



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 792**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07836879 .2**
96 Fecha de presentación : **14.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1943252**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables liofilizadas de pemetrexed diácido.**

30 Prioridad: **14.08.2006 US 837303 P**
15.08.2006 US 837637 P
22.08.2006 US 839551 P
14.09.2006 US 845031 P
25.09.2006 US 847291 P
30.10.2006 US 855139 P
21.11.2006 US 860554 P
21.11.2006 US 860557 P
11.01.2007 US 880179 P
11.01.2007 US 880178 P
06.02.2007 US 899928 P
20.06.2007 US 936553 P
02.07.2007 US 958326 P
03.07.2007 US 958213 P
05.07.2007 US 958413 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

73 Titular/es: **SICOR, Inc.**
19 Hughes
Irvine, California 92618, US

72 Inventor/es: **Busolli, Jonathan;**
Diulgheroff, Nicola;
Nemethne Racz, Csilla;
Pirkes, Moran;
Pontiroli, Alessandro;
Villa, Marco y
Harel, Zvi

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 356 792 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

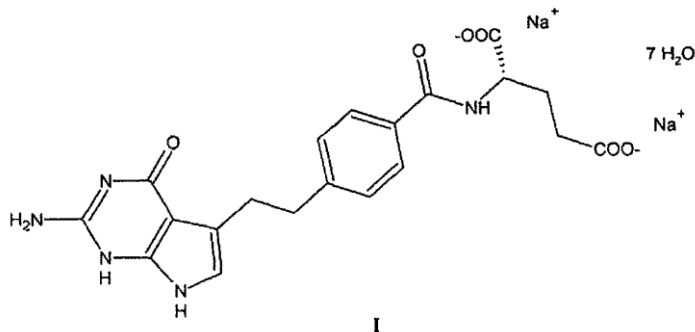
CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de pemetrexed diácido, en particular, a una sal disódica de pemetrexed, a partir directamente de pemetrexed diácido o a una de sus sales de adición ácida o base, es decir, sin el aislamiento de la sal de adición dibásica de pemetrexed obtenida antes de liofilizarla.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

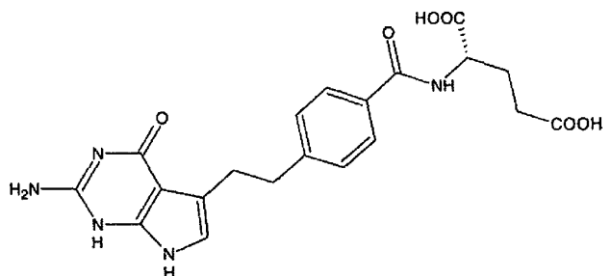
Los compuestos con actividad antifolato conocida son bien conocidos como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. En particular, los compuestos de la familia del ácido fólico presentan varias actividades a nivel enzimático ya que inhiben enzimas como la dihidrofolato reductasa, la folato poliglutamato sintetasa, la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa y la timidilato sintetasa.

Se han dado a conocer una serie de derivados del ácido 4-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina-L-glutámico, por ejemplo en el documento EP 0 434 426, y han demostrado ser unos fármacos antifolato particularmente útiles, entre ellos, el pemetrexed disódico heptahidratado de la fórmula I.



La sal disódica heptahidratada de pemetrexed está comercializada por Eli Lilly and Company con el nombre comercial ALIMTA[®] como un polvo estéril liofilizado para la administración intravenosa. Este miembro de la familia del ácido fólico ha sido aprobado para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y para el tratamiento de segunda línea de carcinoma amicrocítico de pulmón. Ver *Physicians' Desk Reference*, 60a ed., pp. 1722-1728 (2006). El producto comercial se ha descrito como un polvo liofilizado de pemetrexed disódico heptahidratado y manitol.

