

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 944**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**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: **14.06.2013 PCT/EP2013/062413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198338**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13728424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 3008064**

54 Título: **Sal estable de arginina de pemetrexed y composiciones que la comprenden**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.03.2018**

73 Titular/es:  
**SYNTHON B.V. (100.0%)  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:  
**EUPEN VAN, JACOBUS, THEODORUS,  
HENRICUS y  
ZALUDEK, BOREK**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

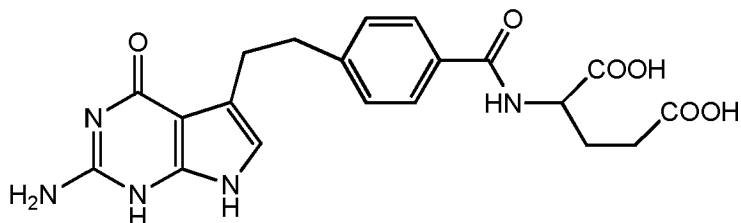
ES 2 657 944 T3

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

Sal estable de arginina de pemetrexed y composiciones que la comprenden

- 5 Pemetrexed es un nombre común para el compuesto de ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-5-il)etil] benzoil]-L-glutámico de fórmula (1)



- 10 El compuesto se ha divulgado por primera vez en el documento EP 432677.

Pemetrexed es un compuesto farmacéuticamente activo, que se utiliza, es decir, en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y el cáncer de pulmón no microcítico.

- 15 Como pemetrexed de la fórmula anterior (1) es un ácido bivalente (un diácido) que comprende dos grupos carboxílicos, puede formar varios tipos de sales con bases. Por otra parte, pemetrexed tiene nitrógenos básicos y, por consiguiente, puede formar sales de adición de ácido con diversos ácidos. El producto comercialmente disponible, comercializado, por ejemplo, con la marca ALIMTA de Eli Lilly, comprende la sal disódica hidratada de pemetrexed como el principio activo y se suministra como un polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa  
20 disponible en viales monodosis. La preparación de la composición de pemetrexed disódico liofilizado se desvela en el documento US 7,138,521.

- 25 El documento US 7,138,521 también describe una forma heptahidrato cristalina estable de pemetrexed disódico que tiene un patrón de difracción de rayos X característico. La patente afirma que pemetrexed disódico puede existir en forma de un heptahidrato que es mucho más estable que el 2,5 hidrato conocido anteriormente y muestra que la ventaja principal de la forma cristalina heptahidrato sobre la forma cristalina del 2,5 hidrato es su estabilidad y, también, con respecto a la formación de sustancias relacionadas. También muestra que cuando el heptahidrato se somete a temperaturas elevadas, humedad baja y/o vacío, se convierte en la forma cristalina 2,5 hidrato por la  
30 pérdida de agua.

- La patente anterior muestra que pueden surgir problemas debido a las conversiones entre diferentes formas cristalinas (en realidad, las formas mencionadas anteriormente son hidratos diferentes, no formas polimórficas) de pemetrexed cuando se expone a temperaturas elevadas, humedad baja, etc. Los procedimientos de formulación pueden implicar diversas de las condiciones adversas mencionadas anteriormente, lo que da como resultado una  
35 posibilidad de que la estabilidad del producto final puede verse afectado.

