

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 442**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/IB2013/054456**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13179248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13730070 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2854768**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de Pemetrexed**

30 Prioridad:

**30.05.2012 IN DE16482012**

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

**14.07.2017**

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED (100.0%)  
B- 310, Som Datt Chambers - I Bhikaji Cama  
Place  
New Dehli 110066, IN**

72 Inventor/es:

**KHATTAR, DHIRAJ;  
KHANNA, RAJESH;  
YADAV, MUKTI y  
BURMAN, KRISHANU**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 624 442 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

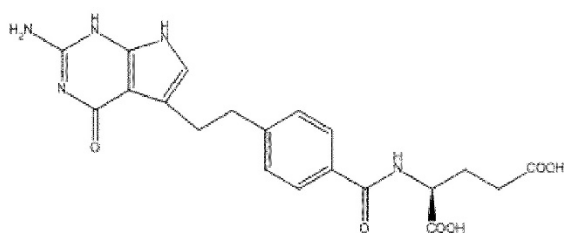
Composiciones farmacéuticas de Pemetrexed.

## Campo de la invención

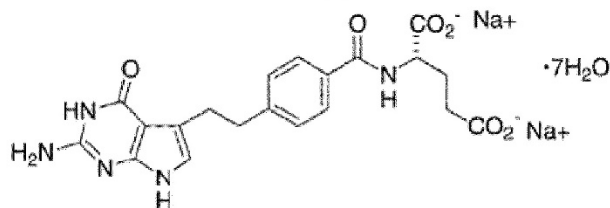
5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de Pemetrexed que contienen una amina orgánica farmacéuticamente aceptable y un gas inerte, en las que la amina orgánica es trometamina y en las que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclamiento. La composición farmacéutica puede incluir opcionalmente  
10 otros excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden uno cualquiera o una combinación de antioxidantes/agentes quelantes/aminoácidos/estabilizantes/conservantes/agentes volumétricos/tampones/disolventes orgánicos/ portadores/diluyentes y solubilizantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son estables y farmacéuticamente aceptables.

## Antecedentes de la invención

15 Se sabe que algunos antimetabolitos de ácido fólico son agentes antineoplásicos. Estos compuestos inhiben la conversión enzimática que implica derivados metabólicos de ácido fólico. Uno de dichos compuestos descritos por la Pat. de EE.UU. N° 5.344.932, conocido como "Pemetrexed" representado por la Fórmula-I mostrada a continuación, se formula en la actualidad en un líquido concentrado para administración como una forma farmacéutica de infusión. Este miembro de la familia del ácido fólico ha sido homologado para tratamiento de mesotelioma pleural maligno y  
20 para tratamiento de segunda línea de cáncer de pulmón no microcítico. La sal disódica de Pemetrexed heptahidratada representada por la Fórmula-II es comercializada por Eli Lilly and Company con el nombre comercial ALIMTA® como un polvo liofilizado estéril para administración intravenosa. El producto comercial se refiere como un polvo liofilizado de Pemetrexed disódico heptahidratado y manitol. El producto liofilizado está disponible en concentraciones de 100 mg/vial y 500 mg/vial y es reconstituido con cloruro de sodio al 0,9% a una concentración de  
25 25 mg/ml antes de su administración.



Fórmula I



Fórmula II

Las explicaciones de la formulación de la Patente de EE.UU. N° 5.344.932 proporcionan que los compuestos reivindicados en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral.

30 Se encontró que una disolución salina isotónica, simple, de Pemetrexed no era farmacéuticamente aceptable para fines comerciales debido a degradación de la disolución para formar sustancias relacionadas inaceptables. La inestabilidad química de Pemetrexed se atribuye principalmente a su degradación oxidativa y ácida.

Bernd *et al.*, en la Patente de EE.UU. N° 6.686.365 describen una formulación lista para usar (LPU) de Pemetrexed que se desarrolla usando antioxidantes/aminoácidos como L-Cisteína, Monotioglicerol y Ácido tioglicólico. La sal preferida del Pemetrexed se menciona claramente como Pemetrexed disódico y también al menos un antioxidante.  
35 La formulación descrita es una acuosa.

Yanling *et al.*, en la patente china N° 101081301, describen de nuevo una formulación LPU de Pemetrexed estabilizada usando antioxidante como L-arginina, L-glutaciona, L-metionina y L-triptófano. La sal preferida de Pemetrexed se menciona claramente como Pemetrexed disódico y también se menciona al menos un antioxidante.

Palepu *et al.*, en la solicitud de patente internacional PCT N° WO 2012/015810, reivindica una formulación de disolución LPU de Pemetrexed junto con un antioxidante, un agente quelante y disuelta en un fluido farmacéuticamente aceptable. La sal preferida es Pemetrexed disódico y la composición mencionada es composición acuosa con agente quelante y antioxidante.

- 5 Chandrasekhar *et al.*, en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20110201631, describen formulaciones liofilizadas de Pemetrexed amorfo y sus sales y la preferida es sal disódica de Pemetrexed. La forma amorfa de Pemetrexed se refiere en particular en esta solicitud de patente.

10 Se indica de todas las técnicas anteriores ya mencionadas que todas las composiciones farmacéuticas de Pemetrexed utilizan la sal preferida de Pemetrexed, que es Pemetrexed disódico. También se usan antioxidantes en las composiciones de la técnica anterior. Todas las composiciones de la técnica anterior ya mencionadas adicionales son formulaciones con base acuosa.