La patente US nº 7.138.521 da a conocer pemetrexed disódico heptahidrato cristalino. Esta forma heptahidratada se prepara a partir una sal del ácido p-toluenosulfónico dietiléster del ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil]L-glutámico, que se saponifica a un pH de entre 2,5 a 3,5 para proporcionar el ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil]L-glutámico ("pemetrexed diácido") de la siguiente fórmula II:



pemetrexed diácido

El pemetrexed diácido se aísla como una pasta húmeda y después se combina con 2 a 3 equivalentes de hidróxido sódico a un pH de entre 7 y 9. El pemetrexed disódico heptahidratado se aísla después de la mezcla de reacción mediante precipitación utilizando acetona. El pemetrexed disódico heptahidratado aislado se utiliza después para preparar la composición farmacéutica.

La publicación internacional PCT WO 01/14379 da a conocer un pemetrexed disódico cristalino hidratado y los procedimientos para su preparación a partir de un ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil] L-glutámico carboxi-prottegido. El procedimiento incluye la reacción del pemetrexed diácido carboxi-prottegido con hidróxido sódico para obtener el pemetrexed disódico, sin la necesidad de pasar por la obtención y el aislamiento de un pemetrexed diácido, que está reconocido como "altamente tóxico" y sin "requerir medidas y

equipamientos especiales de manipulación". El pemetrexed disódico obtenido se utiliza después para preparar la composición farmacéutica.

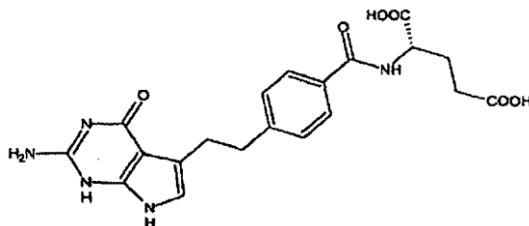
Resulta necesario en la técnica un procedimiento para producir la sal disódica liofilizada de un pemetrexed diácido directamente a partir de un pemetrexed diácido, es decir, sin aislar la sal disódica del pemetrexed diácido.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

En una forma de realización, la invención comprende un procedimiento para la preparación de una sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de un pemetrexed diácido que comprende:

- a) la combinación (i) del pemetrexed diácido



10

o su sal de adición ácida o básica, siendo dicha sal una sal de monoación o una sal de diación; (ii) un hidróxido, carbonato, fosfato, o sulfato de un metal alcalinotérreo o alcalino; y (iii) un solvente que comprende agua, o una mezcla de agua y terc-butanol, dimetilsulfoxido, o 1,4-dioxano, para obtener una mezcla que comprende una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de un pemetrexed diácido; y

15

- b) la extracción del solvente mediante liofilización para obtener una sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de un pemetrexed diácido;

en la que la sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de pemetrexed diácido no se aísla antes del proceso de liofilización,

y con la condición de que la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed diácido no sea la misma que la sal de adición dibásica de pemetrexed diácido de la etapa a) i).

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención satisface la necesidad existente en la técnica que consiste en proporcionar un procedimiento para la preparación de una sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de pemetrexed, especialmente, la sal disódica, directamente a partir de pemetrexed diácido o su sal de adición ácido o base sin necesidad de aislar la sal de adición dibásica de pemetrexed farmacéuticamente aceptable, antes de su liofilización. La sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de pemetrexed se puede utilizar como el producto formulado o se puede combinar con excipientes durante la formulación.

25

La sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de pemetrexed es preferentemente sustancialmente pura. El hecho de no aislar la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable antes de la liofilización es ventajoso porque el pemetrexed se somete a degradación durante un tiempo. Por consiguiente, es una ventaja reducir el número de etapas del proceso implicadas en la fabricación del producto ya que al reducir el número de etapas del proceso se reduce el potencial de degradación.