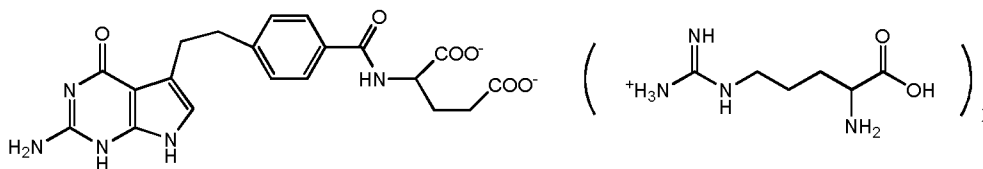
- La sal disódica de pemetrexed es soluble en agua, al contrario que el diácido de pemetrexed de la fórmula anterior (1). La formulación de sales solubles en agua de pemetrexed, sin embargo, no se ha demostrado que sea una tarea fácil, debido a sus problemas de estabilidad. La solución de infusión tiene que estar preparada inmediatamente antes  
40 del uso, disolviendo el contenido del vial monodosis en agua y diluyendo la solución obtenida con un líquido de infusión. La formación relativamente rápida de productos de degradación es el factor principal que, hasta el momento, ha impedido la comercialización de las formulaciones acuosas y listas para usar de pemetrexed. De acuerdo con el documento WO 2012/015810, se han observado cinco principales productos de degradación de pemetrexed. En condiciones ácidas, se observa descarboxilación del ácido glutámico. En condiciones alcalinas, la degradación procede a través de la hidrólisis de amida de cadena lateral, seguida de desaminación. En presencia de  
45 oxígeno, se producen dos productos de degradación oxidativa. El documento CN101081301 da a conocer una formulación líquida parenteral que contiene pemetrexed disódico y un antioxidante, tal como L-arginina. Sigue existiendo la necesidad de preparar formulaciones de pemetrexed alternativas con suficiente estabilidad. En particular, sería ventajoso encontrar sales de pemetrexed alternativas, que puedan existir, preferentemente, en una forma amorfa para evitar transiciones polimórficas, que pueden producirse durante el almacenamiento y la formulación de formas cristalinas. Se sabe que las formas amorfas de los principios activos pueden ser relativamente más inestables, cuando se comparan con las formas cristalinas. Por lo tanto, es deseable la búsqueda de una forma amorfa alternativa de pemetrexed con suficiente estabilidad inherente, ya que se rompería un prejuicio contra el uso  
50 de pemetrexed en forma amorfa.

55 **Breve descripción de la invención**

La presente invención se refiere a una novedosa sal de pemetrexed, que pueden existir de forma ventajosa en una

forma amorfa y es suficientemente estable para la formulación en formulaciones farmacéuticas, en particular en formulaciones liofilizadas.

5 En el primer aspecto, la invención se refiere a la sal de arginina de pemetrexed, en particular a una sal de la fórmula (2)



(2)

10 En un aspecto particular, la sal de arginina está en forma sólida, de forma ventajosa en forma amorfa.

En el segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende la sal de arginina de pemetrexed y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica es una composición sólida. Aún preferentemente, la composición comprende la sal de arginina de pemetrexed en una forma amorfa. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es un polvo liofilizado útil para la reconstitución en una solución de infusión mediante un líquido de infusión.

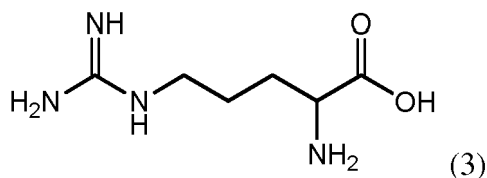
15 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de sal de arginina de pemetrexed que comprende la combinación de diácido de pemetrexed de fórmula (1) con L-arginina en una solución y eliminar el disolvente. En un aspecto particular, la eliminación del disolvente se lleva a cabo mediante evaporación o liofilización.

20 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica, de manera ventajosa, una composición farmacéutica sólida, que comprende una etapa de combinación de la sal de arginina de pemetrexed con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto particular, la etapa de combinación comprende proporcionar la sal de arginina de pemetrexed, poniéndola en contacto con uno excipiente o excipientes en un disolvente y eliminando el disolvente. En aún otro aspecto en particular, la etapa de proporcionar la sal de arginina de pemetrexed comprende la mezcla de diácido de pemetrexed con arginina en un disolvente.

### 30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la sal de arginina de pemetrexed, en particular a una forma sólida estable de la misma, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dicha sal.

35 El estudio interno de las posibilidades de preparar varias sales de pemetrexed ha revelado que es difícil de preparar formas en estado sólido de sales de pemetrexed con varias aminas. En su lugar, a menudo se forman productos oleosos. Sin embargo, se descubrió, con sorpresa, que pemetrexed de fórmula (1) puede combinarse con aminoácidos básicos, en particular con L-arginina de fórmula (3)



40 (De aquí en adelante solamente: arginina) para formar un compuesto sólido estable. Ventajosamente, la relación molar entre los restos de pemetrexed y de arginina en el compuesto es 1:2. Un compuesto que tiene relación molar 1:2 entre ambos restos es el compuesto preferente y se cree que el producto que comprende los restos en la relación anterior es la sal de bis-arginina de pemetrexed de la fórmula (2) anterior.

