

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 869**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 47/04	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)
A61K 47/18	(2007.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2014 PCT/JP2014/076456**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15050230**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2014 E 14850877 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3040074**

54 Título: **Preparación de inyección y método para producirla**

30 Prioridad:

03.10.2013 JP 2013208351
28.11.2013 JP 2013246565
31.03.2014 JP 2014072126

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2018

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP

72 Inventor/es:

HASHIMOTO, SHINICHI;
TSUJIHATA, SHIGETOMO y
IZUMI, YASUYUKI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 686 869 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

Preparación de inyección y método para producirla

5 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una preparación de inyección y a un método para producir la misma.

10

2. Descripción de la técnica relacionada

Pemetrexed es un tipo de principio activo de un agente terapéutico antitumoral, y un agente anticanceroso que contiene pemetrexed como un principio activo se administra a un paciente a través de un gotero intravenoso.

15

El documento KR 10-1260636 divulga una formulación líquida que contiene pemetrexed como principio activo, acetilcisteína como antioxidante y una sal de citrato como tampón.

20

En el documento JP2003-521518A, existe una divulgación de una preparación líquida obtenida combinando al menos un agente antioxidante, que se selecciona entre el grupo que consiste en monotioglicerol, L-cisteína, y ácido tioglicólico, con pemetrexed.

25

En el documento WO2012/015810A, existe una divulgación de una composición a un pH de 8 a 9,5 que se obtiene combinando al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido lipoico, ácido dihidrolipoico, y metionina, al menos un agente quelante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido lactobiónico y citrato de sodio, y un líquido farmacéuticamente aceptable, con pemetrexed.

30

En el documento WO2012/121523A, existe una divulgación para producir un agente de inyección ajustando la concentración de oxígeno disuelto en una solución de inyección que contiene pemetrexed, pero no contiene un agente antioxidante que sea menor de o igual a 1 ppm, y ajustando la concentración de oxígeno cargando a la vez un recipiente de inyección con la solución de inyección que es menor que o igual a 0,2 %.

Sumario de la invención

35

Como se ha descrito anteriormente, un agente anticanceroso que contiene pemetrexed como principio activo se administra a un paciente mediante un gotero intravenoso. Por este motivo, se desea el desarrollo de una composición acuosa que contiene pemetrexed en la que se considera la conveniencia y la seguridad cuando está en uso.

40

Por este motivo, se han llevado a cabo diversos exámenes. Sin embargo, en los métodos divulgados en los documentos JP2003-521518A, WO2012/015810A, o WO2012/121523A, se hizo evidente que la preservación de la estabilidad del pemetrexed contenido en una composición acuosa preparada o una sal de la misma es insuficiente.

45

En dicha situación, se desea el desarrollo de una preparación, en la que la preservación de la estabilidad puede mejorarse además en una composición acuosa de pemetrexed o una sal de la misma.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación de inyección que puede mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo, y un método para producir la misma.

50

Los medios para resolver el problema son los siguientes.

<1> Una preparación de inyección que incluye como se ha definido en la reivindicación 1:

55

una composición acuosa que contiene el siguiente (i) a (iii); y
un recipiente que encierra la composición acuosa,
en el que la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente que encierra la composición acuosa es menor que o igual a 0,2 % volúmenes,
o en el que la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor que o igual a 0,0025:

60

(i) pemetrexed o una sal del mismo;

(ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual tiene un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico;

65

y

(iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la

composición acuosa.

<3> La preparación de inyección de acuerdo con <1> o <2>, en la que el contenido del agente antioxidante es de un 0,0001 % de masa a un 0,1 % de masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

<4> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <3>, en la que el contenido del agente antioxidante es de un 0,001 % en masa a un 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

<5> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <4>, en la que el contenido del agente antioxidante es de un 0,001 % en masa a un 0,05 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

<6> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <5>, en la que el pH de la composición acuosa es mayor que 5,5.

<7> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <6>, en la que la composición acuosa contiene además al menos un modificador del pH seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, trietanolamina, trometamol, y edetato disódico.

<8> La preparación de inyección de acuerdo con <7>, en la que el modificador del pH es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido cítrico o una sal del mismo.

<9> Un método para producir una preparación de inyección, de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye:

producir una composición acuosa que contiene:

- (i) pemetrexed o una sal del mismo,
- (ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y
- (iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y

rellenar el recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir en gas en un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa.

<10> El método de producción de acuerdo con <9>, en el que el gas inerte es nitrógeno.