15 Hay además una descripción de la técnica anterior, patente de EE.UU. 20080139810, que describe un procedimiento para preparar sal disódica de Pemetrexed, en el que el material de partida es Pemetrexed de fórmula I. El Pemetrexed utilizado así se convierte en Pemetrexed disódico de fórmula II durante el procedimiento de liofilización. Por lo tanto, hay formación in-situ de Pemetrexed disódico durante la liofilización y el producto final contiene Pemetrexed disódico.

20 A la luz de las técnicas anteriores ya mencionadas, continúa la necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas parenterales estables de Pemetrexed de fórmula I. En la presente invención se encontró sorprendentemente que el Pemetrexed según la fórmula I que contiene aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables y un gas inerte, en el que la amina orgánica es trometamina y en el que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed según la fórmula I en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclado, es favorable en la formulación de composición farmacéutica para uso médico.

Además, purgar y/o usar contenido en oxígeno controlado con gas inerte usando antioxidantes/agentes quelantes/aminoácidos y mantener valores de pH superiores usando trometamina es útil en el control de la degradación oxidativa y ácida de Pemetrexed, respectivamente.

30 La formulación de la presente invención proporciona la composición de Pemetrexed con amina orgánica farmacéuticamente aceptable que está exenta de iones sodio de sal disódica de Pemetrexed liberados durante la dilución de la composición farmacéutica de Pemetrexed disódico y utiliza aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables para controlar la degradación ácida, en la que la amina orgánica es trometamina y en la que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed según la fórmula I en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclado.

40 Frente a este contexto de degradación oxidativa y ácida, los autores de la presente solicitud han encontrado sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas estables de Pemetrexed pueden desarrollarse utilizando Pemetrexed junto con una amina orgánica farmacéuticamente aceptable y pueden contener opcionalmente algunos otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que la amina orgánica es trometamina y en las que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed según la fórmula I en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclado.

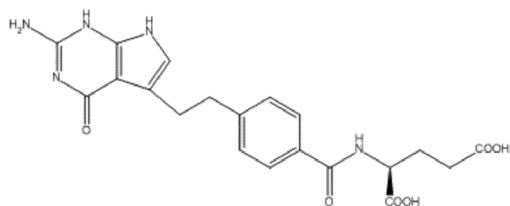
#### 45 **Objeto de la invención**

Es un objeto de la presente invención superar las desventajas de la técnica anterior.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica estable de Pemetrexed utilizando Pemetrexed.

#### **Sumario de la invención**

50 Según un aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica de Pemetrexed representada por la fórmula I,



- que es una composición de disolución lista para usar o una composición farmacéutica liofilizada para administración parenteral que comprende una amina orgánica farmacéuticamente aceptable, un gas inerte y que contiene opcionalmente al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la amina orgánica es trometamina y en la que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed según la fórmula I en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclado.
- 5
- 10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar la composición farmacéutica lista para usar, ya identificada, que comprende las etapas:
- tener una cantidad adecuada de agua para inyección en el recipiente y añadir una cantidad requerida de trometamina al agua para inyección,
  - añadir disolvente orgánico a la mezcla anterior y mezclar de manera uniforme,
  - 15 purgar gas inerte en la disolución para minimizar el contenido en oxígeno disuelto,
  - añadir Pemetrexed a la mezcla anterior y disolver y ajustar el pH a aproximadamente 6-8,
  - filtrar la disolución y llenar viales,
  - proteger la cámara de aire del vial con gas inerte para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 2% y más preferiblemente menor que 0,5%,
  - 20 tapar y sellar los viales, en el que el procedimiento comprende la etapa de purgar gas inerte en la disolución para minimizar el contenido en oxígeno disuelto.

Según otro aspecto más de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar la composición farmacéutica liofilizada que comprende las etapas:

- tener una cantidad adecuada de agua para inyección en el recipiente,
- 25 purgar gas inerte en el agua para inyección para minimizar el contenido en oxígeno disuelto,
- añadir la cantidad requerida de trometamina y agente volumétrico y disolver en agua para inyección,
- añadir Pemetrexed y disolver y ajustar el pH a aproximadamente 6-8,
- completar el volumen usando agua para inyección,
- filtrar la disolución y llenar viales,
- 30 tapar los viales y liofilizar interrumpiendo el vacío usando gas inerte, en la que el procedimiento comprende las etapas de purgar gas inerte en el agua para inyección para minimizar el contenido en oxígeno disuelto.

### Descripción detallada de la invención

- Un aspecto de la presente invención es la preparación de la composición farmacéutica de Pemetrexed junto con una amina orgánica farmacéuticamente aceptable y un gas inerte que es estable, en la que la amina orgánica es trometamina y en la que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed según la fórmula I en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclado.
- 35
- 40

El término "composición farmacéutica" según la presente invención se refiere a varias formas farmacéuticas tipo composiciones farmacéuticas listas para usar y liofilizadas, adecuadas para administración de un fármaco, tal como

parenteral, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, etc.

Una amina orgánica es un compuesto orgánico que actúa como una base. Normalmente contiene átomos de nitrógeno, que pueden protonarse fácilmente. La amina orgánica farmacéuticamente aceptable es trometamina. La trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I.