30

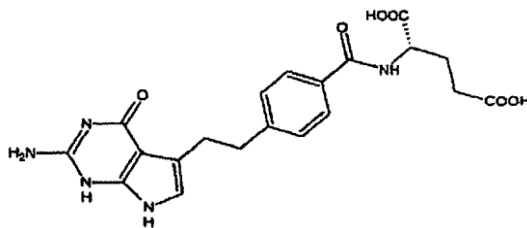
Tal como se utiliza en la presente memoria, y excepto que se indique lo contrario, el término "sustancialmente puro", cuando hace referencia a una sal de pemetrexed farmacéuticamente aceptable, se refiere a una sal de adición dibásica de pemetrexed farmacéuticamente aceptable que presenta una pureza de 99,6% o superior. Preferentemente, la sal de adición dibásica de pemetrexed farmacéuticamente aceptable presenta una pureza de 99,7% o superior, más preferentemente de 99,8% o superior o incluso más preferentemente de 99,9% o superior. La pureza se puede medir por % unidades de área mediante HPLC.

35

En una forma de realización, la invención comprende un procedimiento para la preparación de una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable liofilizada de pemetrexed diácido que comprende:

40

- b) la combinación (i) de pemetrexed diácido



5

o su sal de adición ácida o base, siendo dicha sal una sal de monoación o una sal de diación; (ii) un hidróxido, carbonato, fosfato, o sulfato de un metal alcalino o alcalinotérreo; y (iii) un solvente que comprende agua, o una mezcla de agua y terc-butanol, dimetilsulfoxido, o 1,4-dioxano, para obtener una mezcla que comprende una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de un pemetrexed diácido; y

- b) la extracción del solvente mediante liofilización para obtener una sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de un pemetrexed diácido;

en la que la sal de adición dibásica liofilizada farmacéuticamente aceptable de pemetrexed diácido no se aísla antes del proceso de liofilización,

10

y con la condición de que la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed diácido no sea la misma que la sal de adición dibásica de pemetrexed diácido de la etapa a) i).

Las sales de adición básicas comprenden de manera no limitativa las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, como las sales de sodio, potasio, litio y calcio.

15

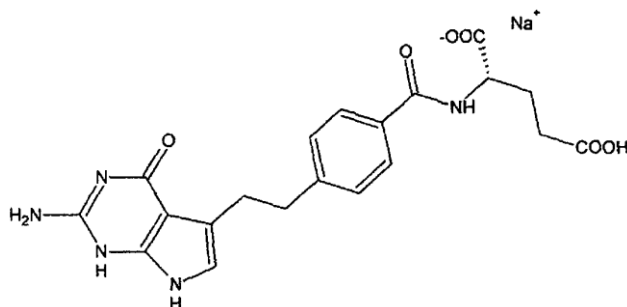
Preferentemente, el hidróxido, carbonato, fosfato o sulfato de un metal alcalino o alcalinotérreo es un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, y más preferentemente hidróxido sódico.

La sal de pemetrexed diácido de partida puede ser una sal de adición ácida o una sal de adición básica. La sal puede ser una sal mono o una disal. Preferentemente la sal de pemetrexed diácido es una sal mono.

20

Tal como se utiliza en la presente memoria, y excepto que se defina de otro modo, el término "mono", cuando hace referencia a una sal de pemetrexed diácido, se refiere a una sal que presenta un solo catión o anión. Cuando la sal es básica el contra catión se origina a partir de una base. Cuando la sal es ácida, el contraanión se origina a partir de un ácido.

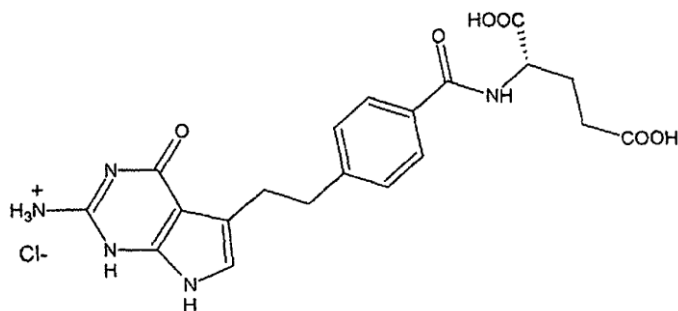
Los ejemplos de sales de adición monobásicas de pemetrexed diácido comprenden de manera no limitativa, sales de un metal alcalino o alcalinotérreo, como las sales de sodio, potasio, litio y calcio. Preferentemente, la sal de adición monobásica es una sal sódica que presenta la siguiente fórmula:



