

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 375**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

B32B 27/08 (2006.01)

B32B 27/30 (2006.01)

B32B 27/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2018 E 18199563 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2020 EP 3470045**

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

30 Prioridad:

10.10.2017 IN 201721035954

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

22.06.2021

73 Titular/es:

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.0%)**

**Sun House 201 B/1, Western Express Highway,
Goregoan (E)
400063 Mumbai Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**KUMAR, SAMARTH;
VARU, RAMAJI KARSHANBHAI;
PATEL, NISHIT;
KANE, PRASHANT y
BHOWMICK, SUBHAS BALARAM**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 835 375 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 de pemetrexed

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed y a un proceso para su preparación.

10 Antecedentes de la invención

Pemetrexed se usa en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se conoce (véase Jansen PJ y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 105, número 11, noviembre de 2016, páginas, 3256-3268) que el pemetrexed sufre degradación a través de diferentes mecanismos, como oxidación, hidrólisis, dimerización y otros que se desconocen y aún no se han dilucidado. En vista de la inestabilidad, el primer producto comercial, ALIMTA®, se suministró como un polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa y se puso a disposición en viales de dosis única y se comercializa en los Estados Unidos por Eli Lilly. ALIMTA® requiere reconstitución en el entorno hospitalario y, por lo tanto, no es una forma de dosificación de infusión intravenosa lista para infundir.

15 El documento US 6,686,365 (la patente '365) cedida a Eli Lilly señaló la conveniencia de evitar una técnica de liofilización y describió un preconcentrado que comprende pemetrexed; al menos un antioxidante seleccionado de un grupo que consiste en monotioglicerol, L-cisteína y ácido tioglicólico; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El preconcentrado requirió dilución en un entorno hospitalario y, por lo tanto, no es un gran volumen listo para infundir en forma de dosificación de infusión intravenosa.

20 El documento WO 2013/179,310 (la solicitud de patente '310) cedido a Mylan describe una composición parenteral acuosa concentrada de pemetrexed disódico que comprende al menos un adyuvante potenciador de la estabilidad tal como un derivado de ciclodextrina. La composición parenteral acuosa concentrada requirió dilución antes de la administración y, por lo tanto, no es un gran volumen listo para infundir en forma de dosificación de infusión intravenosa.

25 El documento de Estados Unidos 2013/0231,357 (la solicitud de patente '357) cedida a Eagle Pharmaceuticals describe las composiciones farmacéuticas líquidas que contienen pemetrexed para ser diluidas antes de la administración, las composiciones que comprenden antioxidantes seleccionados entre formas de ácido lipoico, ácido dihidrolipoico, metionina y las mezclas de los mismos; un agente quelante seleccionado de ácido lactobiónico, citrato de sodio, tribásico o las mezclas de los mismos. Sin embargo, no se describe un gran volumen de solución lista para infundir.

30 El documento WO 2013/179,248 (la solicitud de patente '248) cedida a Fresenius Kabi Oncology Ltd. se refiere a una composición farmacéutica de pemetrexed que es una formulación en solución líquida lista para usar o una composición farmacéutica liofilizada para administración parenteral que comprende una amina orgánica farmacéuticamente aceptable como estabilizador, un gas inerte y puede tener antioxidantes, agentes quelantes, aminoácidos, conservantes, etc. La formulación de la solución líquida lista para usar descrita en la solicitud '248 requirió dilución antes de la administración y no reveló una forma de dosificación de infusión intravenosa lista para infundir de gran volumen.

35 La Patente CN Núm. 101081301, cedida a Hainan Tianyuankangze Pharmaceutical Technology Co. Ltd., describe de nuevo una formulación lista para diluir de pemetrexed estabilizado mediante el uso de antioxidantes como L-arginina, L-glutati6n, L-metionina y L-triptófano. No es una forma de dosificación de infusión intravenosa lista para infundir de gran volumen.

40 El documento WO 2013/144.814 (la solicitud de patente '814) cedida a Fresenius Kabi Oncology Ltd. describe una solución concentrada de pemetrexed para diluir antes de la administración, que evita el uso de excipientes tales como antioxidantes, agentes quelantes, agentes complejantes tales como ciclodextrinas y aminoácidos. La solución concentrada de pemetrexed descrita se estabilizó mediante un control estricto del contenido de oxígeno de la solución de fármaco y el espacio libre del vial con el uso de un gas inerte. Sin embargo, no se describe ninguna forma de dosificación de infusión intravenosa de gran volumen lista para infundir.

45 El documento WO2012/121,523 (la solicitud '523) asignada a Kuhnli Pharm describe un método para preparar una formulación farmacéutica en forma de solución inyectable sin antioxidantes, el método comprende: (a) controlar la concentración de oxígeno disuelto en una solución inyectable que comprende pemetrexed o su sal mediante varios métodos de desgasificación, tal como purgar el vehículo o solución acuosa y (b) llenar un recipiente para inyección con la solución obtenida en la etapa (a), en una caja de laboratorio. La solicitud '523 analiza los sistemas cerrados convencionales, tal como la bolsa con guantes, para controlar el oxígeno durante la operación de llenado. Sin embargo, tales procesos que utilizan sistemas cerrados como la caja de laboratorio durante el llenado implican una operación de manipulación manual y no son factibles para la fabricación comercial a gran escala de un producto parenteral en un entorno GMP en una planta farmacéutica. La solicitud '523 describe una solución concentrada de pemetrexed en un vial para diluir antes de su uso y, por tanto, no es una forma de dosificación de infusión intravenosa lista para infundir de gran volumen.

- Existe la necesidad de una forma de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed de gran volumen, lista para infundir. Particularmente, existe la necesidad de una forma de dosificación de infusión intravenosa lista para infundir que también pueda esterilizarse en autoclave. La solicitud de patente propia del solicitante WO2016/129000 (en lo sucesivo denominada 'solicitud 9000) de hecho fue la primera descripción de una forma de dosificación para infusión de pemetrexed lista para infundir. La solicitud '9000 describe un método para preparar la forma de dosificación de infusión intravenosa que comprende las etapas de-
- a. disolver el pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable y un osmoagente en un vehículo acuoso parenteral,
 - b. llenar la solución de la etapa (a) en un recipiente de infusión flexible,
 - c. sellar el recipiente de infusión flexible lleno,
 - d. rodear el recipiente de infusión flexible con un envase/recipiente secundario y sellar el envase/recipiente secundario,
 - e. someter el recipiente de la etapa (d) a esterilización por calor húmedo,
- en donde en cada una de las etapas anteriores, se mantienen condiciones de bajo oxígeno en la solución y/o en el espacio superior del recipiente de infusión flexible y en el espacio entre el recipiente de infusión primario flexible y el envase/recipiente secundario. La solicitud describe una forma de dosificación de infusión intravenosa lista para infundir con un gran volumen de una solución acuosa de pemetrexed de 50 ml a 1000 ml. Una desventaja del método era que requería que la solución acuosa en el primer recipiente de la forma de dosificación para infusión fuera inspeccionada visualmente después de la etapa e. Para permitir la inspección visual del contenido del primer recipiente, es necesario retirar el primer recipiente del envase/recipiente secundario. Además, después de la inspección visual, es necesario volver a colocar el primer recipiente en un segundo envase/recipiente y restaurar la atmósfera inerte en el espacio entre los dos recipientes. Estos requisitos hacen que el proceso sea engorroso. Sigue existiendo la necesidad de proporcionar una forma de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed de gran volumen, lista para infundir, que tenga una estabilidad prolongada cuando se almacene a temperatura ambiente y que pueda esterilizarse en autoclave.
- Objetos de la presente invención**
- Es un objeto de la presente invención fabricar una forma de dosificación de infusión intravenosa estable, esterilizable en autoclave, mediante un proceso simple. Particularmente, era un objeto evitar las desventajas asociadas con el proceso de la solicitud '9000, específicamente esterilizar en autoclave el primer recipiente sin la necesidad de rodear el primer recipiente con un envase secundario y sin la necesidad de colocar un depurador de oxígeno o rellenar con un gas inerte el espacio entre el primer recipiente primario y el envase secundario.
- También es un objeto de la presente invención preparar una forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed que pueda esterilizarse en autoclave (es decir, que pueda resistir las duras condiciones de esterilización en autoclave) y que aún tenga una estabilidad prolongada a temperatura ambiente, ya que la esterilización terminal mediante esterilización en autoclave proporciona la máxima garantía de esterilidad para formas de dosificación parenteral.
- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación para infusión intravenosa con un gran volumen de una solución acuosa de pemetrexed que usa una cantidad mínima de excipientes. Es un objeto de la presente invención evitar el uso de antioxidantes, agentes complejantes como ciclodextrinas, agentes quelantes y aminoácidos en la solución acuosa de gran volumen de pemetrexed.
- Antes de la presente invención, los inventores se habían enfrentado al problema de que los recipientes de plástico flexible para infusión que no estaban libres de poliamida cuando se empleaban para la forma de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed se sometían a autoclave para esterilización terminal, se encontró que se generaban partículas de naturaleza desconocida. La naturaleza química de estas partículas se investigó mediante la separación de las partículas de la solución acuosa que se generaron durante el autoclave. Las partículas filtradas se sometieron luego a técnicas de caracterización estructural tales como espectroscopía Raman y Espectroscopía de Masas (LC-MS/MS). Se encontró que estas partículas eran de dímero cíclico de poliamida-11 y/o trímero cíclico de poliamida-11 (en lo sucesivo denominadas "partículas de poliamida"). Se cree que estas partículas pueden haberse originado a partir de una de las capas del recipiente de plástico compuesto de poliamida. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, los inventores creyeron que tras el autoclave, el dímero cíclico de poliamida-11 y/o el trímero cíclico de poliamida-11 pueden haber migrado desde la capa de poliamida a la solución acuosa de pemetrexed. Estas partículas de poliamida pueden tener implicaciones toxicológicas y/o reglamentarias y son peligrosas para la salud.
- La presente invención resuelve este problema. La presente invención proporcionó una forma de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed en un recipiente de plástico flexible multicapa que puede administrarse directamente a los pacientes por vía intravenosa, y que permite esterilizar en autoclave el primer recipiente sin necesidad de rodear el primer recipiente con un envase secundario. Al intentar llegar a tal forma de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed en un recipiente de plástico flexible multicapas, los presentes inventores descubrieron que el recipiente de plástico flexible multicapas necesitaba estar necesariamente libre de poliamida y el recipiente de infusión multicapas necesitaba tener una capa depuradora de oxígeno intercalada entre las capas. Sin embargo, esta capa depuradora de oxígeno no se pone en contacto directo con la solución acuosa de pemetrexed. Es decir, la capa depuradora de oxígeno siempre se coloca en capas intermedias lejos de la capa más interna. Los presentes inventores descubrieron además que los recipientes de infusión de plástico flexible multicapa que tienen una capa depuradora de oxígeno intercalada entre capas poliméricas y en donde el recipiente está libre de poliamida, cuando es rellenado con una solución acuosa de pemetrexed, pueden

resistir el autoclave sin ninguna inestabilidad química o física resultante del autoclave a 121 °C durante 15 minutos. Hubo relativamente poca degradación química del pemetrexed y se controlaron las impurezas tanto de naturaleza hidrolítica como oxidativa. Además, no hubo formación de partículas de dímero cíclico de poliamida-11 y/o trímero cíclico de poliamida-11, tras el autoclave. Otras partículas, si las hubiera, se encontraban dentro de los límites aceptables, no solo inmediatamente después del autoclave sino también durante el almacenamiento a largo plazo. No se requería un envase secundario antes de la etapa de esterilización en autoclave y, por lo tanto, la inspección visual se podía realizar directamente en el primer recipiente y luego los recipientes inspeccionados podían envasarse en un envase secundario. La forma de dosificación de infusión intravenosa preparada mediante el proceso fue ventajosa porque cuando se sometió a una prueba de estabilidad en almacenamiento, la impureza total no fue más del 2,0 % en el almacenamiento a largo plazo.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende: una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 1,0 mg/ml a 20,0 mg/ml presente en un recipiente de infusión de plástico flexible de varias capas, en donde el recipiente de la infusión de plástico flexible de varias capas tiene una capa depuradora de oxígeno intercalada entre la capa más exterior y la capa más interior del recipiente, estando el recipiente libre de poliamida y en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa relleno con la solución acuosa de pemetrexed puede esterilizarse en autoclave.