- 5 Otro aspecto de la presente invención son composiciones farmacéuticas de Pemetrexed que están exentas de los iones sodio de la sal disódica de Pemetrexed.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es, en general, segura, no tóxica y no es ni biológicamente ni de otro modo no deseable e incluye los aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

- 10 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende uno cualquiera o una combinación de antioxidantes/agentes quelantes/aminoácidos/conservantes/agentes volumétricos/tampones/disolventes orgánicos/ portadores/diluyentes y solubilizantes.

- 15 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, además, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de: diluyentes o agentes volumétricos tales como dextrosa, sacarosa, manosa, manitol y similares; conservantes antibacterianos, incluyendo uno o más de: nitrato fenilmercúrico, tiomersal, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, fenol, cresol y clorobutanol; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (AEDT); tampones incluyendo uno o más de: acetato, citrato, tartarato, fosfato, benzoato y tampones de bicarbonato y aminoácidos tales como ácido glutámico e histidina; contribuyentes a la tonicidad incluyendo uno o más de: ácido clorhídrico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa. Los antioxidantes incluyen monotioglicerol, l-Cisteína y ácido tioglicólico, metabisulfito de sodio, ácido ascórbico, AEDT sódico, gentisato de monoetanolamina, formaldehidossulfoxilato de sodio, bisulfito de sodio.

- 25 El término "disolvente orgánico" significa un material orgánico, normalmente un líquido, capaz de disolver otras sustancias.

- Los disolventes adecuados que se pueden usar para preparar composiciones farmacéuticas de Pemetrexed incluyen agua y cualquier disolvente orgánico de las diversas clases de disolventes, tales como, por ejemplo, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, nitrilos, disolventes polares apróticos, disolventes ácidos y mezclas de dos o más cualesquiera de los mismos. Los alcoholes útiles incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcoholes desnaturalizados, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, polihidroxialcoholes, ejemplo etilenglicol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, dietilenglicol, diglicerina, trietilenglicol, tetraetilenglicol, trimetilolpropano y similares. Las cetonas útiles incluyen acetona, propanona, 2-butanona y similares. Los hidrocarburos halogenados útiles incluyen, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno y similares. Ésteres útiles incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de t-butilo y similares. Éteres útiles incluyen, por ejemplo, dimetil éter, dietil éter, metil t-butil éter, etil metil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano y similares. Hidrocarburos aromáticos útiles incluyen, por ejemplo, tolueno, xileno y similares. Nitrilos útiles incluyen acetónitrilo, propionitrilo y similares. Disolventes polares apróticos, útiles, incluyen N,N-dimetilformida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida (DMA) y similares. Disolventes ácidos útiles incluyen ácido fórmico, ácido acético y similares. No se pretende que esta enumeración sea exhaustiva y las combinaciones de disolventes que son útiles pueden incluir más de un miembro de una clase y/o pueden ser de diferentes clases.

- Los antioxidantes/agentes quelantes/aminoácidos/conservantes/agentes volumétricos/tampones/disolventes orgánicos/ portadores/ diluyentes/ y solubilizantes, ya mencionados, pueden estar presentes en las composiciones en cantidades farmacéuticamente aceptables.

- 45 Las composiciones farmacéuticas como desarrollan los autores de la presente invención se proporcionan como polvo liofilizado y disoluciones listas para usar que son adecuadas para administración parenteral después de reconstitución con un fluido de dilución adecuado.

- En una realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de Pemetrexed según la presente invención, tienen un pH entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, preferiblemente entre aproximadamente 5 y 8 y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8.

Según otro aspecto de la presente invención "estabilidad" se refiere a estabilidad tanto física como química.

- 55 Estas formulaciones se presentan como una presentación en un solo vial con concentraciones de Pemetrexed en el intervalo de 2,5 a 50 mg/ml de las que la concentración preferida es 25 mg/ml. Estas composiciones farmacéuticas se administran después por infusión intravenosa para tratar a los pacientes que padecen mesotelioma pleural maligno y para tratamiento de segunda línea de cáncer de pulmón no microcítico que es la indicación homologada de Pemetrexed.

5 En otra realización de la presente invención, para minimizar la oxidación del material sensible también es deseable retirar el oxígeno y la humedad o ambos de la cámara de aire del recipiente sellable tan pronto como sea posible. Esto puede favorecerse, por ejemplo, purgando el contenedor sellable con un gas que esté sustancialmente exento de oxígeno o sustancialmente exento de humedad o sustancialmente exento de oxígeno y humedad, antes de, durante o después de la etapa o cualquier combinación de los mismos. Se puede esperar que la purga reduzca el nivel de oxígeno en el contenedor sellable a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, típicamente aproximadamente 5% o menos, dependiendo de la eficacia de la descarga y cuánto de rápidamente se selle el contenedor después de la descarga.

10 El gas usado para purgar el contenedor sellable puede ser cualquier gas inerte apropiado conocido para los expertos en la materia, siendo los gases más comúnmente usados argón, helio o nitrógeno o mezclas de los mismos. Sin embargo, el gas inerte más preferido es nitrógeno.