<11> Una preparación de inyección que incluye:

una composición acuosa que contiene el siguiente (i) a (iv); y un recipiente que encierra la composición acuosa, en el que la concentración de oxígeno en gas en el recipiente que encierra la composición acuosa es menor que o igual a 1,5 % volúmenes; o en el que la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor que o igual a 0,0120:

- (i) pemetrexed o una sal del mismo;
- (ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico;
- (iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es un 0,0005 % en masa a un 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y
- (iv) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

<13> La preparación de inyección de acuerdo con <11> o <12>, en la que el agente antioxidante B es un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo.

<14> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <13>, en la que el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en cisteína o una sal de la misma, tioglicerol y ácido tioglicólico o una sal del mismo.

<15> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <14>, en la que el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo es cisteína o una sal de la misma.

<16> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <15>, en la que el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo incluye cisteína o una sal de la misma y

tioglicerol.

<17> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <16>, en la que el contenido del agente antioxidante A es de un 0,005 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

<18> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <17>, en la que el contenido del agente antioxidante B es de un 0,0050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

<19> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <18>, en la que la relación del contenido del agente antioxidante B al contenido del agente antioxidante A (agente antioxidante A: agente antioxidante B) es 1:0,05 a 1:10 sobre una base de masa.

<20> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <19>, en la que el pH de la composición acuosa es mayor que 5,5 y menor que o igual a 9,5.

<21> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <11> a <20>, en la que la composición acuosa contiene al menos un modificador del pH seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, trietanolamina, trometamol, y edetato disódico.

<22> La preparación de inyección de acuerdo con <21>,

en la que el modificador del pH es al menos uno seleccionado entre ácido cítrico o una sal del mismo.

<23> Un método para producir una preparación de inyección, de acuerdo con la reivindicación 10, incluyendo:

producir una composición acuosa que contiene:

(i) pemetrexed o una sal del mismo,

(ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico,

(iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es un 0,00050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y

(iv) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y

rellenar el recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir en gas en un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa.

<24> El método de producción de acuerdo con <23>, en el que el gas inerte es nitrógeno.

De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar una preparación de inyección y un método para producir la misma que puede mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo, y un método para producir el mismo.

Descripción de las realizaciones preferidas

A partir de ahora en el presente documento, se describirá con detalle una preparación de inyección de la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, el intervalo numérico representado por "hasta" representa un intervalo que incluye valores numéricos denotados antes y después de "hasta" como un valor del límite inferior y un valor del límite superior.

En la presente memoria descriptiva, en un caso donde existen una pluralidad de sustancias que corresponden a los componentes respectivos en una composición, la cantidad de cada uno de los componentes en la composición significa una cantidad total de la pluralidad de sustancias que existen en la composición salvo que se especifique otra cosa.

En la presente memoria descriptiva, el término "etapa" no es solo una etapa independiente, sino un caso donde una etapa no se puede distinguir claramente de otras etapas se incluye también en este término, siempre que pueda conseguirse el propósito esperado de la etapa.

En la presente invención, la preservación de la estabilidad significa que la supresión de la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo se mantiene de forma estable, y la supresión de la coloración de una preparación de inyección producida por la presencia de un producto de la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo se mantenga de forma estable, cuando se preserva la preparación de inyección.

Un primer aspecto de una preparación de inyección de la presente invención incluye: una composición acuosa que contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y (iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y un recipiente que encierra la composición acuosa. La concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente que encierra la composición acuosa es menor que o igual a 0,2 % volúmenes.

Además, el primer aspecto de la preparación de inyección de la presente invención incluye una preparación de inyección que incluye una composición acuosa y un recipiente que encierra la composición acuosa, en el que la composición acuosa contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y (iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en el que la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor o igual a 0,0025.

La preparación de inyección de la presente invención puede mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa conteniendo al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y haciendo que la concentración de oxígeno en el recipiente que encierra la composición acuosa sea menor que o igual a 0,2 % volúmenes.

En particular, en el documento JP2003-521518A (descrito anteriormente como Documento de patente 1), en un caso donde la presente invención se combina con pemetrexed o una sal del mismo, la presente invención puede presentar un efecto inesperado en el que es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa utilizando ácido ascórbico, que es un agente antioxidante y se considera que es imposible que presente el efecto de la preservación de la estabilidad, en un intervalo de una concentración baja que es un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa.