Independientemente de la estructura real, el compuesto de la presente invención definido anteriormente y que se puede preparar mediante el procedimiento que se muestra a continuación se denomina a lo largo de la invención "sal de arginina de pemetrexed".

50 El compuesto sólido de la fórmula anterior (2) puede existir en forma cristalina o en forma amorfa, por lo que la forma amorfa se considera ventajosa para aplicaciones farmacéuticas. El compuesto es soluble en agua en condiciones ambiente, en las que las soluciones del mismo son de pH neutro y, por lo tanto, adecuadas para aplicaciones

farmacéuticas. El compuesto también es lo suficientemente estable en estado sólido, en particular en estado amorfo, tanto en su forma aislada como, asimismo, en las composiciones farmacéuticas sólidas. El término "estable" se refiere tanto a la estabilidad química como física.

5 La sal de arginina de pemetrexed de la presente invención se puede preparar mediante la combinación de diácido de pemetrexed con L-arginina en una relación predefinida. La L-arginina es un aminoácido de origen natural, que está disponible comercialmente.

10 Se cree que el diácido de pemetrexed de la fórmula anterior (1) y su preparación se describió por primera vez en la patente de Estados Unidos n.º 5.344.932.

15 La formación y el aislamiento del diácido de pemetrexed de una mezcla de agua y etanol que tiene un pH de 2,5- 3,5 se describen en la patente de Estados Unidos n.º 7.138.521. La formación y el aislamiento del diácido de pemetrexed de una solución acuosa que tiene un pH de 5 se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 5.416.211. La formación y el aislamiento del diácido de pemetrexed de una solución acuosa que tiene un pH de 2,8-3,1 se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 6.262.262.

20 Se han descrito varias formas cristalinas del diácido de pemetrexed, así como métodos para su obtención, en los documentos US 8.088.919, EP 2351755 y EP 2129674.

El diácido de pemetrexed altamente puro se puede obtener de acuerdo con un procedimiento divulgado en el documento WO2008/021410A2.

25 La formación de la sal de arginina de pemetrexed según diversas realizaciones de la presente invención se lleva a cabo mediante la combinación de diácido de pemetrexed con arginina en una solución y la eliminación del disolvente. El disolvente es, normalmente, agua o una mezcla de agua con un codisolvente orgánico soluble en agua. Ventajosamente, el codisolvente orgánico soluble en agua tiene un punto de ebullición inferior a 100 °C. En un ejemplo, el codisolvente orgánico adecuado puede ser alcohol alifático tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona alifática tal como acetona, un éter cíclico, tal como dioxano o tetrahidrofurano, nitrilo alifático, tal como acetoneitrilo, etc., y mezclas de los mismos. El codisolvente orgánico, si está presente, se añade normalmente después de obtener una solución de sal de arginina de pemetrexed en agua.

30 Normalmente, el diácido de pemetrexed y la arginina se combinan en una relación molar de 1:2, en la que la relación varía de 1:1,8 a 1:2,2 mol/mol para el propósito de aplicaciones farmacéuticas.

35 Ventajosamente, en primer lugar se disuelve arginina en agua y, después, se añade el diácido de pemetrexed a la solución resultante. Esto da como resultado la disolución más rápida del diácido de pemetrexed inherentemente poco soluble. El codisolvente, en caso de haberlo, se añade después.

40 El disolvente se elimina de la mezcla mediante evaporación, ventajosamente a presión reducida, mediante secado por pulverización o por liofilización. Para los fines de la última disposición, el disolvente es, ventajosamente, agua, sin presencia de un codisolvente orgánico.

45 Normalmente, la sal sólida de arginina de pemetrexed se obtiene mediante el procedimiento anterior sustancialmente en forma amorfa. Tal forma se caracteriza porque su patrón de XRPD no muestra ningún pico de difracción característico. El término "sustancialmente" significa al menos aproximadamente el 90 % de la forma amorfa, que incluye al menos aproximadamente el 95 % o, en algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 99 % de la forma amorfa.

50 El producto sólido puede comprender agua residual y/o disolvente orgánico. Normalmente, el producto comprende menos del 10 % de estos componentes volátiles.