La presente invención puede resumirse como sigue:

i). Una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende: una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 1,0 mg/ml a 20,0 mg/ml presente en un recipiente de infusión de plástico flexible de varias capas, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible de varias capas tiene una capa intercalada depuradora de oxígeno entre la capa más exterior y la más interior del recipiente, estando el recipiente libre de poliamida y en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa relleno con la solución acuosa de pemetrexed puede esterilizarse en autoclave.

ii). Una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende: una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 1,0 mg/ml a 20,0 mg/ml presente en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una capa de oxígeno intercalada entre la capa más exterior y la capa más interior del recipiente, el recipiente está libre de poliamida y en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa relleno con la solución acuosa de pemetrexed puede esterilizarse en autoclave, en donde la capa depuradora de oxígeno de la forma de dosificación de infusión intravenosa está compuesta por un polímero seleccionado de un grupo que consiste en copolímero de etileno alcohol vinílico y copolímero de etileno-acetato de vinilo.

iii) Una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende: una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 1,0 mg/ml a 15,0 mg/ml presente en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una capa depuradora de oxígeno intercalada entre la capa más exterior y la capa más interior del recipiente, estando el recipiente libre de poliamida en donde la capa depuradora de oxígeno está formada por un polímero seleccionado de un grupo que consiste en copolímero de etileno alcohol vinílico y copolímero de etileno acetato de vinilo y en donde la capa más exterior de la forma de dosificación de infusión intravenosa está compuesta de un polímero seleccionado de un grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno y/o en donde la capa más interior de la forma de dosificación de infusión intravenosa está en contacto directo con la solución acuosa de pemetrexed y está compuesta por un polímero seleccionado de un grupo que consiste en polietileno y cicloolefina y en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa relleno con la solución acuosa de pemetrexed puede esterilizarse en autoclave.

Descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona el espectro Raman de la sustancia de referencia del monómero cíclico de poliamida-11.

La Figura 2 proporciona el espectro Raman de la sustancia de referencia del dímero cíclico de poliamida-11.

La Figura 3 proporciona el espectro Raman de las partículas que se formaron después de esterilizar en autoclave la forma de dosificación para infusión intravenosa de la solución acuosa de pemetrexed preparada de acuerdo con el Ejemplo Comparativo II en el que se usó un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa compuesto por una capa exterior de poliamida y que no tiene depurador de oxígeno.

La Figura 4A proporciona el cromatograma HPLC-MS obtenido cuando se inyectó un extracto solvente de una muestra de resina de poliamida de Sigma Aldrich que contenía una mezcla de monómero cíclico de poliamida-11, dímero cíclico de poliamida-11 y trímero cíclico de poliamida-11. Se observaron tres picos en el tiempo de retención de 1,600, 2,019 y 2,438 minutos.

La Figura 4B proporciona el espectro de masas del pico que tiene un tiempo de retención de 2,438 minutos (Véase la Figura 4A). La masa del ión era de 550,6 que corresponde al trímero cíclico de poliamida-11.

La Figura 4C proporciona el espectro de masas del pico que tiene un tiempo de retención de 2,019 minutos (Véase la Figura 4A). Se encontró que la masa del ión era 367,2 que corresponde al dímero cíclico de poliamida-11.

La Figura 4D proporciona el espectro de masas del pico que tiene un tiempo de retención de 1,600 minutos (Figura 4A). Se encontró que la masa del ión era 184,6 que corresponde al monómero cíclico de poliamida-11.

La Figura 5A proporciona el cromatograma HPLC-MS obtenido cuando se inyectó un extracto solvente de las partículas microscópicas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo III. Se observaron dos picos en los tiempos de retención de 2,438 y 2,019 minutos.

5 La Figura 5B proporciona el espectro de masas del pico en un tiempo de retención de 2,438 minutos (Véase la Figura 5A). La masa del ión era de 550,7 que corresponde al trímero cíclico de poliamida-11.

La Figura 5C proporciona el espectro de masas del pico en un tiempo de retención de 2,019 minutos (Véase la Figura 5A). La masa del ión era 367,2 que corresponde al dímero cíclico de poliamida-11.

Descripción detallada de la invención

10

El término "esterilizable en autoclave", como se usa en la presente descripción, significa que los recipientes de infusión de plástico flexible multicapas de acuerdo con la presente invención pueden resistir el autoclave sin afectar la estabilidad química y física de la solución acuosa de pemetrexed. Por el término estabilidad química, se entiende que los niveles de impurezas A, B y C no son más del 0,24 % en peso, respectivamente, y el nivel de impureza total no es más del 2,0 % en peso de pemetrexed, cuando el tratamiento intravenoso en autoclave de la forma de dosificación de infusión de acuerdo con la presente invención se almacena a temperatura ambiente durante al menos un año. Por el término "estabilidad física", se entiende que la solución acuosa de pemetrexed contenida en la forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con la presente invención cuando se esteriliza en autoclave y se almacena a temperatura ambiente durante al menos un año, la solución acuosa se encuentra libre de partículas de monómero cíclico de poliamida-11 y/o dímero cíclico de poliamida-11 y/o trímero cíclico de poliamida-11. Otras partículas, si están presentes, se encuentran dentro de los límites del recuento de partículas especificadas para productos parenterales por las agencias reguladoras, tal como la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Boletín de Revisión 2011. La Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos especifica el límite del recuento de partículas en función del volumen de preparación en el recipiente. Para un recipiente de volumen nominal de 100 ml o menos, el recuento de partículas con un tamaño $\geq 10 \mu\text{m}$ no debe ser superior a 6000 recuentos por recipiente durante la vida útil del producto y el recuento de partículas con un tamaño $\geq 25 \mu\text{m}$ no debe ser más de 600 cuentas por envase durante la vida útil del producto. Además, para un recipiente de volumen nominal de más de 100 ml, el recuento de partículas con un tamaño $\geq 10 \mu\text{m}$ no debe ser superior a 25 partículas por mililitro de solución durante la vida útil del producto y el recuento de partículas con un tamaño $\geq 25 \mu\text{m}$ no debe ser superior a 3 partículas por mililitro de recipiente durante la vida útil del producto. El recuento de material particulado puede determinarse mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como el recuento de partículas microscópicas o el recuento de partículas de obstrucción ligera.

15

20

25

30

Por el término "libre de poliamida" como se usa en la presente descripción quiere decir que el recipiente no incluye material de poliamida en ninguna de sus capas (que también se denomina generalmente Nailon).

35

El término "depurador de oxígeno", como se usa en la presente descripción, quiere decir cualquier material que posea propiedades de absorción o depuración de oxígeno.

40

El término "gran volumen" como se usa en la presente descripción quiere decir que el volumen de la solución acuosa en los recipientes está en el intervalo de 50 ml a 1000 ml, tal como por ejemplo 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 ml.

45

El término "recipiente de infusión de plástico flexible multicapa" quiere decir un recipiente que tiene multicapas de películas flexibles que se adhieren, moldean o sellan entre sí por cualquier medio y tienen al menos una capa compuesta de un material plástico o polimérico. El término multicapa quiere decir tres o más capas. El término "recipiente de infusión" quiere decir un recipiente desde el que se puede infundir directamente al paciente por vía intravenosa un gran volumen de la solución acuosa sin dilución adicional.

50

El término "capa más interior" se refiere a la capa del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa que está en contacto directo con la solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable.

55

El término "listo para infundir", como se usa en la presente descripción, se refiere a la forma de dosificación de infusión intravenosa que puede administrarse directamente desde el recipiente de infusión a los pacientes por vía intravenosa, sin involucrar etapas intermedias de manipulación, dilución, reconstitución, dispensación, esterilización, transferencia, manipulación o composición antes de la administración intravenosa de la solución de fármaco.

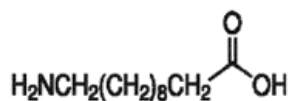
60

El término "estéril", como se usa en el contexto de la invención, quiere decir 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 la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) hasta la vida útil.

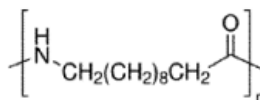
65

El término polímero de poliamida 11, como se usa en la presente descripción, se refiere a un polímero formado por polimerización de ácido 11 - aminoundecanoico, un aminoácido que tiene 11 átomos de carbono.

El ácido 11-aminoundecanoico y el polímero de poliamida 11 están representados por la Fórmula I y II respectivamente.

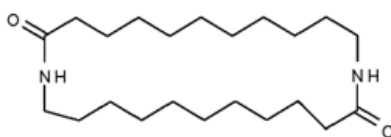


Fórmula I

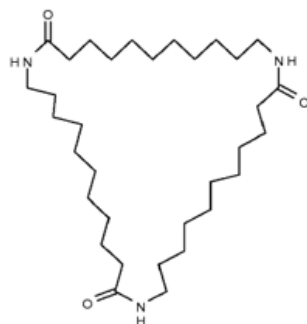


Fórmula II

El dímero cíclico de poliamida 11 y los trímeros cíclicos de poliamida 11, como se usan en la presente descripción, son el dímero cíclico y el trímero cíclico del ácido 11-aminoundecanoico, representados por las fórmulas III y IV más abajo, respectivamente. Más detalles estructurales del dímero cíclico de poliamida 11 y el trímero cíclico de poliamida 11 se describen respectivamente en las referencias de las revistas (1) Biopolymers, 15 de octubre de 2000; 54(5): 365-73 y 2) Macromolecules, 2001, 34: 837-843.

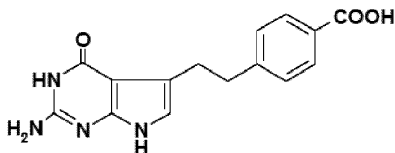


Fórmula III

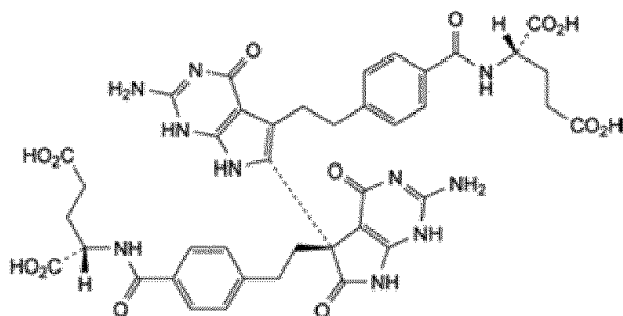


Fórmula IV

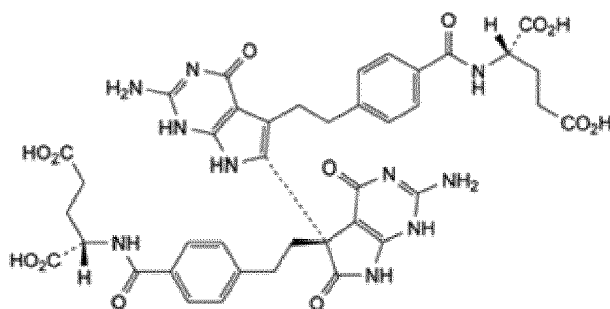
La impureza A, como se usa en la presente descripción, es una impureza de degradación hidrolítica de pemetrexed y químicamente se denomina ácido 4-[2-(2-Amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-D]pirimidina-5-il) etil] benzoico. La estructura química de la impureza A es la siguiente:



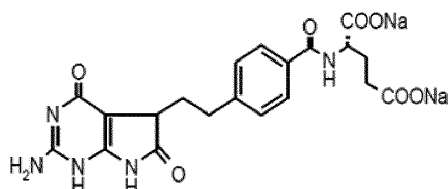
La impureza B, como se usa en la presente descripción, es una impureza oxidativa de pemetrexed y se denomina químicamente como ácido (2S,2'S)-2,2'-[[[(5R)-2,2'-diamino-4,4',6-trioxo-1,4,4',6,7,7'-hexahidro-1'H,5H-5,6'-bipirrolo[2,3-d]pirimidin-5,5'-dii]]bis(etileno benceno-4,1-diilcarbonilimino)]dipentanodioico.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



15 La impureza C, como se usa en la presente descripción, es una impureza oxidativa 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]pirimidin-5,5'-diil]bis(etilenbencono-4,1-diilcarbonilimino)]dipentanodioico. La estructura química de la impureza C es la siguiente:



30 La Impureza F, como se usa en la presente descripción, es una impureza de oxidación de pemetrexed y químicamente se denomina ácido 4-{2-[(RS)-2-amino-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]etil}benzoil-L-glutámico disódico. Generalmente se conoce como ceto-pemetrexed y tiene la siguiente estructura química:



45 Los niveles de impurezas conocidas, desconocidas y totales de pemetrexed presentes en la solución acuosa pueden analizarse por cualquier medio adecuado. Preferentemente, puede analizarse mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución. No obstante, puede usarse cualquier otra técnica cromatográfica adecuada.