Un segundo aspecto de una preparación de inyección de la presente invención incluye una preparación de inyección que incluye: una composición acuosa que contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, (iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es un 0,00050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y (iv) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y un recipiente que encierra la composición acuosa, en el que la concentración de oxígeno en gas en el recipiente que encierra la composición acuosa es menor que o igual a 1,5 % volúmenes.

Además, el segundo aspecto de la preparación de inyección de la presente invención incluye una preparación de inyección que incluye una composición acuosa y un recipiente que encierra la composición acuosa, en el que la composición acuosa contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, (iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es un 0,0005 % en masa a un 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y (iv) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en el que la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor que o igual a 0,0120.

La preparación de inyección de la presente invención puede mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa conteniendo al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de 0,0001 % en masa a 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y haciendo que la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección sea menor que o igual a 0,0025 en la preparación de inyección del primer aspecto y sea menor que o igual a 0,0120 en la preparación de inyección del segundo aspecto.

A partir de ahora en el presente documento, la composición acuosa de acuerdo con el primer aspecto de la preparación de inyección de la presente invención se denomina simplemente una "composición acuosa", la preparación de inyección de acuerdo con el primer aspecto se denomina simplemente una "preparación de

inyección", la composición acuosa de acuerdo con el segundo aspecto se denomina una "segunda composición acuosa", y la preparación de inyección de acuerdo con el segundo aspecto se denomina una "segunda preparación de inyección".

5 La segunda preparación de inyección de la presente invención puede presentar un efecto inesperado con el que es posible suprimir la coloración de la segunda composición acuosa combinando una cantidad específica del agente antioxidante B con al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y
10 haciendo que la concentración de oxígeno en el recipiente que encierra la segunda composición acuosa sea menor que o igual a 1,5 % volúmenes. En particular, incluso en un caso donde la concentración de oxígeno en gas en el recipiente que encierra la segunda composición acuosa llegue a ser mayor que 0,2 % volúmenes, la presente invención puede presentar un efecto inesperado que puede suprimir la coloración de la segunda composición acuosa por sí misma combinando una cantidad específica del agente antioxidante A y una cantidad específica del
15 agente antioxidante B.

Además, la segunda preparación de inyección de acuerdo con la presente invención puede presentar el efecto de suprimir la coloración de la segunda composición acuosa y suprimir la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo que está contenida en la segunda composición acuosa, combinando el agente antioxidante B con el agente
20 antioxidante A incluso sin ajustar estrictamente el contenido del agente A para que sea menor o igual a 0,5 % en masa.

<Composición acuosa>

25 La composición acuosa de acuerdo con la presente invención contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y (iii) un disolvente acuoso de
30 más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

Además, la composición acuosa puede contener otros componentes según sea necesario.

(Pemetrexed o sal del mismo)

35 La composición acuosa de acuerdo con la presente invención contiene pemetrexed o una sal del mismo.

Pemetrexed es un principio activo de Alimta (marca comercial registrada) que se produce y comercializa como un agente contra neoplasias malignas por Eli Lilly Japan K.K.

40 Como la sal de pemetrexed, se puede usar cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las mismas incluyen una sal de pemetrexed y metales alcalinos, una sal de pemetrexed y metales alcalinotérreos, una sal de pemetrexed y un metal de transición, y una sal de pemetrexed y amonio básico.

45 Los ejemplos específicos de las mismas incluyen una sal de un metal alcalino con sodio, potasio, o similares; una sal de un metal alcalinotérreo con calcio, magnesio, o similares; una sal de un metal de transición con cinc, hierro, cobalto, cobre, o similares; y una sal de amonio básico con amoniaco, trietanolamina, L-histidina, L-arginina, L-lisina, o similares.

50 Entre estos, es preferible una sal de sodio o una sal de potasio.

En pemetrexed o una sal del mismo, se incluye también un hidrato del mismo.

Pemetrexed o una sal del mismo puede usarse generalmente solo, o dos o más tipos de los mismas pueden usarse en combinación.

55 La concentración de pemetrexed o una sal del mismo en una composición acuosa es preferentemente 1,0 mg/ml a 100,0 mg/ml, más preferentemente de 5,0 mg/ml a 50,0 mg/ml y todavía más preferentemente de 10,0 mg/ml a 37,5 mg/ml, desde el punto de vista de la solubilidad y el efecto medicinal de pemetrexed.

60 (Agente antioxidante)

El agente antioxidante contenido en una composición acuosa de acuerdo con la presente invención es una sustancia que suprime la descomposición oxidativa de pemetrexed en la presente invención.