55 La sal sólida, particularmente amorfa, de arginina de pemetrexed se puede combinar en diversas composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende una sal de arginina de pemetrexed, ventajosamente, la sal de fórmula (2), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica es una composición sólida. Aún preferentemente, la sal de arginina de pemetrexed se formula en la composición en una forma amorfa. La composición puede formularse ventajosamente en formas de dosificación para aplicaciones parenterales. En un aspecto particular, la composición farmacéutica se formula como un polvo liofilizado útil para la reconstitución en una solución de infusión mediante un líquido de infusión.

60 Los excipientes farmacéuticamente aceptables para los fines de la presente invención, particularmente los que son útiles para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas liofilizadas, pueden incluir uno o más de: diluyentes o agentes de carga, incluyendo uno o más azúcares, tales como dextrosa, sacarosa, manosa, lactosa, trehalosa y similares, uno o más alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol y similares; conservantes antibacterianos, incluyendo uno o más de tiomersal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorbutanol; sustancias para el

- ajuste del pH, tales como ácido clorhídrico; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico, glutatión, L-cisteína, ácido lipoico y similares; tampones, incluyendo uno o más de tampones acetato, citrato, tartrato, fosfato, benzoato y bicarbonato; agentes quelantes, tales como edetato disódico; agentes tónicos, incluyendo uno o más de cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, manitol y lactosa. La adición de un azúcar o alcohol de azúcar puede mejorar la estabilidad de las formulaciones de pemetrexed. Por lo tanto, una formulación farmacéutica liofilizada adecuada puede comprender la sal de arginina de pemetrexed y al menos un azúcar o alcohol de azúcar, ventajosamente manitol.
- En diversas realizaciones ventajosas, el azúcar o alcohol de azúcar está presente en cantidades de 0,1 g a 2 g por 1 g de sal de arginina de pemetrexed.
- La dosis unitaria de la formulación farmacéutica comprende, normalmente, de 50 a 1.500 mg de pemetrexed, calculada como la forma de diácido. Ventajosamente, la dosis unitaria comprende 100 mg, 250 mg, 500 mg o 1.000 mg de pemetrexed. Por lo tanto, en un aspecto específico, la invención incluye un vial o un recipiente similar, que comprende una cantidad de dosis de la composición de la invención. Se puede usar cualquier vial o recipiente estéril adecuado para el almacenamiento en esterilidad de un producto farmacéutico, tal como pemetrexed, durante largos períodos de tiempo. Los recipientes adecuados pueden ser viales de vidrio, viales de polipropileno o polietileno u otros recipientes de un fin especial.
- Un aspecto adicional de la invención incluye un kit y/o un recipiente farmacéutica para contener las composiciones que contienen pemetrexed descritas en el presente documento. El kit contiene, al menos, un vial o recipiente farmacéuticamente aceptable que contiene una o más dosis de las formulaciones/composiciones que contienen pemetrexed, así como otros materiales necesarios farmacéuticamente para el almacenamiento y/o administración del fármaco, incluyendo instrucciones para su almacenamiento y uso, la bolsa de infusión o recipiente con una infusión diluyente etc.
- La composición farmacéutica sólida que comprende la sal de arginina de pemetrexed de la presente invención se puede hacer mediante un procedimiento que comprende una etapa de combinar una sal de arginina de pemetrexed con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto particular, la etapa de combinación comprende proporcionar la sal de arginina de pemetrexed, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito anteriormente, poniéndola en contacto con el excipiente o excipientes en un disolvente y eliminando el disolvente. En aún otro aspecto en particular, la etapa de proporcionar la sal de arginina de pemetrexed comprende la mezcla del diácido de pemetrexed con L-arginina en un disolvente.
- El procedimiento de hacer composiciones de la presente invención normalmente comprende una etapa de pesar los ingredientes respectivos y disolverlos en agua, preferentemente con agitación. Por lo tanto, en una realización, la sal de arginina de pemetrexed y al menos un excipiente mencionado anteriormente se pesan y se disuelven en agua. En una realización alternativa, la sal de arginina de pemetrexed se prepara *in situ* mediante la combinación de ácido libre pemetrexed con arginina en la relación molar deseada, que normalmente se encuentra en una relación molar de 1:2, en la que la relación varía de 1:1,8 a 1:2,2 mol/mol. Ventajosamente, en primer lugar, el agua se desoxigena mediante una técnica adecuada, por ejemplo, saturándola con un gas inerte, mediante desaireación con ultrasonido etc.
- El procedimiento de disolución se lleva a cabo, preferentemente, en atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.
- En la última etapa, el pH de la composición se ajusta al valor deseado con un ácido o base.
- La solución obtenida se filtra y se esteriliza y se carga en viales que comprenden la cantidad deseada de pemetrexed por vial.
- La sal de arginina de pemetrexed está normalmente presente en las soluciones en las concentraciones entre 10 y 60 mg/ml, preferentemente entre 15 y 50 mg/ml, cuando se calculó como pemetrexed anhidro. En aspectos alternativos, la cantidad de pemetrexed puede estar fuera de estos intervalos, pero las cantidades serán suficientes para administraciones de una o varias dosis, generalmente considerados como cantidades eficaces.
- El agua debe ser de calidad farmacéuticamente aceptable. Normalmente, se usa agua de calidad "para inyectables", tal como se define en las farmacopeas reconocidas. En un aspecto ventajoso, el agua es el único componente líquido presente en las composiciones.
- En una realización ventajosa de la invención, el valor de pH ajustado de la solución es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5. El ajustador de pH adecuado puede ser cualquier ácido adecuado farmacéuticamente aceptable, base, sal o una combinación de los mismos.
- En la etapa siguiente, el disolvente, normalmente agua, se retira de la composición. Normalmente, el agua se retira mediante liofilización (secado por congelación) en condiciones adecuadas. La liofilización puede llevarse a cabo a