50 El término "impureza total" como se usa en la presente descripción se refiere a la suma de todas las impurezas conocidas y desconocidas de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable. Las impurezas totales se expresan como % en peso, es decir, % del contenido de pemetrexed marcado presente en la forma de dosificación de infusión intravenosa de la presente invención.

55 En modalidades específicas, la forma de dosificación de infusión intravenosa de la presente invención comprende una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapas que tiene más de dos capas tales como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 capas o más, en donde al menos una capa depuradora de oxígeno está intercalada entre las capas.

60 En modalidades preferidas, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está formada por al menos tres capas que comprenden una capa depuradora de oxígeno que está intercalada entre una capa más exterior y una más interior del recipiente de plástico flexible multicapa en donde el recipiente está libre de poliamida y en donde el recipiente lleno con la solución acuosa de pemetrexed puede esterilizarse en autoclave. En algunas modalidades, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa puede tener otras capas intermedias presentes entre la capa más exterior y la capa depuradora de oxígeno y entre la capa depuradora de oxígeno y la capa más interior. En algunas modalidades, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene capas de unión que intercalan la capa que tiene el depurador de oxígeno en ambos lados y ayuda a que la capa depuradora de oxígeno se adhiera con las otras capas poliméricas en ambos lados.

- La capa depuradora de oxígeno comprende uno o más materiales depuradores de oxígeno que tienen la propiedad de absorber o eliminar oxígeno. En una o más modalidades, la capa depuradora de oxígeno está formada por material seleccionado de, pero no se limita a, copolímero de etileno alcohol vinílico, copolímero de etileno-acetato de vinilo, polietilenos de metaloceno, polimetilpenteno; copolímero de etileno/vinil aralquilo; atáctico-1,2-polibutadieno, polioctenámico, 1,4-polibutadieno; copolímero de etileno/vinil ciclohexeno; terpolímero de etileno/acrilato de metilo/ciclohexenil metil acrilato; homopolímero o un copolímero de acrilato de ciclohexenilmetilo; terpolímero de etileno/acrilato de metilo/acrilato de ciclohexenilmetilo, copolímero de etileno/vinil ciclohexeno, copolímero de etileno/acrilato de ciclohexenilmetilo y mezclas de los mismos. En alguna modalidad, la capa depuradora de oxígeno puede tener agentes absorbentes de oxígeno o catalizadores como parte de la capa, por ejemplo, sal de metal de transición de hierro, níquel, cobre, manganeso, cobalto, rodio, titanio, cromo, vanadio, rutenio y similares tal como el cobalto de ácido esteárico, un cobalto de ácido neodecanoico; zeolitas, absorbentes de oxígeno a base de sílice, depuradores a base de hierro, carbón vegetal, etc. En modalidades preferidas, la capa depuradora de oxígeno está formada por un polímero seleccionado de un grupo que consiste en un copolímero de etileno y alcohol vinílico y un copolímero de etileno-acetato de vinilo. En una modalidad preferida, la capa depuradora de oxígeno está compuesta de copolímero de etileno y alcohol vinílico. En una modalidad específica, la capa depuradora de oxígeno tiene un grosor en el intervalo de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 80 micras, preferentemente de aproximadamente 5 micras a 20 micras, como por ejemplo 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 micras. En una modalidad preferida, la capa depuradora de oxígeno tiene un grosor de 10 micras.
- En una o más modalidades, la capa más exterior del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa de acuerdo con la forma de dosificación intravenosa de la presente invención está formada por un polímero seleccionado de, pero no se limita a, homopolímero o copolímero de polialquilen tereftalatos como polietilentereftalato (PET), tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno; naftalatos de polialquilen como naftalato de polietileno, naftalato de polipropileno y similares. La capa más exterior actúa como una capa barrera protectora. En algunas modalidades, la capa más exterior puede estar compuesta de material como poli(alcohol vinílico), poliacrilonitrilo, láminas metálicas, compuestos de SiO_x, películas de base poliestirénica, dicloruro de polivinilideno. En modalidades preferidas, la capa más exterior del recipiente de infusión de plástico flexible está compuesta de un polímero seleccionado de un grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno. En una modalidad preferida, la capa más exterior está compuesta de tereftalato de polietileno (PET). La capa más exterior también está libre de poliamida.
- En modalidades preferidas, la capa más exterior tiene un grosor en el intervalo de aproximadamente 5 micras a aproximadamente 50 micras, preferentemente de 5 a 20 micras como, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 micras. En una modalidad preferida, la capa más exterior tiene un grosor de 12 micras.
- En una o más modalidades, la capa más interior del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa que está en contacto directo con la solución acuosa de pemetrexed está formada por materiales poliméricos seleccionados de, pero que no se limitan a, polímeros de polialquilen o copolímeros como polímero o copolímero de polietileno; homopolímeros o copolímeros de cicloolefina como polímero de cicloolefina; copolímero de bloques de etileno propileno; copolímero de etileno/alfa-olefina; poliolefinas que permean oxígeno y similares. En una modalidad alternativa, la capa más interior puede estar compuesta de polímero o copolímero de polipropileno. La capa más interior está libre de poliamida. Preferentemente, la capa más interior se selecciona del grupo que consiste en una capa de polietileno y una capa de cicloolefina. En una modalidad preferida, la capa más interior está compuesta de polímero a base de polietileno. Los ejemplos de polímeros de polietileno que se usan preferentemente incluyen, polímero de polietileno de baja densidad, polímero de polietileno lineal de baja densidad, polietilenos de cadena lineal y baja densidad, polietileno de superbaja densidad, polímero de polietileno de alta densidad o una composición mixta de los mismos. En una modalidad preferida, la capa interna está compuesta por un polímero de polietileno de baja densidad que es lineal o no lineal. En otra modalidad preferida, la capa interior está compuesta por un polímero de polietileno de alta densidad. En una modalidad, se usa preferentemente una mezcla de un polietileno lineal de baja densidad y un polietileno de alta densidad, ya que la mezcla tiene una propiedad que se complementa entre sí.
- En una modalidad alternativa, la capa más interior está compuesta de polímero o copolímero de cicloolefina. El polímero cíclico de olefina puede ser un homopolímero de cicloolefina (COP) o un copolímero de cicloolefina (COC) o una mezcla de los mismos. Los homopolímeros de cicloolefina (polímeros de cicloolefina o COP) son homopolímeros que comprenden un solo tipo de monómeros de cicloolefina. Las cicloolefinas (olefinas cíclicas) son sistemas de anillos mono o poliinsaturados, mono o policíclicos, tales como cicloalquenos (como ciclopropeno, ciclopenteno, ciclobuteno, ciclohexeno), bicicloalquenos (como norborneno, dicitlopentadieno), tricicloalquenos (tetracicloalquenos) y similares. El sistema de anillo puede estar monosustituido o polisustituido. Los copolímeros de cicloolefinas (COC) comprenden cicloolefinas y comonómeros, en donde las cicloolefinas se copolimerizan con uno o más comonómeros. Los comonómeros adecuados son olefinas sustituidas o no sustituidas, de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etileno, butileno, etc. Cualquiera de estas olefinas puede usarse individualmente, o pueden usarse dos o más tipos de olefinas en combinación. En modalidades preferidas, la capa más interior está compuesta por un polímero seleccionado de polietileno de densidad ultrabaja, polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, polietileno de densidad media, polietileno de alta densidad o polímero de cicloolefina y es libre de poliamida. En una modalidad preferida, la capa más interior del recipiente de infusión de plástico flexible que está en contacto directo con la solución acuosa está formada por un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno y cicloolefina. La capa más interior tiene un grosor en el intervalo de aproximadamente 10 micras a aproximadamente 220 micras, preferentemente de 10 micras a aproximadamente 50 micras, más preferentemente de 15 a 30 micras como, por

ejemplo, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 micras. En una modalidad específica, la capa más exterior tiene un grosor de 20 micras.

- 5** En una o más modalidades, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa de acuerdo con la presente invención tiene un grosor total en el intervalo de 50 micras a 500 micras; preferentemente en el intervalo de 100 micras a 450 micras, con mayor preferencia en el intervalo de 200 a 350 micras como, por ejemplo, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340 345 o 350 micras. En una o más modalidades, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa de acuerdo con la presente invención tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de menos de 100 cc/(m²·día·atm), preferentemente menos de 50 cc/(m²·día·atm), con mayor preferencia de menos de 20 cc/(m²·día·atm), con mayor preferencia de menos de 10 cc/(m²·día·atm) y con la máxima preferencia de menos de 1 cc/(m²·día·atm). Los recipientes de plástico flexible multicapa disponibles en la técnica que no tienen ninguna capa depuradora de oxígeno tienen una velocidad de transmisión de oxígeno que varía de 400 a 1500 cc/(m²·día·atm).
- 10**
- 15** En una modalidad preferida, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa comprende al menos tres capas que incluyen una capa más exterior de un polímero seleccionado de tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno o naftalato de polietileno, una capa intermedia que comprende un depurador de oxígeno y una capa más interior seleccionada de una capa de polietileno o una capa de cicloolefina. En una modalidad preferida, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está formado por al menos tres capas que comprenden una capa más exterior de un polímero seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno, una capa depuradora de oxígeno intermedia que comprende un depurador de oxígeno seleccionado de un grupo que consiste en un copolímero de etileno alcohol vinílico y un copolímero de etileno-acetato de vinilo y una capa más interior compuesta por un polímero seleccionado de un grupo que consiste en polietileno y cicloolefina.
- 20**
- 25** En una modalidad preferida, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está formado por al menos diez capas que incluyen una capa más exterior de un polímero seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno, una capa depuradora de oxígeno intermedia que comprende un depurador de oxígeno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de etileno alcohol vinílico y un copolímero de etileno-acetato de vinilo y una capa más interior compuesta por un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno y cicloolefina, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida y es esterilizable en autoclave.
- 30**
- 35** En una modalidad preferida, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está formado por trece capas que incluyen una capa más exterior de tereftalato de polietileno, una capa depuradora de oxígeno compuesta de copolímero de etileno alcohol vinílico, capas de unión adhesiva a cada lado de la capa depuradora de oxígeno, una capa más interior compuesta de polímero de polietileno de alta densidad y otras capas internas presentes entre la capa más exterior y la capa depuradora de oxígeno y entre la capa depuradora de oxígeno y la capa más interior. Estas capas internas están compuestas por polietileno lineal de baja densidad, polietileno de alta densidad, cicloolefina y polímero adhesivo. El recipiente de infusión de plástico flexible multicapas no contiene poliamida.
- 40**
- 45** En otra modalidad, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa comprende al menos tres capas que incluyen una capa más exterior compuesta de tereftalato de polietileno, una capa intermedia compuesta de copolímero de etileno alcohol vinílico y una capa más interior compuesta de polímero de polietileno, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa no contiene poliamida y puede esterilizarse en autoclave.
- 50** En una modalidad preferida adicional, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa consta de trece capas que incluyen una capa más exterior compuesta de tereftalato de polietileno, una capa intermedia compuesta de copolímero de etileno vinil alcohol y una capa más interior compuesta de polímero de polietileno, en donde el recipiente de plástico para infusión no contiene poliamida y puede esterilizarse en autoclave.
- 55** En una modalidad preferida adicional, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa comprende al menos tres capas que incluyen una capa más exterior compuesta de tereftalato de polietileno, una capa intermedia compuesta de copolímero de etileno vinil alcohol y una capa más interior compuesta de polímero de cicloolefina, en donde el recipiente de plástico flexible multicapa no contiene poliamida y puede esterilizarse en autoclave.
- 60** En una o más modalidades, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa de acuerdo con la presente invención puede comprender además capas adicionales presentes entre la capa más exterior y la capa depuradora de oxígeno intermedia y/o entre la capa depuradora de oxígeno intermedia y la capa más interior. La una o más capas que pueden estar presentes incluyen capas compuestas por un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de polietileno y polímeros de cicloolefina como se describió anteriormente, tal como por ejemplo polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, polímero de cicloolefina y copolímeros de cicloolefina.
- 65** En una o más modalidades, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa de acuerdo con la presente invención puede comprender además capas de adhesivo, también denominadas capas de laminación o capas de unión. Estas capas adhesivas pueden estar presentes para afectar la unión adecuada de las capas externa, intermedia e interna entre sí. En

