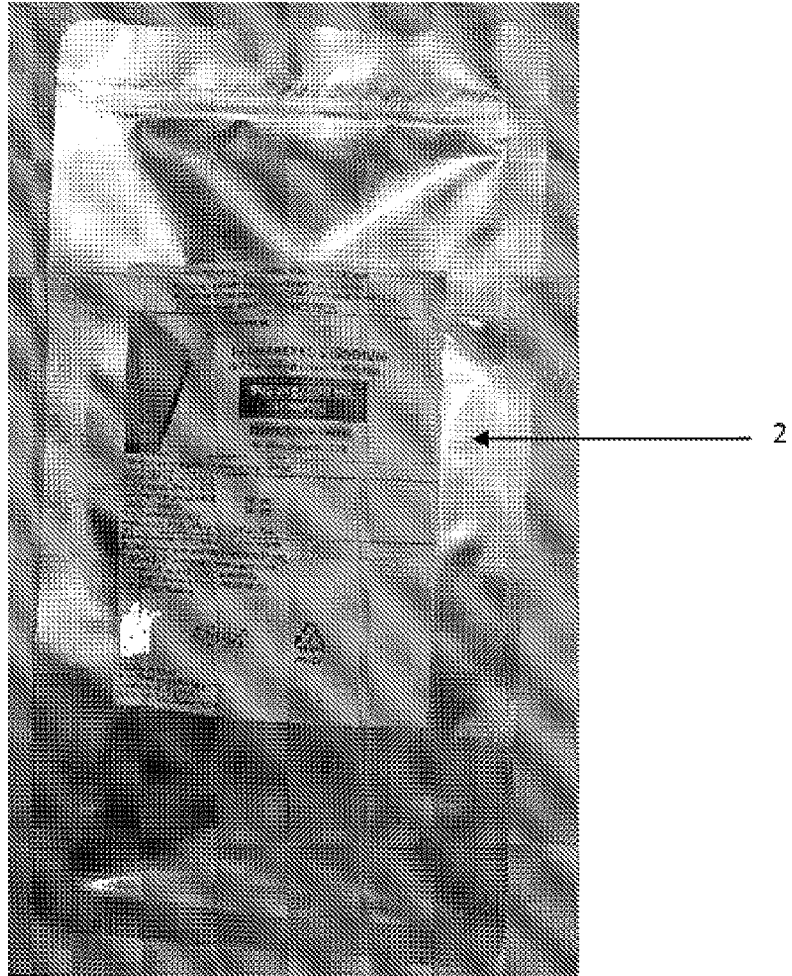


Figura 2

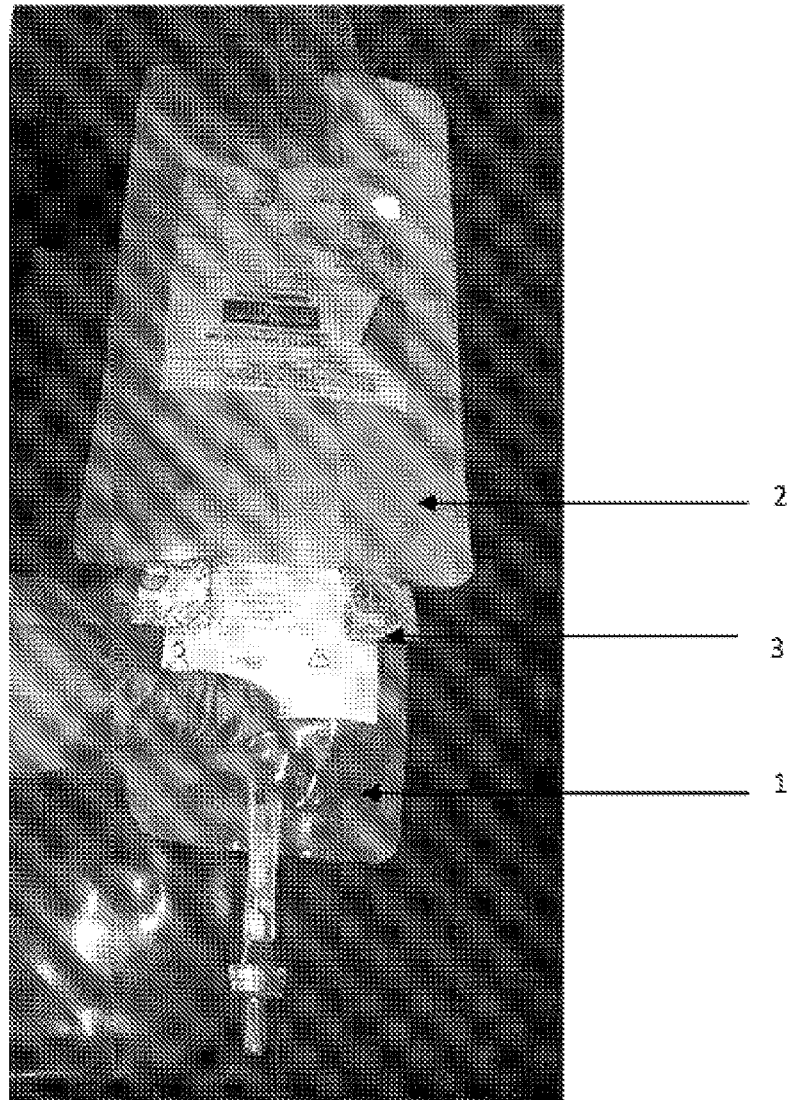


Figura 3