15 En otra realización de la presente invención, para controlar la degradación ácida de la composición farmacéutica de Pemetrexed, se usa amina orgánica farmacéuticamente aceptable que mantiene el pH de la disolución mayor que 7, reduciéndose de ese modo las impurezas de la degradación ácida. La amina orgánica de la presente invención es la amina orgánica farmacéuticamente aceptable, trometamina.

En otra realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar composición farmacéutica lista para usar, donde el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a. tener una cantidad adecuada de agua para inyección en el recipiente y añadir una cantidad requerida de trometamina al agua para inyección,
- 20 b. añadir disolvente orgánico a la mezcla anterior y mezclar de manera uniforme,
- c. purgar gas inerte en la disolución para minimizar el contenido en oxígeno disuelto,
- d. añadir Pemetrexed a la mezcla anterior y disolver y ajustar el pH a aproximadamente 6-8,
- e. filtrar la disolución y llenar viales,
- 25 f. proteger la cámara de aire del vial con gas inerte para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 2% y más preferiblemente menor que 0,5%,
- g. tapar y sellar los viales, en la que el procedimiento comprende la etapa de purgar gas inerte en la disolución para minimizar el contenido en oxígeno disuelto.

En una realización más de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar composición farmacéutica liofilizada que comprende las etapas:

- 30 a. tener una cantidad adecuada de agua para inyección en el recipiente,
- b. purgar gas inerte en el agua para inyección para minimizar el contenido en oxígeno disuelto,
- c. añadir la cantidad requerida de trometamina y agente volumétrico y disolver en agua para inyección,
- d. añadir Pemetrexed y disolver y ajustar el pH a aproximadamente 6-8,
- e. completar el volumen usando agua para inyección,
- 35 f. filtrar la disolución y llenar viales,
- g. tapar los viales y liofilizar interrumpiendo el vacío usando gas inerte, en la que el procedimiento comprende las etapas de purgar gas inerte en el agua para inyección para minimizar el contenido en oxígeno disuelto.

40 La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que de ningún modo deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplos

Se prepararon varias realizaciones de las composiciones farmacéuticas de Pemetrexed según la presente invención y se estudió su estabilidad y perfil de impurezas cuando se almacenaron en condiciones de estabilidad aceleradas, que se ilustran a continuación:

45 Las composiciones farmacéuticas de Pemetrexed se prepararon usando disolventes orgánicos junto con etanol y agua sin purga de nitrógeno o ajustando el pH con aminas orgánicas. Se mantuvo la estabilidad de las composiciones farmacéuticas y se encontró que era inaceptable.

Ejemplo 01 (ejemplo de referencia)

Composición farmacéutica de Pemetrexed con etanol y agua.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml Composición con agua	Cant. /ml Composición con etanol
1	Pemetrexed	25 mg	25 mg
2	Dimetilacetamida	0,34 ml	0,34 ml
3	Propilenglicol	0,33 ml	0,33 ml
4	Agua	0,33 ml	-
5	Etanol	-	0,33 ml

5 El perfil de estabilidad de la composición farmacéutica de Pemetrexed con agua y etanol según el **Ejemplo 01** se resume en la **Tabla I**.

**Tabla I: Perfil de estabilidad de la composición farmacéutica de Pemetrexed con agua y etanol.**

Condiciones	Resultados	Resultados
	(% Impureza Total) Composición con agua	(% Impureza Total) Composición con etanol
Inicial	0,7	1,0
60°C / 7 días	9,5	19,5
40°C/75% de HR/14 días	4,3	3,4
25°C/60% de HR/1 Mes	3,5	5,5

Es evidente a partir del **Ejemplo 01** y el perfil de estabilidad en la **Tabla I** que había una importante degradación oxidativa y ácida que era inaceptable.

10 Ejemplo 02

Para controlar la degradación oxidativa se usó purga de nitrógeno que en cierto grado controló las impurezas oxidativas.

Composición farmacéutica ('A' y 'B') de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml Composición 'A'	Cant. /ml Composición 'B'
1	Pemetrexed	25 mg	25 mg
2	Dimetilacetamida	0,28 ml	0,16 ml
3	Propilenglicol	0,72 ml	0,84 ml

N° S.	Ingredientes	Cant. /ml Composición 'A'	Cant. /ml Composición 'B'
4	Nitrógeno*	c. s.	c. s.

Se encontró que el pH de las composiciones farmacéuticas 'A' y 'B', según este ejemplo, estaba entre 4-5, que conduce a la degradación hidrolítica extensa que es inaceptable según los requerimientos reguladores. El perfil de estabilidad de la composición farmacéutica de Pemetrexed según el Ejemplo 02 se resume en la Tabla II.

5 **Tabla II: Perfil de estabilidad de la composición farmacéutica de Pemetrexed según el Ejemplo 02.**

Condiciones	Resultados (% Impureza Total) Composición 'A'	Resultados (% Impureza Total) Composición 'B'
Inicial	0,44	0,44
60°C/7 días	5,08	6,45
40°C/75% de HR/14 días	2,19	2,52
25°C/60% de HR/1 Mes	1,15	1,16

Es evidente a partir del ejemplo anterior que el perfil de estabilidad de las composiciones farmacéuticas 'A' y 'B', no se encuentra aceptable, pero se encuentra incluso mejor que en el Ejemplo 01, para controlar, por lo tanto, las impurezas ácidas, fue necesario el uso de aminas orgánicas en la composición farmacéutica de Pemetrexed.