una modalidad, la capa más exterior está unida a una capa interna/media que comprende un depurador de oxígeno mediante una laminación seca. En otra modalidad, la capa más exterior está adherida con una capa interna/media que comprende un depurador de oxígeno mediante una capa de resina adhesiva. En una modalidad preferida, una capa de unión está presente en ambos lados de la capa depuradora de oxígeno, o entre la capa más exterior y las capas intermedias y/o las capas intermedias y la capa más interior. La capa adhesiva puede estar formada por material adhesivo seleccionado de éster o copolímero de etileno (met) ácido acrílico, EVA modificado, composición de resina epoxi, adhesivo de resina a base de polietileno que se selecciona, pero no se limita a, adhesivo de polietileno lineal de baja densidad, resina, resina adhesiva de polietileno de alta densidad, resinas adhesivas de polietileno de baja densidad de cadena recta. En otra modalidad, la capa adhesiva comprende un copolímero de α -olefina y un monómero de un ácido carboxílico insaturado o un anhídrido de un ácido dicarboxílico insaturado. En una modalidad, la capa adhesiva tiene una propiedad a prueba de humedad. En otra modalidad, la capa adhesiva contiene preferentemente una resina termoplástica que tiene propiedades adhesivas. En una modalidad específica, la capa de unión intercala la capa que comprende el depurador de oxígeno. Las capas de unión pueden estar compuestas de poliolefinas modificadas mezcladas con poliolefinas sin modificar u otros polímeros adecuados. Las poliolefinas modificadas son típicamente polímeros de polietileno o copolímeros de polietileno. Los polietilenos modificados pueden ser polietileno de densidad ultrabaja (ULDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno lineal de baja densidad (LLDPE), polietileno de densidad media (MDPE) y polietilenos de alta densidad (HDPE).

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 20,0 mg/ml, preferentemente de 2,0 a 15,0 mg/ml, rellena en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida y puede esterilizarse en autoclave, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una capa depuradora de oxígeno intercalada entre las multicapas y en donde la capa más exterior del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está compuesto por un polímero seleccionado de un grupo que consiste en homopolímero o copolímero de tereftalatos de polialquileño y naftalatos de polialquileño como tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno, naftalato de polietileno o naftalato de polipropileno, y la capa más interior está formada por un polímero seleccionado del grupo que consiste en polímero de polietileno y cicloolefina.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 1,0 mg/ml a 20,0 mg/ml, preferentemente de 2,0 a 15,0 mg/ml, rellena en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una capa depuradora de oxígeno intercalada entre las multicapas y en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida y puede esterilizarse en autoclave, en donde la película multicapa del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de menos de $100 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{día} \cdot \text{atm})$, preferentemente menos de $50 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{día} \cdot \text{atm})$, con mayor preferencia de menos de $1 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{día} \cdot \text{atm})$. La película multicapa tiene un grosor total en el intervalo de $50 \mu\text{m}$ a $500 \mu\text{m}$; preferentemente en el intervalo de $100 \mu\text{m}$ a $450 \mu\text{m}$, con mayor preferencia en el intervalo de $200 \mu\text{m}$ a $350 \mu\text{m}$. La capa más exterior del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está compuesta de polímero de tereftalato de polietileno (PET) y la capa más interior está compuesta de un polímero seleccionado del grupo que consiste en polímero de polietileno y cicloolefina.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 3,5 mg/ml a 13,0 mg/ml, tal como por ejemplo 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5 o 13,0 mg/ml llenados en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapas, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapas comprende al menos tres capas que incluyen una capa más exterior de un polímero seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno, una capa intermedia compuesta por un depurador de oxígeno seleccionado del grupo que consiste en copolímero de etileno alcohol vinílico y copolímero de etileno-acetato de vinilo, capas de unión adhesiva a cada lado de la capa depuradora de oxígeno, una capa más interior compuesta de un polímero de polietileno o polímero de cicloolefina y, opcionalmente, otra capa interna presente entre la capa más exterior y depuradora de oxígeno y entre la capa depuradora de oxígeno y la capa más interior. La capa o capas internas pueden estar compuestas de polietileno lineal de baja densidad, polietileno de alta densidad, cicloolefina y polímero adhesivo. El recipiente de infusión de plástico flexible multicapas tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de menos de $100 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot \text{día} \cdot \text{atm})$ y grosor de $50 \mu\text{m}$ a $500 \mu\text{m}$, preferentemente de 10 a $300 \mu\text{m}$; además, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida y puede esterilizarse en autoclave.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, la solución acuosa que consiste esencialmente en pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 2,0 mg/ml a 15,0 mg/ml, tal como por ejemplo 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5 o 15,0 mg/ml, un agente osmótico, un agente de ajuste del pH y agua para inyección, en donde la solución acuosa tiene un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0 y se llena en una infusión de plástico flexible multicapa recipiente, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa comprende al menos tres capas que incluyen una capa más exterior de un polímero seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno,

- 5 tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno, una capa compuesta por un depurador de oxígeno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de etileno alcohol vinílico y un copolímero de etileno-acetato de vinilo, capas de unión adhesiva a cada lado de la capa depuradora de oxígeno, una capa más interior compuesta por un polímero de polietileno o cicloolefina, y opcionalmente otra capa interna presente entre la capa más exterior y depuradora de oxígeno y entre la capa depuradora de oxígeno y la capa más interior. La capa interna puede estar compuesta de polietileno lineal de baja densidad, polietileno de alta densidad, cicloolefina y polímero adhesivo; en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de menos de 100 cc/(m²·día·atm) y grosor de 50 a 500 µm; además, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida y puede esterilizarse en autoclave.
- 10 En otra modalidad preferida adicional, la presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, la solución acuosa que consiste esencialmente de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable en una concentración en el intervalo de 2,0 mg/ml a 15,0 mg/ml, tal como por ejemplo 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5 o 15,0 mg/ml, un agente osmótico, un agente de ajuste del pH y agua para inyección, en donde la solución acuosa está libre de estabilizadores agregados tales como antioxidantes, aminoácidos, aminas, agentes complejantes, ciclodextrinas, agentes quelantes, cosolventes, alcoholes, glicerina y propilenglicol; en donde la solución acuosa tiene un pH en el intervalo de 7,0 a 7,5 y se rellena en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está compuesto por trece capas que incluyen una capa más exterior de tereftalato de polietileno, una capa intermedia de un depurador de oxígeno compuesta de copolímero de etileno alcohol vinílico, capas de unión adhesiva a cada lado de la capa depuradora de oxígeno, una capa más interior formada por un polímero de polietileno y otras capas internas presentes entre la capa más exterior y la depuradora de oxígeno y entre la depuradora de oxígeno y la capa más interior, en donde la capa interna está formada por polietileno lineal de baja densidad, polietileno de alta densidad, cicloolefina y polímero adhesivo; en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de menos de 100 cc/(m²·día·atm) y grosor de 30 a 300 µm; además, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida y puede esterilizarse en autoclave.
- 15
- 20 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un conjunto que comprende dos o más recipientes de infusión de plástico flexible multicapa que comprenden pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el conjunto está dirigido a pacientes con cáncer que tienen un área de superficie corporal que varía de 1,3 a 2,4 m², en donde cada recipiente de infusión se llena con una solución acuosa de pemetrexed que comprende pemetrexed a una concentración en el intervalo de 2,0 a 15,0 mg/ml, un agente osmótico, un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de la solución en el intervalo de 7,0 a 8,0, en donde la solución está libre de antioxidantes, aminoácidos, aminas, agentes complejantes, ciclodextrinas, agentes quelantes o cosolventes tales como alcoholes, glicerina o propilenglicol; en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa comprende al menos tres capas que incluyen una capa más exterior de un polímero seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno, una capa intermedia compuesta por un depurador de oxígeno seleccionado del grupo que consiste en copolímero de etileno alcohol vinílico y copolímero de etileno-acetato de vinilo, capas de unión adhesiva a cada lado de la capa depuradora de oxígeno, una capa más interior compuesta de un polímero de polietileno o polímero de cicloolefina, además en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa no contiene poliamida y es esterilizable en autoclave.
- 25
- 30 En un aspecto, la forma de dosificación por infusión intravenosa de pemetrexed es útil en el tratamiento del mesotelioma y el cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas. Preferentemente, la forma de dosificación se administra (sola o como terapia combinada con otros agentes) a una dosis de 500 mg/m² por vía intravenosa, preferentemente como una infusión durante un período de pocos minutos, tal como de 5 a 30 minutos. En consecuencia, cada recipiente de infusión de en consecuencia la presente invención puede proporcionar la dosis total en un recipiente estéril intacto y el recipiente puede incluir pemetrexed en cantidades correspondientes a la dosis, que se basa en el área de superficie corporal del paciente. En algunas modalidades, dos o tres recipientes juntos proporcionan la dosis terapéutica deseada total. En base a esto, se proporcionan las siguientes modalidades de acuerdo con la presente invención.
- 35
- 40 En una modalidad, se proporciona un conjunto de acuerdo con la presente invención que comprende al menos dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapa, cada uno relleno con el mismo volumen (por ejemplo, 100 ml) de solución acuosa de pemetrexed, en donde al menos dos recipientes comprenden diferentes concentraciones de pemetrexed en el intervalo de 2,0 mg/ml a 15,0 mg/ml. Por ejemplo, se proporciona un conjunto de dos recipientes de plástico flexible para infusión multicapas, uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 5,0 mg/ml y el otro con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 10,0 mg/ml.
- 45
- 50 En otra modalidad, se proporciona un conjunto de acuerdo con la presente invención que comprende al menos dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapa, cada uno relleno con el mismo volumen de solución acuosa de pemetrexed seleccionado de 50 ml a 500 ml, y que tiene la misma concentración de pemetrexed en el intervalo de 2,0 a 15,0 mg/ml. Por ejemplo, se proporciona un conjunto de dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapa, cada uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed, cada uno con una concentración de 10,0 mg/ml.
- 55
- 60
- 65