65 La composición acuosa de acuerdo con la presente invención contiene al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y

el contenido del cual es un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

5 Como el ácido ascórbico, es posible utilizar un producto comercialmente disponible. Los ejemplos del producto comercialmente disponible incluyen "Viscorin" (nombre comercial) fabricado por Daiichi Fine Chemical Co., Ltd., "Vitamina C" (nombre comercial) fabricado por Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, "polvo a granel de ácido ascórbico "Takeda"" (nombre comercial) fabricado por Takeda Pharmaceutical Company Limited., "Vitamina C" (nombre comercial) fabricado por Towa-Kasei Co., Ltd., "Ácido ascórbico" (nombre comercial) fabricado por BASF SE, y "Ácido ascórbico" (nombre comercial) fabricado por DSM.

10 El derivado de ácido ascórbico no está particularmente limitado siempre que el derivado de ácido ascórbico sea un derivado de ácido ascórbico farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de los mismos incluyen éster de alquilo de ácido ascórbico, éster fosfato de ácido ascórbico, glucósido de ácido ascórbico, y éter de alquilo de ácido ascórbico.

15 Los ejemplos más específicos del derivado de ácido ascórbico incluyen ésteres de alquilo de ácido ascórbico tales como monoestearato de ascorbilo, monopalmitato de ascorbilo, monoisopalmitato de ascorbilo, monooleato de ascorbilo, diestearato de ascorbilo y, dipalmitato de ascorbilo; ésteres fosfato de ácido ascórbico tales como éster monofosfato de ácido ascórbico, éster difosfato de ácido ascórbico, y éster trifosfato de ácido ascórbico; monoglucósidos de ácido ascórbico, diglucósidos de ácido ascórbico tales como diglucósido de ácido ascórbico; etil éter de ácido ascórbico y metil éter de ácido ascórbico. Estos derivados de ácido ascórbico tienen una configuración con la que al menos un grupo hidroxilo en la posición 6, posición 2, posición 3, y posición 5 de ácido ascórbico está sustituido.

20 Entre estos, los derivados de ácido ascórbico son preferentemente éster fosfato de ácido ascórbico, glucósido de ácido ascórbico, o alquil éter de ácido ascórbico, y son más preferentemente éster fosfato de ácido ascórbico o glucósido de ácido ascórbico.

25 Como los derivados de ácido ascórbico, es posible utilizar un producto comercialmente disponible. Los ejemplos del producto comercialmente disponible incluyen glucósido 2 de ácido ascórbico (nombre comercial: Ascófresh fabricado por Hayashibara Co., Ltd.), ascorbil fosfato de magnesio (nombre comercial: Ácido ascórbico PM, fabricado por Showa Denko K.K.), y ascorbil fosfato de sodio (nombre comercial: Ácido ascórbico PS, fabricado por Showa Denko K.K.).

30 Como la sal del ácido ascórbico o los derivados de ácido ascórbico, se puede usar cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las mismas incluyen una sal de un metal alcalino y ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico, una sal de un metal alcalinotérreo y ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico, una sal de un metal de transición y ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico, y una sal de amonio básica y ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico.

35 Los ejemplos específicos de las mismas incluyen una sal de un metal alcalino con sodio, potasio, o similares; una sal de un metal alcalinotérreo con calcio, magnesio, o similares; una sal de un metal de transición con cinc, hierro, cobalto, cobre, o similares; y una sal de amonio básica con amonio, trietanolamina, L-histidina, L-arginina, L-lisina, o similares.

40 Entre estos, como la sal de ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico, es preferible ascorbato sódico, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio, ascorbato de calcio, ascorbilfosfato sódico, ascorbilfosfato de magnesio, o similares.

45 Al menos un agente antioxidante cualquiera (a partir de ahora en el presente documento, denominado también simplemente "agente antioxidante específico") seleccionado entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo pueden usarse solas, o dos o más tipos de los mismos pueden usarse en combinación.

50 Además, el agente antioxidante específico puede utilizarse combinado con otros agentes antioxidantes.

55 Los ejemplos de los otros agentes antioxidantes incluyen agentes antioxidantes basados en fenol impedido tales como dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, y tocoferol, aunque sin limitarse a los mismos.

60 El contenido del agente antioxidante específico contenido en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

65 En ambos casos, cuando el contenido del agente antioxidante se prepara para ser más pequeño que 0,0001 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico o cuando el contenido del agente antioxidante se prepara para ser más grande que 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del

mismo se deteriora, que no es preferible.