temperaturas de aproximadamente -10 a aproximadamente -60 °C, al vacío, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 Pa.

5 En una realización ventajosa, el sujeto del procedimiento de liofilización es el contenido de los viales preparados como se ha mostrado anteriormente. Por consiguiente, el procedimiento de liofilización da una composición que comprende la dosis unitaria de pemetrexed, que comprende normalmente de 50 a 1.500 mg de pemetrexed, calculada como la forma de diácido.

10 En la última etapa del procedimiento general, los viales se cierran con un tapón adecuado, se etiquetan y se envasan en un recipiente adecuado.

15 Las composiciones y formulaciones de la presente invención son particularmente adecuadas para la administración parenteral. Para tal administración, la composición se reconstituye antes de su uso con un medio líquido apropiado. El medio puede incluir agua estéril, una solución de pH tamponado, solución de cloruro sódico, una solución de dextrosa o una combinación de los mismos.

20 Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse en medicina, particularmente para el tratamiento de una enfermedad sensible a pemetrexed en mamíferos. Por lo tanto, en aún otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad sensible a pemetrexed en mamíferos. Las enfermedades sensibles a pemetrexed incluyen, pero sin limitaciones, cánceres, tales como el mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico. El uso o métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de una composición que contiene pemetrexed como se describe en el presente documento a un mamífero en necesidad del mismo.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

30 A 500 mg de diácido de pemetrexed y 407 mg de arginina, se añadieron 6 ml de agua. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. Esto duró aproximadamente 5 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se secó durante la noche a 40 °C al vacío.

35 La prueba de XRPD confirmó el carácter amorfo del producto.

La curva de TGA presenta pérdida gradual de masa de 4,738 % de agua entre 25 y 220 °C.

La RMN confirmó la estructura de la sal bis-arginina (fórmula (2))

### 40 Ejemplo 2

Se añadieron 1.000 mg de pemetrexed (diácido) y 815 mg de arginina a 6 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó una solución transparente.

45 La solución se dividió en 6 fracciones y se añadieron los siguientes codisolventes a las fracciones respectivas:

,01	3 ml de metanol
,02	3 ml de etanol
,03	2 ml de isopropanol
,04	2 ml de acetonitrilo
,05	2 ml de tetrahidrofurano
,06	2 ml de acetona

50 Las soluciones se evaporaron en un evaporador rotatorio al vacío. Los residuos sólidos se secaron a 40 °C al vacío durante la noche.

Mediante el análisis del material mediante XRPD se ha demostrado que es un material amorfo.