- En otra modalidad, se proporciona un juego de acuerdo con la presente invención, que comprende al menos dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapa, cada uno relleno con una solución acuosa de pemetrexed que tiene la misma concentración en el intervalo de 2,0 a 15,0 mg/ml, pero con diferentes volúmenes seleccionados de 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml, 90 ml, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 ml. Por ejemplo, se proporciona un conjunto de dos recipientes de plástico flexible para infusión multicapas, uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 5,0 mg/ml y el otro con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 10,0 mg/ml.
- En una modalidad preferida, se proporciona un conjunto de acuerdo con la presente invención que comprende veinte recipientes de infusión de plástico flexible multicapas, cada uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed, en donde los recipientes comprenden diferentes concentraciones de pemetrexed como sigue, 3,5 mg/ml, 4,0 mg/ml, 4,5 mg/ml, 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10,0 mg/ml, 10,5 mg/ml, 11,0 mg/ml, 11,5 mg/ml, 12,0 mg/ml, 12,5 mg/ml y 13,0 mg/ml.
- En una modalidad preferida adicional, se proporciona un conjunto de acuerdo con la presente invención que comprende trece recipientes de infusión de plástico flexible multicapas, cada uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed, en donde los recipientes comprenden diferentes concentraciones de pemetrexed como sigue, 3,5 mg/ml, 5,0 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 10,0 mg/ml, 11,0 mg/ml, 12,0 mg/ml y 13,0 mg/ml.
- En otra modalidad, se proporciona un conjunto de acuerdo con la presente invención que comprende al menos dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapas, cada uno relleno con el mismo o diferente volumen de solución acuosa de pemetrexed, en donde uno de los recipientes comprende una solución acuosa de pemetrexed a una concentración en el intervalo de aproximadamente 2,0 mg/ml hasta 15,0 mg/ml y otro recipiente comprende una solución acuosa de pemetrexed a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,1 hasta 1,9 mg/ml. Por ejemplo, se proporciona un conjunto de dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapas, uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 13,0 mg/ml y el otro con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 0,5 mg/ml. Por ejemplo, se proporciona un conjunto de dos recipientes de infusión de plástico flexible multicapas, uno relleno con 100 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 10,0 mg/ml y el otro con 50 ml de solución acuosa de pemetrexed con una concentración de 1,0 mg/ml. En esta modalidad, el recipiente que tiene una solución de menor concentración en el intervalo de 0,1 a 1,0 mg/ml puede usarse como recipiente de relleno junto con el recipiente primario que tiene una concentración de 2,0 mg/ml a 15,0 mg/ml, para atender a la dosis deseada del fármaco contra el cáncer para una indicación particular.
- De acuerdo con un aspecto, la forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed de acuerdo con la presente invención es útil en el tratamiento de:
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso en combinación con cisplatino, particularmente para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, localmente avanzado o metastásico
 - Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso en combinación con carboplatino y pembrolizumab, particularmente para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso y metastásico
 - Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso como agente único, particularmente para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso o metastásico localmente avanzado cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de platino quimioterapia de primera línea basada en
 - Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso como agente único, particularmente para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, metastásico y recurrente después de quimioterapia previa y/o
 - Mesotelioma en combinación con cisplatino, particularmente para el tratamiento inicial de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad es irrecesable o que de cualquier otra manera no son candidatos para cirugía curativa.
- La forma de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed de acuerdo con la presente invención es útil en el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente, administrada a una dosis de 500 mg/m² como una infusión intravenosa preferentemente durante un período de 5 a 30 minutos, por ejemplo, 10 minutos.
- De acuerdo con la presente invención, el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa lleno con la solución acuosa de pemetrexed, después de la esterilización, puede envasarse en un envase secundario que tiene una configuración simple durante el almacenamiento a largo plazo sin ninguna configuración sofisticada o complicada. Debido a la configuración única del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa cuya capa depuradora de oxígeno intercalada entre las capas más interior y más exterior, permite el uso de un envase secundario que tiene una configuración simple que no tiene ninguna característica especial, tal como una capa absorbente o depuradora de oxígeno. Es decir, dicho envase secundario puede ser una simple bolsa o cartón que no tenga ninguna característica sofisticada, tal como barrera o depurador de oxígeno. Esto ofrece un costo menor ya que el envase secundario no contiene ningún aditivo que de cualquier otra manera pueda aumentar el costo. El envase secundario puede tener la forma de una bolsa de envoltura o una bolsa o una película o una caja de cartón u otro envase adecuado. El envase secundario puede estar compuesto de

un material de aluminio tal como, por ejemplo, una bolsa o película de aluminio. De acuerdo con la presente invención, no es necesario colocar una bolsa del depurador de oxígeno en el espacio entre el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa y la bolsa de envoltura secundaria.

5 La solución acuosa de pemetrexed cargada en el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa puede incluir cualquier sal de pemetrexed farmacéuticamente aceptable, tal como las mencionadas como sodio, disodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, amonio, trimetilamonio, trietilamonio, monoetanolamonio, trietanolamonio, trometamina, piridinio, sal de piridinio sustituida y similares. Aunque se puede usar cualquier sal farmacéuticamente aceptable adecuada de pemetrexed, preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es pemetrexed disódico heptahidratado. La cantidad o concentración de pemetrexed o sus sales farmacéuticamente aceptables a las que se hace referencia en la presente descripción se expresa como cantidades equivalentes a la forma de ácido libre de pemetrexed. El pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente en la solución acuosa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas modalidades preferidas, pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente en la solución acuosa en una cantidad que varía de aproximadamente 2,0 mg/ml a 15,0 mg/ml, tal como por ejemplo 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5 o 15,0 mg/ml, con mayor preferencia en una cantidad que varía de aproximadamente 3,5 mg/ml a aproximadamente 13,0 mg/ml. En algunas modalidades alternativas, pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente en la solución acuosa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml, como por ejemplo 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 mg/ml.

10

15

20 El volumen de la solución acuosa en cada recipiente es un gran volumen, lo que significa que el volumen varía de aproximadamente 50 ml a 1000 ml, preferentemente de aproximadamente 80 ml a 500 ml, como por ejemplo 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 ml. En una modalidad preferida, el volumen puede variar de aproximadamente 100 ml y 240 ml. En algunas modalidades alternativas, el volumen puede variar de 250 ml a 500 ml.

25

30 En una o más modalidades, el contenido de oxígeno disuelto en la solución acuosa de pemetrexed en la forma de dosificación para infusión intravenosa de la presente invención es de 2 partes por millón (ppm) o menos, es decir, de 0 a 2 ppm, preferentemente de 0 a 1,0 ppm, con mayor preferencia de 0 a 0,5 ppm, como por ejemplo 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,40, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48 o 0,49 ppm. Para lograr y mantener el contenido de oxígeno disuelto en el intervalo de 0 a 2 ppm, la solución acuosa se purga con un gas inerte como nitrógeno o argón. El contenido de oxígeno disuelto en la solución contenida en el recipiente puede determinarse mediante el uso de medidores de oxígeno disuelto como los que se comercializan con la marca Seven GO™, Seven Duo Go Pro™ (marca registrada -METTLER TOLEDO), o mediante el uso de otros métodos conocidos en la técnica tal como el método de titulación Winkler-Azide, método que utiliza electrodo de diafragma (análisis instrumental), etc.

35

40 La solución acuosa puede comprender excipientes parenteralmente aceptables tales como, pero que no se limitan a, agentes osmóticos o agentes de ajuste de la tonicidad, agentes de ajuste del pH, tensioactivos o tampones. En una modalidad, se usa un agente osmótico para ajustar la tonicidad de la solución y hacer que la solución sea isoosmolar a los fluidos parenterales/plasmáticos. El agente osmótico que puede usarse se selecciona, pero no se limita a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa y similares o mezclas de los mismos.

45 La solución acuosa de pemetrexed de acuerdo con la presente invención tiene un pH en el intervalo de 6,0 a 11,0, preferentemente alrededor de 6,5 a 8,0, como por ejemplo 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,05, 7,10, 7,15, 7,20, 7,25, 7,30, 7,35, 7,40, 7,45, 7,50, 7,55, 7,60, 7,65, 7,70, 7,75, 7,80, 7,85, 7,90 o 7,95. El pH de la solución puede ajustarse mediante el uso de un agente de ajuste del pH y, si es necesario, puede usarse un tampón para mantener el pH en dicho intervalo. El agente de ajuste del pH que puede usarse incluye, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, acetato de sodio, ácido tartárico y similares y mezclas de los mismos. En una modalidad preferida, el agente de ajuste del pH es hidróxido de sodio y ácido clorhídrico. Los tampones o agentes tamponadores que pueden usarse para ajustar y mantener el pH pueden seleccionarse de un grupo no limitante de sistemas tampón farmacéuticamente aceptables tales como tampón citrato, tampón tartrato, tampón fosfato, tampón acetato, tampón lactato, tampón glicina y similares o mezclas de los mismos. En una modalidad, el pH puede ajustarse automáticamente mediante los ingredientes presentes en la solución de la presente invención.

50

55

60 La solución acuosa de acuerdo con la presente invención está libre de antioxidantes, agentes complejantes como ciclodextrinas, agentes quelantes y aminoácidos. Es importante señalar que, aunque la solución acuosa de pemetrexed de la presente invención está libre de estabilizadores añadidos tales como antioxidantes, aminoácidos, aminos, agentes complejantes tales como ciclodextrinas o cosolventes tales como glicerina, propilenglicol, la forma de dosificación es robusto y químicamente estable, incluso sometido a autoclave. Es física y químicamente estable y también puede administrarse directamente porque la esterilidad está intacta. Esta es una gran ventaja en el área de la administración de fármacos parenterales oncológicos.

65 La solución acuosa de pemetrexed de acuerdo con la presente invención consiste esencialmente de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable, un agente osmótico, un agente de ajuste del pH y un vehículo acuoso como agua para

inyección, en donde la solución acuosa tiene un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0. Por el término "que consiste esencialmente de" como se usa en la presente descripción, quiere decir que la solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la forma de dosificación de infusión intravenosa de la presente invención está libre de estabilizadores añadidos tales como antioxidantes, aminoácidos, aminos, agentes complejantes tales como ciclodextrinas, agentes quelantes o cosolventes tales como alcoholes, glicerina, propilenglicol y similares.

De acuerdo con la presente invención, la forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed cuando se somete a esterilización en autoclave, el aumento en los niveles de impurezas totales en la solución acuosa de pemetrexed en autoclave no es más del 0,5 % en peso de pemetrexed y la solución no muestra presencia de dímero cíclico de poliamida-11 y/o trímero cíclico de poliamida-11 inmediatamente después de la esterilización en autoclave.

De acuerdo con la presente invención, cuando la forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed se somete a esterilización en autoclave, no más del 0,2 % en peso de impureza B o no más del 0,2 % en peso de impureza C está presente en la solución acuosa y la solución es libre de partículas de dímero cíclico de poliamida-11 o trímero cíclico de poliamida-11, inmediatamente después de la esterilización en autoclave.

La forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed de acuerdo con la presente invención es estable cuando se almacena a temperatura ambiente, es decir, a 25 °C/40 % de RH durante al menos un año o cuando se almacena en una condición de estabilidad acelerada de 40 °C/25 % de humedad relativa durante 6 meses. El contenido de impurezas oxidativas conocidas como la impureza B y la impureza C y el contenido de la Impureza desconocida más alta no supera el 0,24 % en peso de pemetrexed; preferentemente no más del 0,2 % en peso, con mayor preferencia no más del 0,15 % en peso de pemetrexed tras el almacenamiento durante dicho período. El contenido de impurezas totales no es más del 2,0 % en peso de pemetrexed, preferentemente no más del 1,5 % en peso, más preferentemente no más del 1,0 % en peso de pemetrexed tras el almacenamiento a temperatura ambiente, es decir, a 25 °C/40 % de HR. durante al menos un año o cuando se almacena en condiciones de estabilidad acelerada de 40 °C/25 % de humedad relativa durante 6 meses. Los datos de estabilidad de almacenamiento acelerado de seis meses a 40 °C/25 % de humedad relativa corresponden a aproximadamente dos años de estabilidad de almacenamiento a temperatura ambiente. La forma de dosificación de infusión intravenosa de la presente invención es estable durante períodos prolongados de al menos un año, por ejemplo hasta un año, con mayor preferencia hasta dos años, de manera que el contenido de impureza hidrolítica A no sea superior al 0,24 % en peso de pemetrexed y el contenido de impurezas oxidativas B, C y F no supere el 0,24 % en peso de pemetrexed y el contenido de impurezas totales no supere el 2,0 % en peso de pemetrexed.

La presente invención proporciona además un proceso para preparar la forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed, el proceso comprende las etapas de:

a) rellenar una solución acuosa que comprende pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 1,0 a 20,0 mg/ml en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapas, en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapas tiene una capa depuradora de oxígeno intercalada entre las capas más exterior y más interior del recipiente y el recipiente está libre de poliamida,

b) esterilizar en autoclave el recipiente lleno de la etapa (a) de manera que, tras la esterilización en autoclave, la solución acuosa de pemetrexed tiene un total de impurezas no superior al 0,5 % en peso de pemetrexed y está libre de dímero cíclico de poliamida-11 o trímero cíclico de poliamida-11.