25

Pemetrexed Monoácido monosódico

Los ejemplos de sales de adición monoácidas de pemetrexed diácido comprenden de manera no limitativa sales de HBr, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ y CH₃SO₃H. Preferentemente, la sal de adición mono-ácida es una sal de HCl que presenta la siguiente fórmula:



Clorhidrato de Pemetrexed Diácido

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, y excepto que se defina de otro modo, el término “di”, en referencia a una sal de pemetrexed diácido, se refiere a una sal que presenta dos cationes. Preferentemente, la disal es una sal de adición dibásica en la que estos cationes están originados por lo menos por una base.

Preferentemente, la disal del pemetrexed diácido se selecciona de entre un grupo constituido por sodio, potasio, litio y calcio. Más preferentemente, la disal es una sal disódica.

10 La pureza del pemetrexed diácido o de su sal de adición ácida o básica de partida puede afectar a la calidad de la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable liofilizada de pemetrexed obtenida. Por lo tanto, el pemetrexed diácido o su sal de adición ácida o básica de partida es preferentemente puro. Tal como se utiliza en la presente memoria, y excepto que se indique lo contrario, el término “puro” en el contexto de un pemetrexed diácido o de su sal de adición ácida o básica se refiere a un pemetrexed diácido o su sal de adición ácida o básica con una pureza de por lo menos 98%. Preferentemente, pemetrexed diácido o su sal de adición ácida o básica presenta una pureza de por lo menos 99%, y más preferentemente, es sustancialmente pura. La pureza del pemetrexed diácido o de su sal de adición ácida o básica se puede medir por el % de unidades de área mediante HPLC.

20 El pemetrexed diácido se puede obtener mediante unos de los procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, el pemetrexed diácido se puede preparar según el procedimiento dado a conocer en *Org. Proc. Res. Dev.* 2005, pp. 738-742 así como las solicitudes provisionales US nº 60/837.637, presentada el 15 de agosto de 2006; nº 60/680.554, presentada el 21 de noviembre de 2006; nº 60/880.178, presentada el 11 de enero de 2007; y nº 60/958.213 presentada el 3 de julio de 2007. El procedimiento comprende la cristalización del pemetrexed diácido a partir de una mezcla que comprende un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por una amida, una pirrolidona, un sulfóxido, y de sus mezclas, y de un antisolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en un alcohol, un éster, una cetona, agua, un hidrocarburo halogenado, un hidrocarburo aromático, un éter, y sus mezclas, en el que el pemetrexed diácido de partida presenta una pureza de por lo menos 98%.

25 El pemetrexed diácido o su sal de adición ácida o básica se combina con el solvente para obtener una primera mezcla. El solvente es agua o una mezcla de agua y terc-butanol, dimetilsulfoxido o 1,4-dioxano. Preferentemente, el solvente es el terc-butanol.

30 La primera mezcla se mezcla después con un hidróxido, carbonato, fosfato, sulfato de un metal alcalino o alcalinotérreo para obtener la mezcla que comprende la sal de adición dibásica de pemetrexed farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una sal generada a partir de una reacción entre el hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo y una sal de adición monoácida de pemetrexed diácido, en función del material de partida. Cuando el material de partida es una sal de adición monoácida de pemetrexed diácido, la mezcla que comprende la sal de pemetrexed farmacéuticamente aceptable también incluye una sal, que también es una sal farmacéuticamente aceptable, generada a partir de una reacción entre el hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo y la sal de adición monoácida de pemetrexed diácido.

35 Preferentemente, el hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo es NaOH, KOH, LiOH o Ca(OH)₂ y más preferentemente, NaOH. Por consiguiente, la sal generada por el hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo y la sal de adición monoácida de pemetrexed diácido es preferentemente, NaBr, NaCl, KBr, KCl, LiBr, LiCl, CaBr₂ o CaCl₂.

40 El hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo se añade a la primera mezcla. Preferentemente, la mezcla es una solución.