Además, para mejorar además la preservación de la estabilidad, el contenido del agente antioxidante específico contenido en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es preferentemente del 0,0001 % en masa al 0,1 % en masa, más preferentemente 0,001 % en masa a 0,1 % en masa, y de forma aún más preferible 0,001 % en masa a 0,05 % en masa, con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

En el presente caso, la expresión "en términos de ácido ascórbico" significa que el contenido del agente antioxidante específico se calcula empleando la masa del ácido ascórbico por sí misma con respecto al ácido ascórbico empleando la masa de una estructura parcial derivada del ácido ascórbico contenido en un derivado o una sal con respecto a un derivado de ácido ascórbico, una sal de ácido ascórbico, y una sal del derivado de ácido ascórbico.

en la relación de contenido (pemetrexed o una sal del mismo: agente antioxidante específico) del agente antioxidante específico a pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención, la relación del agente antioxidante específico con respecto a pemetrexed o una sal del mismo es extremadamente pequeña. La relación de contenido es una relación de empleo de la masa. Específicamente, la relación de contenido (pemetrexed o una sal del mismo: agente antioxidante específico) del agente antioxidante específico a pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa de la presente invención es preferentemente 5:1 a 25000:1, Más preferentemente 25:1 a 25000:1 y aún más preferentemente 250:1 a 5000:1, desde el punto de vista de la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo.

Por el contrario, en algunos casos, en la relación de contenido del agente antioxidante específico a un componente medicinal en una composición acuosa en una preparación comercial, la relación del agente antioxidante específico con respecto al componente medicinal es grande. Por ejemplo, la relación de contenido (componente medicinal: agente antioxidante específico) del agente antioxidante específico al componente medicinal en una composición acuosa "MGA Cinch Injection" como preparación comercial es 1:33 y la relación de contenido (componente medicinal: agente antioxidante específico) del agente antioxidante específico al componente medicinal en una composición acuosa "maleato de ergometrina" es 1:50.

(Disolvente acuoso)

Los ejemplos de disolventes acuosos de acuerdo con la presente invención no están particularmente limitados y los ejemplos de los mismos incluyen agua o un disolvente que se mezcla con un medio que se puede mezclar con agua. El agua o el disolvente que se mezcla con un medio que se puede mezclar con agua puede contener componentes arbitrarios que funcionan como un modificador del pH o similar que se va a describir a continuación. El disolvente acuoso puede ser una solución acuosa que contiene estos componentes arbitrarios. Además, el disolvente acuoso puede ser una solución tampón que tenga una capacidad tamponante. Los ejemplos de los componentes arbitrarios incluyen un ácido orgánico, una base orgánica, un ácido inorgánico, una base inorgánica, o las sales de los mismos.

La composición acuosa de la presente invención contiene un 50 % en masa o más de un disolvente acuoso con respecto a la masa total de la composición acuosa.

El disolvente acuoso no está particularmente limitado siempre que el disolvente acuoso se pueda utilizar en la preparación de inyección. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua purificada para inyección, una solución salina normal, una solución de glucosa, agua destilada, agua ultrapura tal como agua Milli-Q ("Milli-Q" es un nombre comercial").

El contenido del disolvente acuoso contenido en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es mayor que o igual a 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

Además, el contenido del disolvente acuoso contenido en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es preferentemente mayor que o igual a 60 % en masa y más preferentemente mayor que o igual a 70 % en masa, con respecto a la masa total de la composición acuosa.

El pH de la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es preferentemente mayor que 5,5. Es posible disolver de forma suficiente pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa haciendo que el pH de la composición acuosa sea mayor que 5,5.

Además, el pH de la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es preferentemente de 6,0 a 9,0 y más preferentemente de 6,3 a 8,5, desde el punto de vista de preservación de la estabilidad.

En la presente memoria descriptiva, el pH se mide haciendo que la temperatura de la composición acuosa sea de 25°C.

La medición del pH puede llevarse a cabo utilizando, por ejemplo, un pH-metro (dispositivo n.º: F-73, fabricado por Horiba, Ltd., electrodo de pH: electrodo Micro ToupH 9618-10D).

Es preferible que la composición acuosa de acuerdo con la presente invención contenga además un modificador del pH.

- 5 El modificador del pH no está particularmente limitado siempre que el modificador del pH pueda ser farmacéuticamente aceptable y pueda mantener que el pH de la composición acuosa sea mayor que 5,5.