### Ejemplo 3

55 Procedimiento para la fabricación de una dosis unitaria de la composición liofilizada (50 mg de pemetrexed por vial):

60 En atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvieron 875,0 mg de pemetrexed (diácido) en una solución de 731,0 mg de arginina (2,1 equivalentes molares relacionados con pemetrexed) en 30 ml de agua para inyectables con agitación. Después, se añadieron 875 mg de manitol y se disolvieron. El pH se ajustó a aproximadamente 7,5 con ácido clorhídrico 1M y el peso de la solución se ajustó a una cantidad de 35 gramos con agua para inyectables. La

## ES 2 657 944 T3

solución se filtró a través de filtros de PVDF de 0,2 micrómetros, se cargó en viales 10 R transparentes por 2 gramos y se liofilizó de acuerdo con el programa presentado en la tabla.

Fase del procedimiento	Duración (hh:mm)	Temperatura (°C)	Vacío (mbar)	Presión de Safeti (mbar)
Carga	00:00	+5		
Liofilización	01:00	-45		
Congelación	01:30	-45		
Congelación	00:45	-15		
Hibridación	01:00	-15		
Congelación	01:30	-45		
Congelación	02:00	-45		
Evacuación 1	00:10	-45	0,37	0,03
Sublimación	05:00	+5	0,37	0,63
Sublimación	06:15	+5	0,37	0,63
Evacuación 2	00:10	+5	0,06	0,63
Segundo secado	05:35	+30	0,06	0,63
Segundo secado	03:30	+30	0,06	0,63

5 Se ha realizado Un estudio de estabilidad con el fin de comparar la composición del presente ejemplo con el producto comercial ALIMTA 100 mg y 500 mg. Las impurezas presentes en las formulaciones que comprenden pemetrexed durante los estudios de estabilidad realizados se detectaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) equipada con un detector de UV a una longitud de onda adecuada (normalmente 227 nm) y se calculó con respecto a una respuesta del área del pico normalizada ( "PAR"). Como límite aceptable, al demostrar una estabilidad suficiente en el punto de muestreo correspondiente, la suma de los picos de todos los productos de degradación individuales en las composiciones de la invención no debe exceder del 2 % de la PAR total. El tamaño del pico de cualquier producto de degradación individual no debe exceder del 1 % de la PAR total. En las tablas siguientes, "UN" denota una impureza desconocida, Las impurezas de A, B, C y D tienen una estructura conocida (Ph.Eur.).

15 El producto original Alimta se analizó al comienzo (tiempo CERO) y después de almacenar en varias condiciones.

Alimta 500 mg, Lote A721520E					
Nombre	RRT	Cero	2 semanas 50 °C	3 meses a 40 °C/HR del 75 %	6 meses a 40 °C/HR del 75 %
UN	0,33	nd	nd	nd	0,01
UN	0,37	0,04	0,04	0,05	0,04
UN	0,39	nd	nd	0,01	nd

ES 2 657 944 T3

UN	0,46	0,15	0,14	0,13	0,14
Impureza A	0,58	0,04	0,04	0,04	0,04
Impureza B y C	0,66	0,11	0,11	0,08	0,09
UN	0,74	0,01	0,01	0,01	0,01
UN	0,88	0,01	nd	0,01	0,02
UN	0,91	0,01	0,01	0,01	0,01
UN	1,78	nd	0,01	0,01	0,01
ΣIMP (% IN)		0,37	0,36	0,35	0,37

Alimta 100 mg, Lote A693326

Nombre	RRT	Cero	2 semanas 50 °C	1 mes a 40 °C/HR del 75 %	6 meses a 40 °C/HR del 75 %
UN	0,34	0,02	nd	nd	nd
UN	0,41	0,01	0,01	0,01	nd
UN	0,48	0,06	0,05	0,01	nd
UN	0,50	nd	nd	0,02	0,05
Impureza A	0,64	0,03	0,03	0,03	0,03
Impureza B y C	0,72	0,04	0,04	0,03	0,03
UN	0,81	0,02	0,02	0,02	0,02
UN	0,94	0,01	nd	nd	nd
UN	0,96	0,01	0,01	nd	0,01
UN	0,99	0,02	0,01	0,01	0,01
UN	2,01	nd	nd	nd	0,01
ΣIMP (% IN)		0,22	0,17	0,13	0,16