La presente invención en una modalidad preferida proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación de infusión intravenosa estable de pemetrexed, el proceso comprende las etapas de:

a) llenar una solución acuosa que comprende pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 2,0 a 15,0 mg/ml en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, las multicapas comprenden al menos tres capas, una capa más exterior, una capa depuradora de oxígeno y una capa más interior en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida,

b) esterilizar en autoclave el recipiente lleno de la etapa (a) a una temperatura en el intervalo de 110 °C a 125 °C durante un período de tiempo en el intervalo de 5 minutos a 60 minutos y una presión de esterilización en el intervalo de aproximadamente 2,0 a 4,0 bar G,

en donde el recipiente no está envasado o envuelto por un envase secundario durante la esterilización en autoclave,

c) envasar el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa esterilizado en autoclave en un envase secundario.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación de infusión intravenosa estable de pemetrexed, el proceso comprende las etapas de:

a) preparar una solución acuosa que consiste de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 2,0 a 15,0 mg/ml,

b) purgar la solución con nitrógeno,

c) llenar la solución acuosa de (b) en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, las multicapas que comprenden al menos tres capas, una capa más exterior, una capa intermedia de captación de oxígeno y una capa más interior en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida,

d) llenar el espacio superior con gas inerte y sellar el recipiente;

e) esterilizar en autoclave el recipiente lleno de la etapa (d) al someterlo a esterilización con vapor a una temperatura en el intervalo de 120 °C a 125 °C durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a 25 minutos

y una presión de esterilización de aproximadamente 2,5 a 3,5 bar G, en donde el recipiente no está envasado o envuelto por un envase secundario durante la esterilización en autoclave
 f) someter el recipiente esterilizado en autoclave de la etapa (e) a inspección visual y envasar el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa inspeccionado en un envase secundario.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación para infusión intravenosa de pemetrexed preparada mediante un proceso que comprende las etapas de:
 a) llenar una solución acuosa que comprende pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 2,0 a 15,0 mg/ml en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, las multicapas comprenden al menos tres
 10 capas, una capa más exterior, una capa depuradora de oxígeno y una capa más interior en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa está libre de poliamida,
 b) esterilizar en autoclave el recipiente lleno de la etapa (a) a una temperatura en el intervalo de 110 °C a 125 °C durante un período de tiempo en el intervalo de 5 minutos a 60 minutos y una presión de esterilización en el intervalo de aproximadamente 2,0 a 3,5 bar G, en donde el recipiente no está envasado o envuelto por un envase secundario durante
 15 la esterilización en autoclave,
 c) envasar el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa esterilizado en autoclave en un envase secundario.

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

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

25 Ejemplo comparativo I

Este ejemplo comparativo demuestra el problema asociado con una solución de pemetrexed en el sentido de que incluso si la solución se purga con nitrógeno y el espacio libre se rellena con nitrógeno, las impurezas totales aumentan significativamente en la esterilización en autoclave.

Tabla 1: Detalles de solución acuosa de pemetrexed

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Pemetrexed disódico heptahidratado eq. a Pemetrexed	1,1
Cloruro de sodio	0,9
Hidróxido sódico y Ácido clorhídrico	c.s. para ajustar el pH a 7,2
Agua para inyección	c.s. hasta 100 ml

Se disolvió cloruro de sodio en agua para inyección. Se purgó en él gas nitrógeno para obtener un nivel de oxígeno disuelto de menos de 1 ppm. Luego se añadió pemetrexed disódico heptahidratado a una solución de cloruro de sodio y la solución se agitó hasta que se disolvió el pemetrexed de sodio. El pH de la solución se ajustó a 7,2 mediante el uso de hidróxido de sodio/ácido clorhídrico. El volumen se completó con agua para inyección. La purga de gas nitrógeno se llevó a cabo continuamente para mantener el nivel de oxígeno disuelto de menos de 1 ppm. A continuación, la solución acuosa se filtró a través de un filtro de membrana con un tamaño de los poros de 0,2 micras. Se llenaron 100 ml de la solución acuosa filtrada en cada uno de los siguientes recipientes de plástico flexible multicapa:

45 (i) Recipiente de plástico flexible multicapa formado por una película de poliolefina multicapa que tiene capas de exterior a interior formadas por - elastómero de poli ciclohexanodimetil ciclohexanodicarboxilato; copolímero de etileno alfa-olefina funcionalizado; copolímero de etileno alfa-olefina; copolímero de bloques de estireno-etileno-butileno-estireno; y copolímero de etileno propileno (denominado CPET-Tie-PE-Tie-EPC).

50 (ii) Recipiente de plástico flexible multicapa compuesto por una capa externa de polímero de polipropileno con copolímero de bloque de estireno-etileno-butileno (SEB), capa intermedia e interna, ambas compuestas por polímero de poliolefina a base de polipropileno con copolímero de bloque de estireno-etileno-butileno.

55 (iii) Recipiente de plástico flexible multicapa formado por una capa interna de un polímero de cicloolefina, una capa intermedia de polímero de polietileno lineal de baja densidad y una capa externa de polímero de polietileno de baja densidad.

60 Estos recipientes de infusión están libres de depurador de oxígeno en ninguna de sus capas.

Los recipientes de infusión de plástico multicapa llenos (i), (ii), (iii) se sellaron después de reemplazar el espacio libre por nitrógeno. Los contenedores no se cubrieron ni envolvieron y, como tales, se sometieron a autoclave a 121 °C durante 15 minutos. La estabilidad química se determinó midiendo el % de impureza total, % de impureza B, C, F y % de Impureza desconocida más alta, antes y después de la esterilización en autoclave por el método de cromatografía líquida de alta resolución, cuyos resultados se presentan a más abajo en la Tabla 2:

Tabla 2: Resultados del análisis químico

Tipo de recipiente	Etapa del Proceso	Impurezas				
		% de Impureza B	% de Impureza C	% de Impureza F	% de Impureza desconocida más alta	Impureza total (%)
(i)	Antes de esterilizar en autoclave	0,029	0,040	0,020	0,029	0,207
	Después de esterilizar en autoclave	0,287	0,381	0,111	0,247	1,177 (aumento del 0,97 %)
(ii)	Antes de esterilizar en autoclave	0,029	0,037	0,018	0,036	0,193
	Después de esterilizar en autoclave	0,295	0,365	0,113	0,223	1,154 (aumento del 0,96 %)
(iii)	Antes de esterilizar en autoclave	0,032	0,043	0,033	0,031	0,214
	Después de esterilizar en autoclave	0,240	0,299	0,105	0,216	1,019 (aumento del 0,805 %)

Se observó que, en cada uno de estos recipientes, el nivel de impurezas aumentó sustancialmente al esterilizar en autoclave, por ejemplo, en el recipiente (i) el % de impureza B, el % de impureza C y el % de Impureza desconocida más alta aumentaron en más de 8 veces desde el inicio, por lo que la cantidad de cada impureza aumentó a más del 0,2 % tras la esterilización en autoclave y el % de impureza F aumentó en más de 5 veces. Además, hubo un aumento sustancial en el % de impurezas totales cuando las formas de dosificación de infusión intravenosa de pemetrexed de acuerdo con el ejemplo comparativo I se sometieron a esterilización en autoclave.

Ejemplo comparativo II

Este ejemplo comparativo demostró el descubrimiento del problema asociado con el uso de un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa que contiene poliamida y no tiene una capa depuradora de oxígeno.

Se preparó una solución acuosa de pemetrexed como en el ejemplo comparativo I y se llenó en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa que tiene la capa más exterior compuesta de poliamida, la capa intermedia compuesta de poliolefina modificada y la capa más interior compuesta de polietileno sin tener depurador de oxígeno en ninguna de sus capas. El espacio superior de los contenedores llenos se reemplazó con nitrógeno y luego estos contenedores se sellaron. Estos recipientes de infusión sellados no se cubrieron ni envolvieron y se sometieron como tales a autoclave a 121 °C durante 15 minutos. La estabilidad química se determinó midiendo el % de impureza total, el % de impureza B, C, F y el % de Impureza desconocida más alta, antes y después de la esterilización en autoclave. Los resultados del análisis químico se presentan más abajo en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados del análisis químico

Tipo de recipiente	Etapa del Proceso	Análisis Químico				
		% de Impureza B	% de Impureza C	% de Impureza F	% de Impureza desconocida más alta	Impureza total (%)
Recipiente de plástico multicapa que tiene la capa más exterior compuesta de poliamida y no tiene una capa depuradora de oxígeno	Antes de esterilizar en autoclave	0,034	0,046	0,023	0,032	0,206
	Después de esterilizar	0,255	0,331	0,093	0,231	1,069 (aumento)

Tipo de recipiente	Etapa del Proceso	Análisis Químico				
		% de Impureza B	% de Impureza C	% de Impureza F	% de Impureza desconocida más alta	Impureza total (%)
	en autoclave					del 0,863 (%)

5

10 Se observó que el nivel de impurezas aumentó sustancialmente al esterilizar en autoclave, por ejemplo, el % de impureza B, el % de impureza C y el % de Impureza desconocida más alta aumentaron en más de 7 veces desde el inicio, de manera que el contenido de impurezas aumentó en más de 0,2 % al esterilizar en autoclave. Además, hubo un aumento significativo en el % de impurezas totales cuando la forma de dosificación de infusión intravenosa del ejemplo comparativo II se sometió a esterilización en autoclave.

15

Ejemplo comparativo III

20

25

La observación física de la solución acuosa del ejemplo comparativo II indicó la presencia de partículas microscópicas en forma de varilla. Estas partículas microscópicas se separaron de la solución mediante filtración mediante el uso de un filtro de polietilensulfona de 0,2 μm y se sometieron a caracterización mediante espectroscopía Raman. El espectro Raman de estas partículas se registró colocando estas partículas filtradas en una placa de cuarzo de Raman G3 ID. Los resultados se proporcionan en la Figura 3. Se registró el espectro Raman de sustancias de referencia de monómero cíclico de poliamida 11 y dímero cíclico de poliamida 11 y se proporcionan en la Figura 1 y la Figura 2, respectivamente. Los picos prominentes observados a 700-1260 cm^{-1} (grupo funcional: CC), 1410-1460 cm^{-1} (Grupo funcional: deformaciones CH₃ y CH₂) y 1620-1690 cm^{-1} (grupo funcional: >C=O mezclado con deformaciones de NH) se refieren a las posiciones en el espectro Raman de las partículas proporcionadas en la Figura 3, emparejadas con los picos observados en las mismas posiciones en el espectro Raman de la sustancia de referencia de poliamida del monómero cíclico de poliamida 11 y del dímero cíclico de poliamida 11 proporcionado en la Figura 1 y la Figura 2, respectivamente, lo que indica la presencia de monómero cíclico de poliamida 11 y dímero cíclico de poliamida 11 en las partículas.

30

35

Las partículas microscópicas en forma de varilla separadas de la solución tras la filtración como en el ejemplo comparativo II se caracterizaron adicionalmente mediante espectroscopía de masas mediante el uso de la técnica LC-MS/MS. Para el análisis se usó un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo AB-Sciex API 3200 con ionización química a presión atmosférica (APCI) (con ionización de molécula positiva). El barrido se realizó con un intervalo de masas m/z de 100 a 1350 Dalton.

40

45

50

Sustancia de referencia - Preparación de patrón de referencia de monómero cíclico de poliamida-11, dímero cíclico de poliamida-11 y trímero cíclico de poliamida-11 y su espectroscopía de masas: La resina de poliamida se obtuvo de Sigma Aldrich y se disolvió en un solvente adecuado. El monómero cíclico de poliamida-11, el dímero cíclico de poliamida-11 y el trímero cíclico de poliamida-11 presentes en la resina de poliamida se separaron de la resina de poliamida mediante el uso de HPLC preparativo. El monómero cíclico de poliamida-11, el dímero cíclico de poliamida-11 y el trímero cíclico de poliamida-11 separados se disolvieron en metanol y se mezclaron para formar una mezcla compuesta. Esta solución metanólica que contiene una mezcla compuesta se inyectó en una columna de HPLC-espectrómetro de masas y se registró un cromatograma de HPLC-MS de la mezcla de sustancias de referencia de monómero cíclico de poliamida-11, dímero cíclico de poliamida-11 y trímero cíclico de poliamida-11 junto con los espectros de masas correspondientes. El cromatograma de HPLC-MS mostró un pico en el tiempo de retención de 2,438 minutos, 2,019 minutos y 1,600 minutos como se muestra en la Figura 4A. El espectro de masas en el tiempo de retención 2,438 minutos era de trímero cíclico de poliamida-11 que tenía una masa de iones moleculares de 550,6, como se muestra en la figura 4B; el espectro de masas en el tiempo de retención de 2,019 minutos era de dímero cíclico de poliamida-11 que tenía una masa de iones moleculares de 367,2, como se muestra en la figura 4C; y el espectro de masas en el tiempo de retención de 1,600 minutos era de monómero cíclico de poliamida-11 que tenía una masa de iones moleculares de 184,6, como se muestra en la figura 4D.