- 10 Para controlar la degradación oxidativa, así como ácida de Pemetrexed se realizaron varios experimentos que se describen a continuación sólo para ilustración.

Ejemplo 03

Composición farmacéutica de Pemetrexed:

N° S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Agua para inyección	c. s. para 1 ml
5	Nitrógeno	Nada



**Tabla III: Perfil de estabilidad de la composición farmacéutica de Pemetrexed según el Ejemplo 03.**

Condiciones	% Sustancias relacionadas
	SR Totales
Inicial	0,61
40°C/75% de HR/14 días	3,42
25°C/60% de HR/1 Mes	3,07

5 A partir de la tabla anterior es evidente que usar trometamina sola no es suficiente, sino que se requiere purgar con nitrógeno para producir una composición estable. Esto es evidente a partir del Ejemplo 04 donde se usó tanto purga con nitrógeno como trometamina para minimizar la degradación debido a factores oxidativos, así como ácidos.

## Ejemplo 04

Composición farmacéutica de Pemetrexed:

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Agua para inyección	c. s. para 1 ml
5	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

10 La composición farmacéutica según el Ejemplo 04 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

15 Se toma una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se purgó con nitrógeno en agua para inyección hasta que el contenido en oxígeno disuelto de agua para inyección se hace menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continúa burbujeando nitrógeno hasta completar el volumen con agua para inyección. Después de burbujeo de nitrógeno se añadió y se disolvió la cantidad requerida de trometamina en agua para inyección. Después de la adición de trometamina se añadió y se disolvió Pemetrexed. Si se requiere, se ajusta el pH a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen a 100% con agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2 µ. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, más preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.

20 El perfil de estabilidad de la composición farmacéutica como se mencionó en el Ejemplo 04 se ha resumido a continuación en la Tabla IV.

**Tabla IV: Perfil de estabilidad de la composición farmacéutica como se menciona en el Ejemplo 04.**

Condiciones	Prueba (%)	pH	% Sustancias relacionadas
			Impureza total
Inicial	103,8	6,9	0,37
60°C/7 días	103,6	6,9	0,79
40°C/75% de HR/14 días	105,0	7,1	0,54
25°C/60% de HR/1 Mes	106,9	7,1	0,46

Como es evidente de la Tabla IV, se encuentra que el perfil de estabilidad de la composición farmacéutica del Ejemplo 04 es superior cuando se compara con el Ejemplo 01, 02 y 03.

## 5 Ejemplo 05

Composición farmacéutica de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Propilenglicol	50% v/v
5	Agua para inyección	c. s. para 1 ml
6	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

La composición farmacéutica según el Ejemplo 05 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

- 10 Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se añadió y se disolvió la cantidad requerida de trometamina en agua para inyección. Se añadieron otros disolventes, es decir, propilenglicol y se mezcló de manera uniforme. Se purgó con nitrógeno hasta que el contenido en oxígeno disuelto de disolución se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno hasta la filtración de la disolución. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Se ajustó, si fue requerido, el pH de la disolución a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2 µ. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, más preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.
- 15
- 20 El perfil de estabilidad de la formulación, como se menciona en el Ejemplo 05, se ha resumido a continuación en la Tabla V:

**Tabla V: Perfil de estabilidad de la formulación como se menciona en el Ejemplo 05.**

Condiciones	Prueba (%)	pH	% Sustancias relacionadas
			Impureza total
Inicial	101,9	6,8	0,38
60°C/7 días	100,9	6,9	1,08
40°C/75% de HR/14 días	102,0	6,8	0,60
25°C/60% de HR/1 Mes	103,7	7,0	0,48

## Ejemplo 06

## Composición farmacéutica de Pemetrexed

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Dimetilacetamida	16% v/v
5	Propilenglicol	42% v/v
6	Agua para inyección	c. s. para 1 ml
7	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

5

La composición farmacéutica según el Ejemplo 06 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se añadió y se disolvió la cantidad requerida de trometamina en agua para inyección. Se añadieron otros disolventes, es decir, PG y/o DMA y se mezcló de manera uniforme. Se purgó con nitrógeno hasta que el contenido en oxígeno disuelto de disolución se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno hasta la filtración de la disolución. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Se ajustó, si fue requerido, el pH de la disolución a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2 µ. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.

15

## Ejemplo 07

## Composición farmacéutica de Pemetrexed

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Dimetilacetamida	16% v/v
5	Propilenglicol	42% v/v
6	Etanol	c. s. para 1 ml
7	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

La composición farmacéutica según el Ejemplo 07 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

- 5 Se tenía una cantidad adecuada de etanol en un recipiente de elaboración. Se añadió y se disolvió la cantidad requerida de trometamina en etanol. Se añadieron otros disolventes, es decir, propilenglicol y/o dimetilacetamida y se mezcló de manera uniforme. Se purgó con nitrógeno hasta que el contenido en oxígeno disuelto de disolución se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno hasta la filtración de la disolución. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Se ajustó, si fue requerido, el pH de la disolución a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con etanol. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2 µ. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.