Pemetrexed Estabilidad de la sal de Arg 2 (Composición del ejemplo 3)

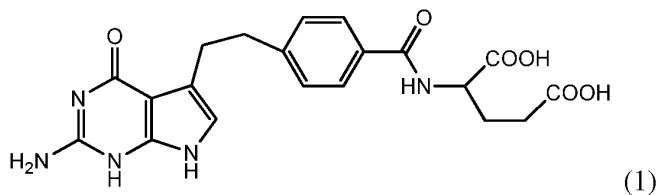
Nombre	RRT	CERO	2 semanas 50 °C	1 mes a 40 °C/HR del 75 %
Pemetrexed (% in)	1,00	99,71	99,69	99,69
L-arginina	0,07	0,05	0,05	0,05
imp_A	0,78	0,04	0,04	0,04
imp_D	0,91	< 0,04 %	< 0,04 %	< 0,04 %
UN	0,92	0,10	0,08	0,08
imp_B	0,96	< 0,04 %	< 0,04 %	< 0,04 %
imp_C	0,98	< 0,04 %	< 0,04 %	< 0,04 %
ΣIMP (≥ 0,04 % IN)		0,19	0,17	0,17
ΣIMP (<0,04 % IN)		0,10	0,14	0,14
ΣIMP (% IN)		0,29	0,31	0,31

Resultado: pemetrexed - sal de arginina en la composición liofilizada es totalmente comparable a la composición DE pemetrexed disódico comercial desde el punto de vista de la estabilidad.



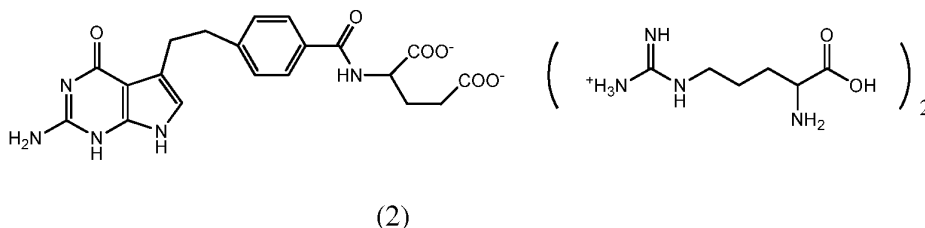
REIVINDICACIONES

1. Sal de arginina de pemetrexed de fórmula (1)



en la que la relación molar entre pemetrexed y arginina varía de 1:1,8 a 1:2,2.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (2)



3. La sal acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 -2 en forma sólida.

15 4. La sal de acuerdo con la reivindicación 3, en forma amorfa.

5. Una composición farmacéutica, que comprende la sal de arginina de pemetrexed de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la sal de arginina de pemetrexed está presente a concentraciones de entre 10 y 60 mg/ml cuando se calcula como pemetrexed anhidro.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, que es una composición sólida.

25 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende la sal de arginina de pemetrexed en una forma amorfa.

30 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 7 u 8, que es un polvo liofilizado útil para la reconstitución en una solución de infusión mediante un líquido de infusión.

35 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en la que el excipiente incluye uno o más de: diluyentes o agentes de carga, incluyendo uno o más azúcares, tales como dextrosa, sacarosa, manosa, lactosa, trehalosa y similares, uno o más alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol y similares; conservantes antibacterianos, incluyendo uno o más de tiomersal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorbutanol; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico, glutatión, L-cisteína, ácido lipoico y similares; sustancias para el ajuste del pH, tales como ácido clorhídrico; tampones, incluyendo uno o más de tampones acetato, citrato, tartrato, fosfato, benzoato y bicarbonato; agentes quelantes, tales como edetato disódico; agentes tónicos, incluyendo uno o más de cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, manitol y lactosa.

40 11. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 9-10, en la que el excipiente es manitol.

12. Un procedimiento para preparar sal de arginina de pemetrexed que comprende combinar diácido de pemetrexed de fórmula (1) con L-arginina en una solución y eliminar el disolvente.

45 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la eliminación del disolvente se lleva a cabo mediante evaporación o liofilización.

14. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende una etapa de combinación de la sal de arginina de pemetrexed con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la composición farmacéutica es una composición sólida.