45 Generalmente, para obtener la sal de adición dibásica de pemetrexed farmacéuticamente aceptable a partir de pemetrexed diácido o su sal de adición ácida o básica, se utiliza por lo menos aproximadamente 1 mol de hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo por mol de pemetrexed diácido de partida o su sal. Preferentemente, el hidróxido alcalino se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles por mol del pemetrexed diácido de partida o su sal de adición ácida o básica.

El hidróxido alcalino puede presentarse en solución o en forma sólida. Preferentemente, el hidróxido de un

5 metal alcalino o alcalinotérreo se presenta en forma de una solución acuosa. Preferentemente, la solución acuosa del hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo es una solución estándar. Tal como se utiliza en la presente memoria, y excepto que se indique lo contrario, el término “solución estándar” se refiere a una solución que presenta una concentración conocida, en la que la concentración se determina mediante varios procedimientos conocidos por expertos en la técnica, como la titulación con ácidos. Preferentemente, la solución estándar del hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo presenta una concentración de aproximadamente 0,5 M a aproximadamente 4 M, más preferentemente, de aproximadamente 2 M.

10 Preferentemente, la mezcla de la primera mezcla y de la solución de hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 100°C, más preferentemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C, e incluso más preferentemente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 40°C.

Como apreciará el experto en la materia sabrá apreciar, la completa disolución o un valor de pH estable de aproximadamente 7,0 a 7,5 o, más preferentemente, de 7,1 a 7,2, indicará que la reacción se ha completado.

15 El procedimiento para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable liofilizada de pemetrexed puede además comprender un procedimiento para el ajuste del pH para obtener un pH de aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 10,0, preferentemente, de aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 9,0, más preferentemente, de aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 8,0, e incluso más preferentemente, de aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 7,5, antes de la liofilización de la solución que comprende la sal de pemetrexed farmacéuticamente aceptable. El pH se puede ajustar mezclando la solución que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de pemetrexed y opcionalmente la sal adicional farmacéuticamente aceptable descrita anteriormente, con hidróxido alcalino o con uno de los materiales de partida, es decir, pemetrexed diácido, y sus sales, en función del pH de la solución. Normalmente, la medición del pH se realiza utilizando un pHmetro.

20 Tal como se ha mencionado anteriormente, el pemetrexed disódico formulado se puede preparar mediante la liofilización de la sal sin excipientes. Opcionalmente, se puede añadir un agente dispersante a la mezcla antes de extraer el solvente. Preferentemente, el agente dispersante es un azúcar como la lactosa, la fructosa o manitol. Preferentemente, el azúcar es el manitol. Preferentemente, el agente dispersante está presente en una cantidad equimolar en peso relativo a la cantidad de la sal de pemetrexed farmacéuticamente aceptable.

25 Aunque la sal de adición dibásica de pemetrexed farmacéuticamente aceptable no se aísla durante el procedimiento y por consiguiente no se purifica, la sal liofilizada así obtenida es preferentemente pura. Más preferentemente, la sal liofilizada así obtenida es sustancialmente pura.

30 La sal de adición dibásica liofilizada de pemetrexed farmacéuticamente aceptable obtenida mediante el procedimiento indicado anteriormente se puede formular en composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos una sal de adición dibásica liofilizada de pemetrexed farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados incluyen, pero no son limitantes, diluyentes, vehículos, espesantes, agentes de masa, aglutinantes, disgregantes, inhibidores de la disgregación, aceleradores de absorción, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes tensoactivos, agentes aromatizantes, y similares. La selección de los excipientes y las cantidades utilizadas se pueden determinar fácilmente por un experto en formulación experimentado con conocimientos de los procedimientos habituales y los trabajos de referencia en la técnica.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en dosis sólidas o líquidas para ser administradas al paciente. Las formas farmacéuticas comprenden de manera no limitativa, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, suspensiones, emulsiones, preparaciones inyectables, y similares. Preferentemente, la forma farmacéutica es una preparación inyectable.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden la sal de adición dibásica liofilizada de pemetrexed farmacéuticamente aceptable obtenida mediante el procedimiento indicado anteriormente se puede utilizar en procedimientos para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno o carcinoma amicrocítico de pulmón mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende por lo menos una sal de adición dibásica liofilizada de pemetrexed farmacéuticamente aceptable obtenida mediante el procedimiento de la presente invención y, opcionalmente, por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a un paciente que lo necesite.