## Ejemplo 08

- 15 Composición farmacéutica de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Dimetilacetamida	33% v/v
5	Propilenglicol	60% v/v
6	Etanol	c. s. para 1 ml
7	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

## ES 2 624 442 T3

La composición farmacéutica según el Ejemplo 08 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

5 Se tenía una cantidad adecuada de etanol en un recipiente de elaboración. Se añadió y se disolvió la cantidad requerida de trometamina en etanol. Se añadieron otros disolventes, es decir, propilenglicol y/o dimetilacetamida y se mezcló de manera uniforme. Se purgó con nitrógeno hasta que el contenido en oxígeno disuelto de disolución se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno hasta la filtración de la disolución. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Se ajustó, si fue requerido, el pH de la disolución a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con etanol. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2  $\mu$ . Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.

### Ejemplo 09

Composición farmacéutica de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Trometamina	15 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Dimetilacetamida	33% v/v
5	Propilenglicol	60% v/v
6	Agua para inyección	c. s. para 1 ml
7	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

15 La composición farmacéutica según el Ejemplo 09 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

20 Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se añadió y se disolvió la cantidad requerida de trometamina en agua para inyección. Se añadieron otros disolventes, es decir, propilenglicol y/o dimetilacetamida y se mezcló de manera uniforme. Se purgó con nitrógeno hasta que el contenido en oxígeno disuelto de disolución se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno hasta la filtración de la disolución. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Se ajustó, si fue requerido, el pH de la disolución a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2  $\mu$ . Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.

### Ejemplo 10 (no según la invención)

Composición farmacéutica de Pemetrexed

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
1	Pemetrexed	25 mg
2	Meglumina	22 mg

ES 2 624 442 T3

Nº S.	Ingredientes	Cant. /ml
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8
4	Dimetilacetamida	33% v/v
5	Propilenglicol	60% v/v
6	Agua para inyección	c. s. para 1 ml
7	Nitrógeno*	c. s.

\* Se usa nitrógeno para purga en la disolución volumétrica y protección en la cámara de aire del vial.

La composición farmacéutica según el Ejemplo 10 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

5 Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se añadió y se disolvió la cantidad requerida de Meglumina en agua para inyección. Se añadieron otros disolventes, es decir, propilenglicol y/o dimetilacetamida y se mezcló de manera uniforme. Se purgó con nitrógeno hasta que el contenido en oxígeno disuelto de disolución se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno hasta la filtración de la disolución. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Se ajustó, si fue requerido, el pH de la disolución a 6 - 8 con la ayuda de disolución de meglumina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro adecuado de 0,2 µ. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se protegió la cámara de aire del vial con nitrógeno para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 8%, preferiblemente menor que 2%. Se taparon los viales y finalmente se sellaron.

15 Se prepararon varias realizaciones de las composiciones farmacéuticas liofilizadas de Pemetrexed según la presente invención y se estudió su estabilidad y perfil de impurezas cuando se almacenaron en condiciones de estabilidad aceleradas, que se ilustran a continuación:

Ejemplo 11

Composición farmacéutica de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /vial de 100 mg	Cant. /vial de 500 mg
1	Pemetrexed	100 mg	500 mg
2	Trometamina	60 mg	300 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8	c. s. para pH 6 - 8
4	Agente volumétrico	100 mg	500 mg
5	Agua para inyección <sup>#</sup>	c. s.	c. s.
6	Nitrógeno*	c. s.	c. s.

\* Se usó nitrógeno para purga en disolución volumétrica y para interrumpir el vacío durante la liofilización

# Retirado durante la liofilización

20 La composición farmacéutica según el Ejemplo 11 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

5 Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se purgó con nitrógeno en agua para inyección hasta que el contenido en oxígeno disuelto de agua para inyección se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno. Se añadió la cantidad requerida de trometamina y agente volumétrico y se disolvió en agua para inyección de la etapa previa. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Si se requería, se ajustó el pH a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% con agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro de 0,2 μ adecuado. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se taparon los viales parcialmente. Se cargaron después los viales en liofilizador. Se hizo funcionar la formulación de liofilización predefinida. Después de que se completara el procedimiento de liofilización, se interrumpió parcialmente el vacío con gas nitrógeno. Se taparon los viales y se descargaron y finalmente se sellaron y se etiquetaron.

Ejemplo 12

Composición farmacéutica de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /vial de 100 mg	Cant. /vial de 500 mg
1	Pemetrexed	100 mg	500 mg
2	Trometamina	60 mg	300 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8	c. s. para pH 6 - 8
4	Agua para inyección <sup>#</sup>	c. s.	c. s.
5	Nitrógeno*	c. s.	c. s.

\* Se usó nitrógeno para purga en disolución volumétrica y para interrumpir el vacío durante la liofilización  
 # Retirado durante la liofilización

15 La composición farmacéutica según el Ejemplo 12 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

20 Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se purgó con nitrógeno en agua para inyección hasta que el contenido en oxígeno disuelto de agua para inyección se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno. Se añadió la cantidad requerida de trometamina y se disolvió en agua para inyección de la etapa previa. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Si se requería, se ajustó el pH a 6 - 8 con la ayuda de disolución de trometamina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% mediante agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro de 0,2 μ adecuado. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se taparon los viales parcialmente. Se cargaron después los viales en liofilizador. Se hizo funcionar la formulación de liofilización predefinida. Después de que se completara el procedimiento de liofilización, se interrumpió parcialmente el vacío con gas nitrógeno. Se taparon los viales y se descargaron y finalmente se sellaron y se etiquetaron.