55

60

Espectroscopía de masas de partículas microscópicas: las partículas microscópicas en forma de varilla separadas de la solución tras la filtración como en el ejemplo comparativo II se disolvieron en metanol y la solución metanólica se inyectó en una columna de espectrómetro de masas HPLC y se registró el cromatograma. El cromatograma de HPLC-MS en la figura 5A mostró picos en el tiempo de retención de 2,438 minutos y 2,019 minutos. El espectro de masas en el tiempo de retención de 2,438 min mostró una masa de iones moleculares de 550,7 que indica la presencia de trímero cíclico de poliamida-11, como se muestra en la Figura 5B y el espectro de masas en el tiempo de retención de 2,019 minutos mostró una masa de iones moleculares de 367,2 que indica la presencia de dímero cíclico de poliamida-11, como se muestra en la Figura 5C.

65

La masa de iones moleculares (M+1)⁺ observada para las partículas microscópicas, así como también para las sustancias de referencia, se proporciona más abajo en la Tabla 4.

Tabla 4: Masa de iones moleculares de partículas microscópicas y masa de iones moleculares del extracto de solvente de una muestra de resina de poliamida obtenida de Sigma Aldrich.

Nombre químico de la sustancia en el extracto del solvente	Masa observada para las sustancias de referencia, m/z = (M+1)	Masa observada para partículas microscópicas del ejemplo comparativo II m/z = (M+1)
Dímero cíclico de poliamida-11	367,2	367,2
Trímero cíclico de poliamida-11	550,6	550,7

Los resultados indicaron que la masa de iones moleculares observada (M+1)⁺ de 550,7 (M+1)⁺ y 367,2 (M+1)⁺ para las partículas microscópicas emparejadas con la masa de iones moleculares del dímero cíclico de poliamida-11 y el trímero cíclico de poliamida-11 respectivamente, lo que confirmó así que las partículas eran de dímero cíclico de poliamida-11 y trímero cíclico de poliamida-11.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra una forma de dosificación para infusión de acuerdo con la presente invención. La forma de dosificación se prepara siguiendo las etapas que se indican a más abajo:

Etapa (a) Se preparó una solución de pemetrexed como se describió en el ejemplo comparativo I y se llenó en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa que comprende una capa más exterior compuesta de tereftalato de polietileno, una capa depuradora de oxígeno intermedia (compuesta de copolímero de etileno alcohol vinílico) y una capa más interior compuesta de polímero de polietileno de alta densidad. El recipiente estaba libre de una capa de poliamida. El espacio libre del recipiente de infusión de plástico flexible multicapa lleno se rellenó con gas inerte y luego se selló el recipiente.

Etapa (b) el recipiente lleno de la etapa (a) no se cubrió ni se envolvió con un envase secundario, sino que se sometió a autoclave a 121 °C durante 15 minutos en una autoclave.

El % de impureza total, el % de impurezas conocidas B, C, F y el % de impurezas desconocidas más altas se cuantificaron mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución antes y después de la esterilización por autoclave. Los resultados se proporcionan más abajo en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados del análisis químico

Etapas	% de Impureza B	% de Impureza C	% de Impureza F	% de Impureza desconocida más alta	Impureza total (%)
Antes de esterilizar en autoclave	0,031	0,045	0,020	0,031	0,208
Después de esterilizar en autoclave	0,059	0,086	0,044	0,077	0,401 (aumento marginal de solo 0,193 %)
ND- No detectado; RH- Humedad relativa					

Los resultados de la Tabla 5 indicaron que, al esterilizar en autoclave, el contenido de impurezas conocidas, por ejemplo, impureza B, impureza C e impureza F, el contenido de Impureza desconocida más alta, así como también el contenido de impurezas totales, fueron significativamente menores en comparación con los niveles correspondientes observados en el recipiente de los ejemplos comparativos I y II. El % de impureza total en solución acuosa tras esterilizar en autoclave no fue superior al 0,5 %. El aumento en el nivel del % de impureza total en la solución acuosa tras la esterilización en autoclave fue "un aumento de no más del 0,5 %". El nivel de impurezas totales en el ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención no aumenta sustancialmente con la esterilización en autoclave (aumento marginal de solo 0,193 %) mientras que en el ejemplo comparativo I {contenedores (i), (ii) y (iii)}, el contenido de las impurezas totales aumentó sustancialmente con un aumento del 0,97 %, 0,96 % y 0,805 % respectivamente. También en el caso del ejemplo comparativo II, el contenido de impurezas totales aumentó sustancialmente con un aumento del 0,863 % tras la esterilización en autoclave. En el ejemplo de trabajo 1 de acuerdo con la presente invención, el aumento en los niveles de otras impurezas conocidas como la impureza B, C o la Impureza desconocida más alta fue marginal tras la esterilización en autoclave, mientras que, en los ejemplos comparativos, el nivel de estas impurezas aumentó sustancialmente. Por ejemplo, el contenido de impureza B en el ejemplo de trabajo 1 de acuerdo con la presente invención fue sólo del 0,059 % en peso tras la esterilización en autoclave, mientras que, en todos los ejemplos comparativos, el contenido de impureza B cruzó el 0,2 % en peso tras la esterilización en autoclave.

Esto demuestra el descubrimiento de los inventores de que, si el primer recipiente tiene una capa intermedia depuradora de oxígeno, no es necesario tener el envase secundario como en el documento WO2016 /129000 con el fin de someter la forma de dosificación de infusión a esterilización en autoclave.

Etapa (c) Los recipientes esterilizados en autoclave obtenidos en la etapa (b) se sometieron a inspección visual.

5 Etapa (d) Los recipientes inspeccionados se envasaron en una bolsa de aluminio.

La estabilidad de los envases se probó en dos condiciones de almacenamiento diferentes, es decir, a 25 °C/40 % de humedad relativa (temperatura ambiente) y a 40 °C/25 % de humedad relativa (condición de almacenamiento acelerada). Los resultados del análisis de las impurezas se dan en la Tabla 6.

10

Tabla 6: Resultados del análisis químico

15

Estadio	% de Impureza B	% de Impureza C	% de Impureza F	% de Impureza desconocida más alta	Impureza total (%)
Inicial (Antes del Autoclave) sin envase secundario	0,031	0,045	0,020	0,031	0,208
20 Inicial (Después del Autoclave) sin envase secundario	0,059	0,086	0,044	0,077	0,401
25 A los 6 meses de almacenamiento a 25 °C/40 % de HR con envase secundario	0,073	0,079	0,039	0,085	0,447
30 A los 12 meses de almacenamiento a 25 °C/40 % de RH con envase secundario	0,069	0,078	0,044	0,07	0,403
35 A los 3 meses de almacenamiento a 40 °C/25 % de HR con envase secundario	0,067	0,074	0,038	0,067	0,403
40 A los 6 meses de almacenamiento a 40 °C/25 % de HR con envase secundario	0,077	0,082	0,043	0,093	0,488
ND- No detectado; RH- Humedad relativa					

45

Tras el almacenamiento durante seis meses en condiciones de almacenamiento acelerado de 40 °C/25 % de humedad relativa y durante el almacenamiento durante doce meses a temperatura ambiente, es decir, a 25 °C/40 % de HR, el contenido de impureza oxidativa conocida como la impureza B, la impureza C o la impureza F no era más del 0,1 % en peso de pemetrexed; el contenido de Impureza desconocida más alta no superaba el 0,1 % en peso de pemetrexed; y el contenido de impurezas totales no más del 1,0 % en peso de pemetrexed.

50

El examen de la solución acuosa se realizó para verificar la presencia de partículas visibles o microscópicas. No se observaron partículas visibles. Las partículas microscópicas estaban dentro de los límites especificados. Las partículas microscópicas se separaron de la solución acuosa mediante filtración mediante el uso de un filtro de membrana de 0,2 µm. Las partículas filtradas se analizaron por su naturaleza química. No se encontró ninguna partícula de monómero cíclico de poliamida-11, dímero cíclico de poliamida-11 y trímero cíclico de poliamida-11 en la forma de dosificación de infusión intravenosa de acuerdo con el ejemplo 1, ni en autoclave ni en almacenamiento.

55

REIVINDICACIONES

- 5** 1. Una forma de dosificación para infusión intravenosa que comprende: una solución acuosa de pemetrexed o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración en el intervalo de 1,0 mg/ml a 20,0 mg/ml presente en un recipiente de infusión de plástico flexible multicapa, caracterizado porque el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa tiene una capa depuradora de oxígeno intercalada entre una capa más exterior y una capa más interior del recipiente, el recipiente está libre de poliamida y en donde el recipiente de infusión de plástico flexible multicapa relleno con la solución acuosa de pemetrexed puede esterilizarse en autoclave.
- 10** 2. La forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa depuradora de oxígeno está formada por un polímero seleccionado de copolímero de etileno alcohol vinílico o copolímero de etileno-acetato de vinilo.
- 15** 3. La forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa más exterior está formada por un polímero seleccionado de tereftalato de polietileno, tereftalato de polipropileno, tereftalato de polibutileno o naftalato de polietileno.
- 20** 4. La forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa más interior está en contacto directo con la solución acuosa de pemetrexed y está formada por un polímero seleccionado de polietileno o cicloolefina.
- 25** 5. La forma de dosificación para infusión intravenosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde no más del 0,20 % en peso de impureza B o no más del 0,20 % en peso de impureza C está presente en la solución acuosa y la solución está libre de partículas de dímero de poliamida 11-cíclica o trímero de poliamida 11-cíclica, inmediatamente después del autoclave.