45 La invención resulta definida además haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

Procedimiento HPLC para la monitorización de la pureza del pemetrexed diácido:

Columna & empaquetado	GEMINI C18; 110Å; 3 µm; 150x4,6 mm (PHENOMENEX P.N. 00F-4439-EO) o equivalente		
Eluyente A:	3 ml de TFA en 1000 ml de agua		
Eluyente B:	Acetonitrilo		
Gradiente	Tiempo (minutos)	% Eluyente A	% Eluyente B
	0	85	15
	2	85	15
	30	40	60
	35	40	60
	36	85	15
Tiempo de elución:	35 minutos		
Tiempo de equilibrio:	5 minutos		
Velocidad de flujo:	1,0 ml/min.		
Detector:	UV a 254 nm		
Temperatura de la columna:	25° C		
Inyección	5 µl		
Diluyente	NaH ₂ PO ₄ 4 g/L en agua a pH= 7,5		

Límite de detección: 0,003% de área.

- 5 La composición de la fase móvil y la velocidad de flujo pueden variar para conseguir el sistema idóneo requerido.

EJEMPLO 1: Sal disódica de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado

- 10 Se disolvieron 5 gramos de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado (pureza 99,6% mediante HPLC) en 1 l de agua destilada y se añadieron 11,698 ml de una solución de hidróxido sódico 2,0 M a la solución. Después se añadió manitol (10 g) a la solución y se disolvió. Después, la solución se filtró a través de un filtro bacteriano y se secó en un secador por congelación para conseguir el compuesto del título como un sólido blanco mezclado con manitol (15,5 g, pureza 99,6% de área mediante HPLC).

- 15 **EJEMPLO 2: Sal disódica de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado**

- 20 Se disolvieron 2,5 gramos de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado (pureza 99,6% mediante HPLC) en 0,5 l de agua destilada y se añadieron 5,849 ml de una solución estándar de hidróxido sódico 2,0 M. El pH de la solución se ajustó a 7,14 añadiendo una solución diluida de hidróxido sódico en agua y una suspensión de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado en el mismo solvente. La solución obtenida se secó en un secador por congelación que proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (2,8 g, pureza 99,6% de área mediante HPLC). Las titulaciones acidimétricas del producto final confirmaron la ausencia de hidróxido sódico residual y pemetrexed diácido.

EJEMPLO 3: Sal disódica de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado

- 25 Se disolvieron 2,5 gramos de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado (pureza 99,6% mediante HPLC) en una mezcla de 0,3 l de agua destilada y 0,2 l de t-butanol con la adición de 5,849 ml de una solución estándar de hidróxido de sodio 2,0 M en agua. El pH de la solución

5 se ajustó a 7,14 añadiendo una solución diluida de hidróxido sódico en agua y una suspensión de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado en el mismo solvente. La solución obtenida se secó en un secador por congelación que consigue el compuesto del título como un sólido blanco (2,7 g, pureza 99,6% de área mediante HPLC). Las titulaciones acidimétricas del producto final confirmaron la ausencia de hidróxido sódico residual y pemetrexed diácido.

EJEMPLO 4: Sal disódica de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado

10 Se disolvieron 5 gramos de la sal disódica de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico (pureza 99,7% mediante HPLC) en 1 l de agua destilada y se añadieron 5,563 ml de una solución de hidróxido de sodio 2,0 M a la solución. Se añadió a continuación manitol (10 g) a la solución y se disolvió. La solución se filtró a continuación a través de un filtro bacteriano y se secó en un liofilizador para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en mezcla con el manitol (15,2 g, pureza 99,7% de área mediante HPLC).