Ejemplo 13 (no según la invención)

Composición farmacéutica de Pemetrexed.

Nº S.	Ingredientes	Cant. /vial de 100 mg	Cant. /vial de 500 mg
1	Pemetrexed	100 mg	500 mg
2	Meglumina	88 mg	440 mg
3	Ácido clorhídrico, si se requiere	c. s. para pH 6 - 8	c. s. para pH 6 - 8
4	Agua para inyección <sup>#</sup>	c. s.	c. s.

N° S.	Ingredientes	Cant. /vial de 100 mg	Cant. /vial de 500 mg
5	Nitrógeno*	c. s.	c. s.
* Se usó nitrógeno para purga en disolución volumétrica y para interrumpir el vacío durante la liofilización			
# Retirado durante la liofilización			

La composición farmacéutica según el Ejemplo 13 se prepara mediante el procedimiento mencionado a continuación.

5 Se tenía una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente de elaboración. Se purgó con nitrógeno en agua para inyección hasta que el contenido en oxígeno disuelto de agua para inyección se hizo menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l. Se continuó burbujeando nitrógeno. Se añadió la cantidad requerida de meglumina y se disolvió en agua para inyección de la etapa previa. Se añadió y se disolvió Pemetrexed. Si se requiriera, se ajustó el pH a 6 - 8 con la ayuda de disolución de meglumina al 10% p/v o disolución de ácido clorhídrico al 10% v/v. Se completó el volumen hasta 100% mediante agua para inyección. Se filtró la disolución de fármaco por un filtro de 0,2  $\mu$  adecuado. Se llenaron viales con la disolución filtrada. Se taparon los viales parcialmente. Se cargaron después los viales en liofilizador. Se hizo funcionar la formulación de liofilización predefinida. Después de que se completara el procedimiento de liofilización, se interrumpió parcialmente el vacío con gas nitrógeno. Se taparon los viales y se descargaron y finalmente se sellaron y se etiquetaron.

15 La composición comercializada en el momento presente de Pemetrexed, "Alimta", se comparó con la formulación de la invención que se proporciona a continuación:

**Tabla VI: Comparación del perfil de estabilidad de la composición liofilizada de la presente invención con Alimta.**

Perfil de estabilidad de la composición liofilizada de la presente invención			
Condición	Prueba (%)	% Sustancias relacionadas	
		SR Totales	
Inicial	97,7	0,14	
40°C/75% de HR/1 Mes	104,0	0,26	
40°C/75% de HR/3 Meses	98,5	0,59	
25°C/60% de HR/6 Meses	99,6	0,32	
Datos de estabilidad de Alimta			
Inicial		100,97	0,13
40°C/75% de HR/1 Mes		-	0,10
40°C/75% de HR/3 Meses		-	0,16
25°C/60% de HR/6 Meses		-	0,12

20 A partir de los datos experimentales anteriores, es evidente que la composición liofilizada según la invención actual está presentando un perfil de estabilidad comparable con la composición comercializada actualmente, disponible, Alimta.

Según el aspecto de la presente invención, también es un aspecto importante la estabilidad de la reconstitución de la



formulación. Se tiene que inyectar la composición de la presente invención en el conjunto después de reconstitución y dilución adicional. Para verificar la estabilidad e idoneidad de la composición liofilizada de la composición liofilizada se realizaron los siguientes experimentos en varios fluidos de reconstitución a diferentes temperaturas. Se compararon después los resultados con la composición comercializada en la actualidad, Alimta, que se describen en la Tabla a continuación:

5

**Tabla VII: Comparación de estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada de la presente invención con Alimta en disolución salina al 0,9% a 2-8°C.**

<b>Estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada a 2-8°C con disolución salina al 0,9%.</b>		
<b>Condición</b>	<b>Prueba (%)</b>	<b>% Sustancias relacionadas</b>
		<b>SR Totales</b>
Inicial	101,6	0,26
24 h	102,6	0,25
<b>Estabilidad de inyección reconstituida de Alimta a 2-8°C con disolución salina al 0,9%.</b>		
Inicial	102,4	0,14
24 h	102,5	0,15

10

**Tabla VIII: Comparación de estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada actual de la presente invención con Alimta en disolución salina al 0,9%, 25°C.**

<b>Estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada de la presente invención a 25°C con disolución salina al 0,9%.</b>		
<b>Condición</b>	<b>% Sustancias relacionadas</b>	
	<b>SR Totales</b>	
Inicial	0,26	
24 h	0,29	
<b>Estabilidad de inyección reconstituida de Alimta a 25°C con disolución salina al 0,9%.</b>		
Inicial	0,14	
24 h	0,22	

A partir de los datos experimentales anteriores, es evidente que la estabilidad de la reconstitución de la inyección de composición liofilizada de la presente invención es tan buena como la de Alimta en disolución salina al 0,9%.