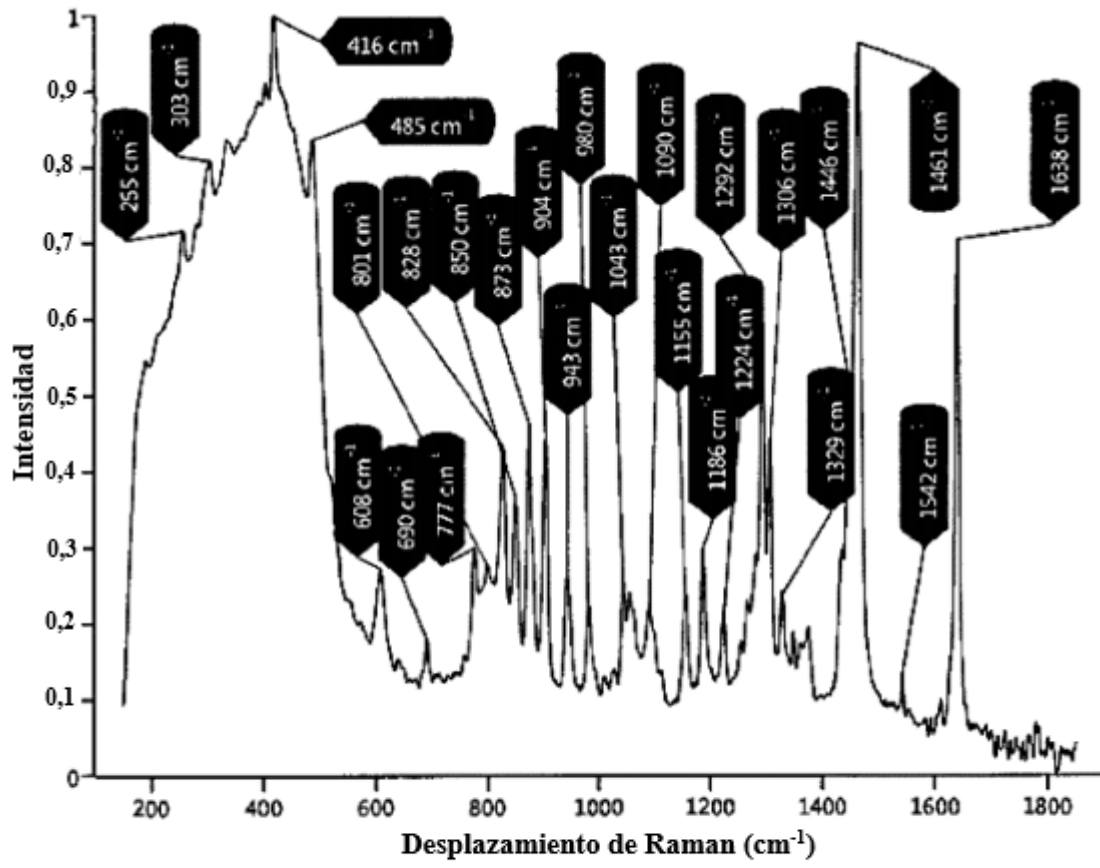


Figura 1

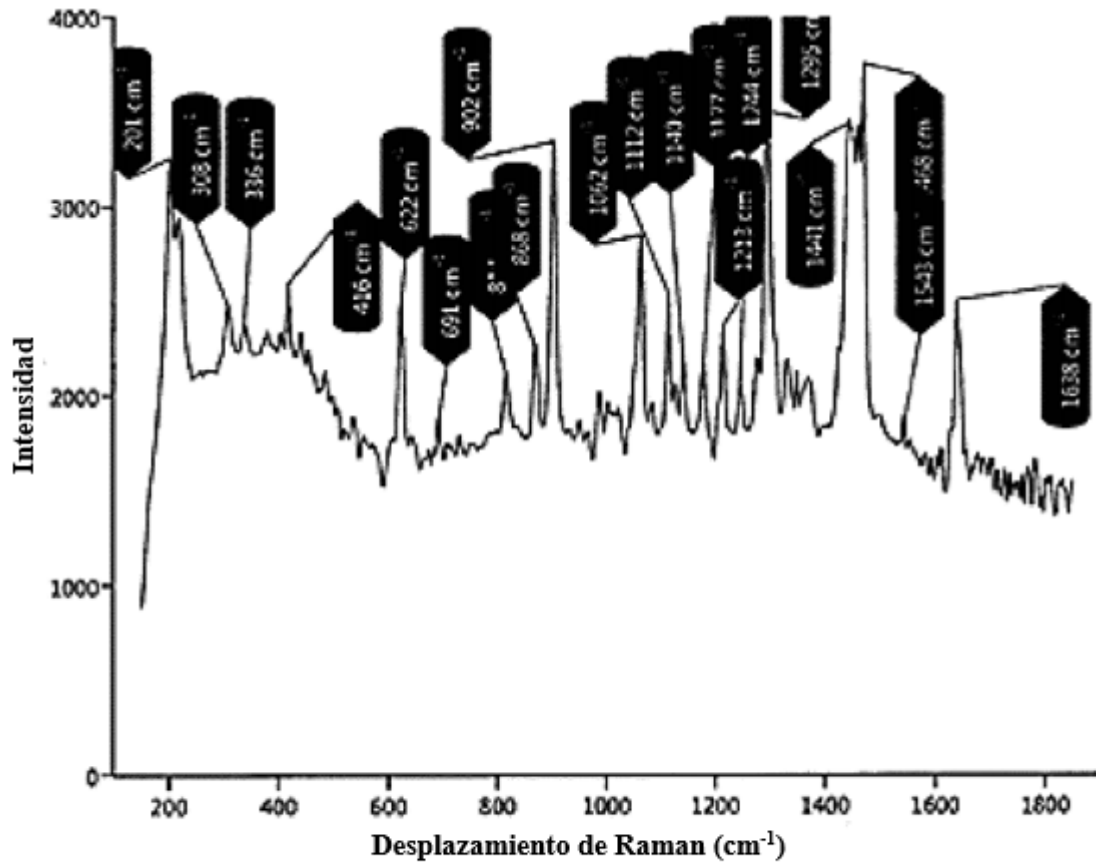


Figura 2

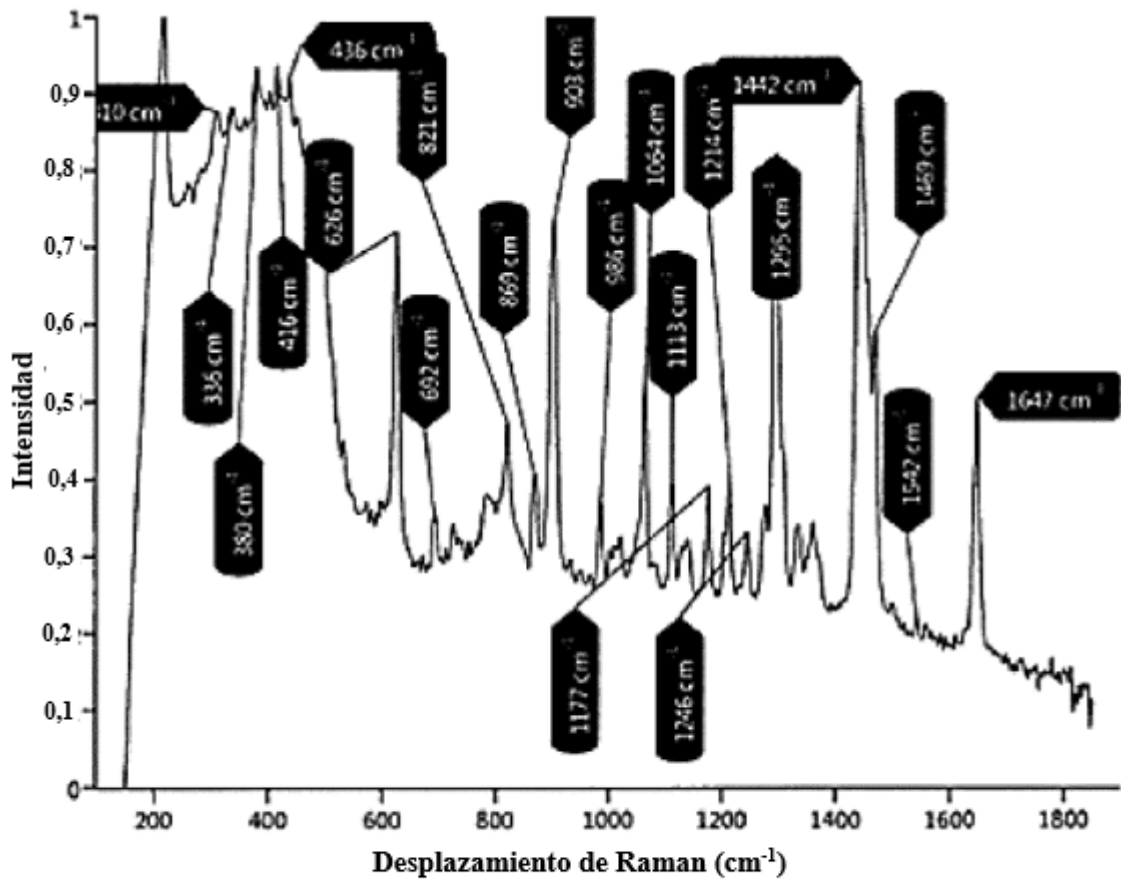


Figura 3

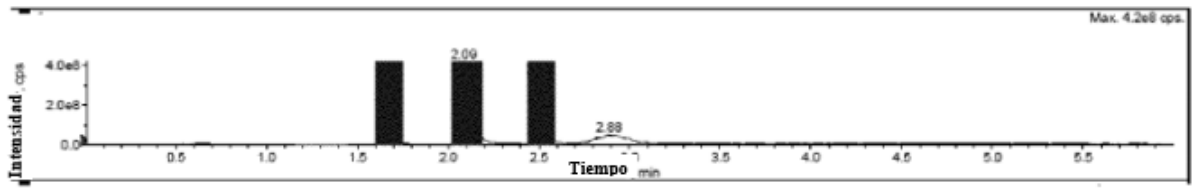


Figura 4A

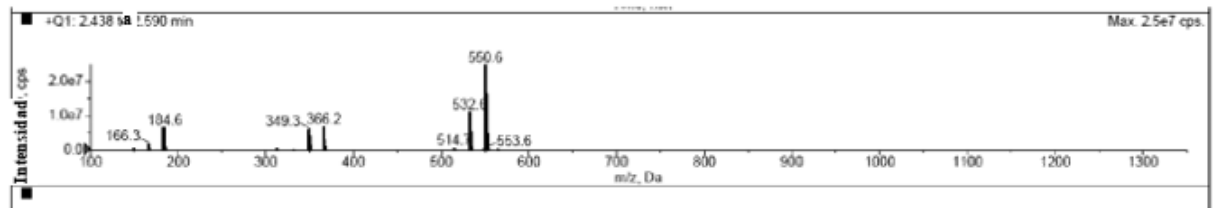


Figura 4B

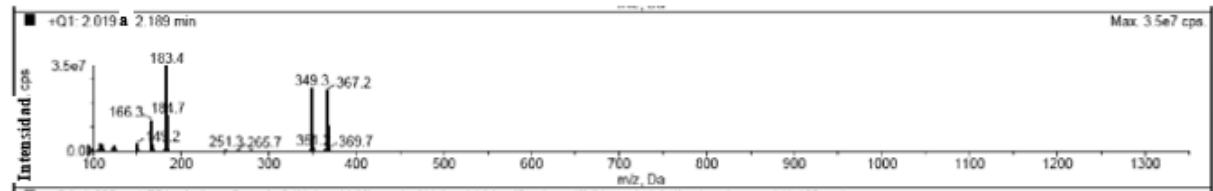


Figura 4C

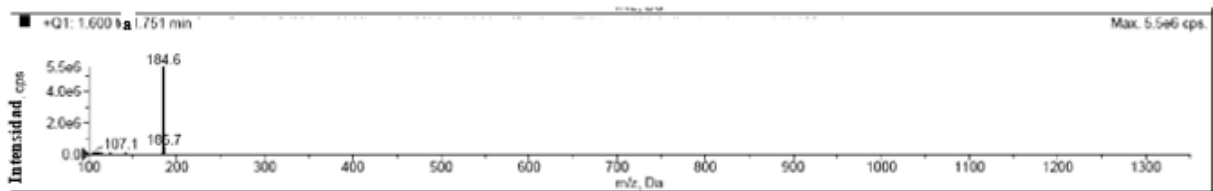


Figura 4D

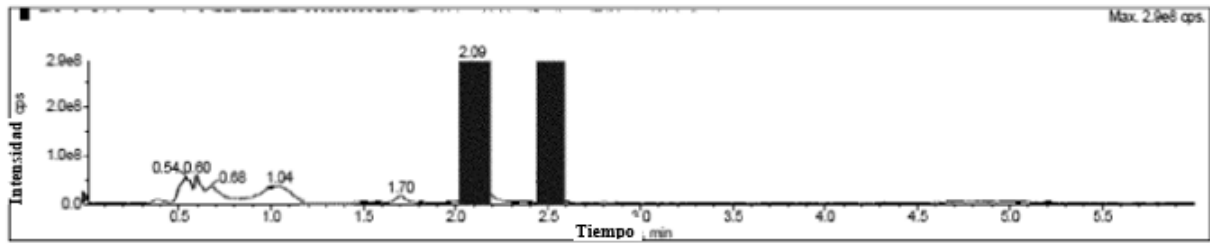


Figura 5A

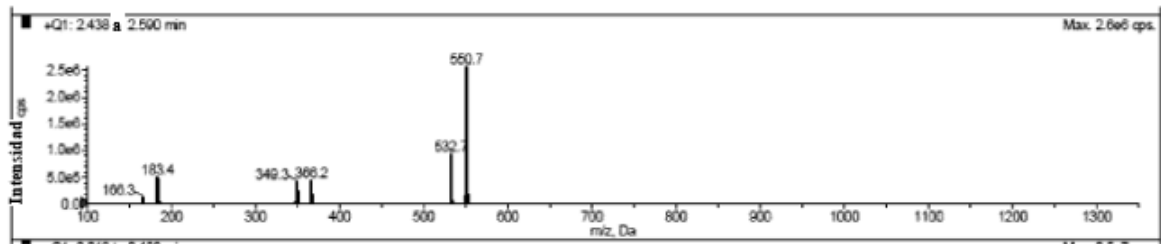


Figura 5B

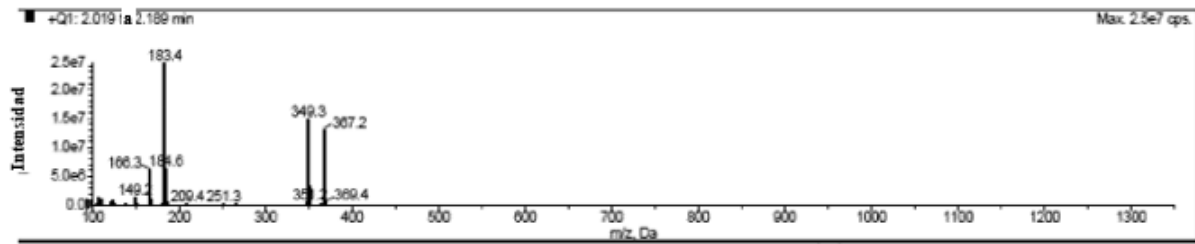


Figura 5C