EJEMPLO 5: Sal disódica de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico liofilizado

15 Se disolvieron 5 gramos de hidrocloreto de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico (pureza 99,4% mediante HPLC) en 1 l de agua destilada y se añadieron 16,168 ml de una solución de hidróxido de sodio 2,0 M a la solución. Se añadió a continuación manitol (10 g) a la solución y se disolvió. La solución se filtró a continuación a través de un filtro bacteriano y se secó en un liofilizador para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en mezcla con el manitol y el cloruro sódico (15,6 g, pureza 99,4% del área mediante HPLC).

EJEMPLO 6: Purificación del ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico

25 Se cargó un matraz con ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)etil]benzoil] L-glutámico (pureza de HPLC 99,07%) (2,25 g) y dimetilsulfóxido (6,75 ml), se calentó hasta 45°C y se agitó hasta su completa disolución. Se añadió entonces por goteo etanol absoluto (20,25 ml) en aproximadamente 2 horas. Se filtró la suspensión y el sólido se lavó con agua (20,25 ml). El sólido húmedo se suspendió a 45°C en etanol absoluto (20,25 ml) durante una hora, se enfrió a 30°C y se filtró. Tras el secado a 40°C al vacío (18 mbares) durante aproximadamente 16 horas, el compuesto del título se obtuvo en una pureza de 99,81% (HPLC).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable liofilizada de pemetrexed que comprende:
- 5 a) la combinación (i) de pemetrexed diácido o una sal del mismo, (ii) con un agente que puede formar una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed, e (iii) un solvente que comprende agua, o una mezcla de agua y un solvente adecuado para la liofilización, para obtener una mezcla que comprende una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed; y
- b) la extracción del solvente mediante liofilización para obtener una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed;
- 10 en el que sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed no es aislada antes del procedimiento de liofilización,
- con la condición de que la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed no sea la misma que la sal de pemetrexed diácido de la etapa a) i).
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente que puede formar una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed es un hidróxido, carbonato, fosfato o sulfato de metal alcalinotérreo o alcalino.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el agente que puede formar una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed es un hidróxido de metal alcalinotérreo o alcalino.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que hidróxido de metal alcalinotérreo o alcalino es NaOH, KOH o LiOH.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el hidróxido alcalino es el NaOH.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sal de pemetrexed diácido de la etapa a) i) es una sal de adición ácida.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la sal de adición ácida es una monosal.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la monosal es una sal HBr, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ o CH₃SO₃H.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la sal diácida de pemetrexed de la etapa a) i) es una sal de adición básica.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, e el que la sal de adición básica es una monosal.
- 30 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la sal mono es una sal de metal alcalinotérreo o alcalino.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la sal de metal alcalinotérreo o alcalino es una sal de sodio, potasio o litio.
- 35 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed se selecciona de entre el grupo constituido por sales de sodio, potasio y litio.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed es una sal disódica.
- 40 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el solvente adecuado para la liofilización es el terc-butanol, el dimetilsulfóxido o el 1,4-dioxano.
16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el solvente es agua o una mezcla de agua y terc-butanol.
- 45 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el agente que puede formar una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 equivalente molar por equivalente molar de pemetrexed diácido o una sal del mismo.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el pemetrexed diácido o una sal del mismo se combina con el solvente para obtener una primera mezcla, antes de la combinación con el agente que puede formar una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed.
- 5 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que la primera mezcla se combina con el agente que puede formar una sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 100°C.
20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende además el ajuste del pH de la mezcla que comprende la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 10,0 antes de la extracción del solvente mediante liofilización.
- 10 21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el pH se ajusta de a aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0.
22. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el pH se ajusta de a aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0.
- 15 23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende además la adición de un agente de dispersión a la mezcla que comprende la sal de adición dibásica farmacéuticamente aceptable de pemetrexed antes de la extracción del solvente mediante liofilización.
24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el agente de dispersión es un azúcar.
25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el azúcar es la lactosa, la fructosa o el manitol.