15

La estabilidad reconstituida de la composición liofilizada de la presente invención también se comprobó en disolución de Dextrosa al 5% y se encontró adecuada (Tabla VII)

**Tabla IX: Estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada de la presente invención con disolución de dextrosa al 5% a 2-8°C y 25°C.**

<b>Estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada con disolución de dextrosa al 5% a 2-8°C.</b>	
<b>Condición</b>	<b>% Sustancias relacionadas</b>
	<b>SR Totales</b>
Inicial	0,24
24 horas	0,28
48 horas	0,31
<b>Estabilidad de inyección reconstituida de la composición liofilizada con disolución de dextrosa al 5% a 25°C.</b>	
Inicial	0,24
24 horas	0,29
48 horas	0,33

Además, también se determinó la estabilidad de dilución de la composición liofilizada de la presente invención, usando disolución de dextrosa al 5% con diferente concentración de 1 mg/ml y 9 mg/ml, los resultados se articulan en la Tabla VIII y la Tabla IX.

5

**Tabla X: Datos de estabilidad de inyección de dilución de composición liofilizada de la presente invención a 2 -8°C y 25°C con Dextrosa al 5% a concentración de 1 mg/ml.**

<b>Datos de estabilidad de inyección de dilución de la presente composición a 2-8°C con Dextrosa al 5% a concentración de 1 mg/ml.</b>	
<b>Condición</b>	<b>% Sustancias relacionadas</b>
	<b>SR Totales</b>
Inicial	0,39
24 horas	0,34
48 horas	0,31
<b>Datos de estabilidad de inyección de dilución de la presente composición a 25°C con Dextrosa al 5% a concentración de 1 mg/ml.</b>	
Inicial	0,40
24 horas	0,37
48 horas	0,38

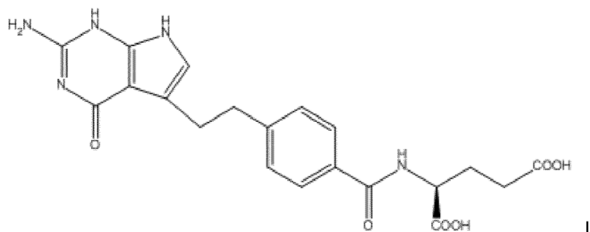
**Tabla XI: Datos de estabilidad de inyección de dilución de composición liofilizada de la presente invención a 2-8°C y 25°C con Dextrosa al 5% a concentración de 9 mg/ml.**

<b>Datos de estabilidad de inyección de dilución de la presente composición a 2-8°C con Dextrosa al 5% a concentración de 9 mg/ml.</b>	
<b>Condición</b>	<b>% Sustancias relacionadas</b>
	<b>SR Totales</b>
Inicial	0,24
24 horas	0,26
48 horas	0,29
<b>Datos de estabilidad de inyección de dilución de la presente composición a 25°C con Dextrosa al 5% a concentración de 9 mg/ml.</b>	
<b>Inicial</b>	0,27
<b>24 horas</b>	0,32
<b>48 horas</b>	0,39

5 A partir de los experimentos anteriores se encontró que la estabilidad de dilución de la composición liofilizada se encuentra adecuada en disolución de Dextrosa al 5% a concentraciones de 1 mg/ml y 9 mg/ml.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende Pemetrexed representado por la fórmula I,



- 5 una amina orgánica farmacéuticamente aceptable y que contiene opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la amina orgánica es trometamina y en la que la trometamina está presente en cantidades de 40 a 90% en peso de Pemetrexed de fórmula I, en la que dicha composición farmacéutica es producida por un método que comprende mezclar Pemetrexed según la fórmula I en un disolvente con trometamina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el disolvente se purga con un gas inerte antes de, durante o después de mezclamiento.
- 10 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que es una formulación de disolución lista para usar, líquida, o una composición farmacéutica liofilizada para administración parenteral que comprende un gas inerte.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un gas inerte.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el gas inerte es nitrógeno.
- 15 5. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición es líquida y presenta un contenido en oxígeno disuelto menor que 7 mg/l, preferiblemente menor que 3 mg/l.
6. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que los excipientes incluyen un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende propilenglicol, N, N-dimetilacetamida, etanol.
7. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, que es una composición farmacéutica liofilizada.
- 20 8. Un procedimiento para preparar una formulación de disolución lista para uso según la reivindicación 2, que comprende las etapas:
- a) tener una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente y añadir una cantidad requerida de trometamina al agua para inyección
  - b) añadir disolvente orgánico a la mezcla anterior y mezclar de manera uniforme,
  - c) añadir Pemetrexed a la mezcla anterior y disolver y ajustar el pH a aproximadamente 6-8,
  - 25 d) filtrar la disolución y llenar viales,
  - e) tapar y sellar los viales,
- en la que el procedimiento comprende la etapa de purgar gas inerte en la disolución para minimizar el contenido en oxígeno disuelto.
- 30 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, que comprende la etapa de proteger la cámara de aire del vial con gas inerte para conseguir un contenido en oxígeno de la cámara de aire menor que 2% y más preferiblemente menor que 0,1 %.
10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica liofilizada según la reivindicación 2, que comprende las etapas:
- a) tener una cantidad adecuada de agua para inyección en un recipiente,
  - 35 b) añadir la cantidad requerida de trometamina y agente volumétrico y disolver en agua para inyección,
  - c) añadir Pemetrexed y disolver y ajustar el pH a aproximadamente 6-8,
  - d) completar el volumen usando agua para inyección,

e) filtrar la disolución y llenar viales,

f) tapar los viales y liofilizar interrumpiendo el vacío usando gas inerte,

en la que el procedimiento comprende las etapas de purgar gas inerte en el agua para inyección para minimizar el contenido en oxígeno disuelto.