10 Específicamente, es preferible que el modificador del pH sea al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, ácido tartárico o una sal del mismo, ácido acético o una sal, ácido succínico o una sal del mismo, ácido láctico o una sal del mismo, ácido glucónico o una sal del mismo, ácido adípico o una sal del mismo, ácido fumárico o una sal del mismo, ácido bórico o una sal del mismo, ácido maleico o una sal del mismo, ácido metanosulfónico o una sal del mismo, ácido málico o una sal del mismo, trietanolamina, monoetanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, trometamol (tris hidroximetil aminometano), glicina, meglumina, y edetato disódico, y es más preferible que el modificador del pH sea al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, trietanolamina, trometamol (tris hidroximetil aminometano), y edetato disódico.

20 El fosfato o el citrato puede ser una sal farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la misma incluyen una sal de un metal alcalino y ácido fosfórico o ácido cítrico, una sal de un metal alcalinotérreo y ácido fosfórico o ácido cítrico, una sal de un metal de transición y ácido fosfórico o ácido cítrico, y una sal de amonio básica y ácido fosfórico o ácido cítrico.

25 Los ejemplos específicos de las mismas incluyen una sal de un metal alcalino con sodio, potasio, o similares; una sal de un metal alcalinotérreo con calcio, magnesio, o similares; una sal de un metal de transición con cinc, hierro, cobalto, cobre, o similares; y una sal de amonio básica con amonio, trietanolamina, L-histidina, L-arginina, L-lisina, o similares.

30 Entre estos, como el fosfato o el citrato, es preferible hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, citrato trisódico, citrato disódico, dihidrógeno citrato de sodio, o similares, y es más preferible citrato trisódico o citrato disódico.

Se puede usar solo cualquier modificador del pH, o dos o más tipos de los mismos pueden usarse en combinación.

- 35 El contenido del modificador del pH en una composición acuosa no está particularmente limitado, y puede ajustarse de forma adecuada de acuerdo con el tipo del modificador del pH o similar.

40 La composición acuosa de acuerdo con la presente invención contiene preferentemente al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en ácido cítrico o una sal del mismo como el modificador del pH. Por consiguiente, es posible preparar una preparación de inyección que pueda suprimir la generación de impurezas insolubles que se puedan generar durante la preservación.

45 La composición acuosa de acuerdo con la presente invención puede contener otros componentes, que son farmacéuticamente aceptables, según sea necesario además del pemetrexed o una sal del mismo, el agente antioxidante específico, el disolvente acuoso, y el modificador del pH.

50 Los ejemplos de otros componentes incluyen un agente estabilizante, un agente solubilizante, un agente de tonicidad, un tensioactivo, un agente de larga duración, un agente antiespumante, un colorante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un conservante, un agente preservador, un solubilizante, y un disolvente, aunque sin limitarse a los mismos.

55 Los ejemplos del agente de tonicidad contenido en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención incluyen monosacáridos tales como glucosa y fructosa; azúcares, tales como sacarosa, lactosa, celobiosa, rafinosa, dextrano, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, y ciclodextrina; alcoholes azucarados tales como sorbitol, manitol, y xilitol; sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, bromuro de calcio, bromuro de sodio, pirofosfato de sodio, hidrogenosulfito de sodio, bicarbonato de sodio, ácido bórico y bórax; y aminas, tales como taurina, amida del ácido nicotínico, y cloruro de benzalconio, aunque sin limitarse a los mismos.

- 60 En la preparación de inyección de la presente invención, la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa es preferentemente menor que o igual a 9 ppm.

65 Haciendo que la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa que contenga una cantidad específica de un agente antioxidante específico sea menor de o igual a 9 ppm, es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo contenida en la composición acuosa, lo cual es preferible.

la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa es más preferentemente menor que o igual a 7 ppm, aún más preferentemente menor que o igual a 3 ppm, aún más preferentemente menor que o igual a 0,5 ppm en, y aún más preferentemente menor que o igual a 0,1 ppm.

5 En la presente memoria descriptiva, la medición de la concentración del oxígeno disuelto en una composición acuosa no está particularmente limitada, y es posible utilizar un método, que se usa generalmente, como método de medición de la concentración de oxígeno disuelto en una solución. Por ejemplo, es posible medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa utilizando un dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno (nombre del producto: InLab (marca comercial registrada) ScienceProISM (fabricada por Mettler-Toledo International Inc.)) o un medidor del oxígeno residual (nombre del producto: Pack Master fabricado por Iijima Electronics Corporation).

15 Los ejemplos específicos del método para medir la concentración del oxígeno disuelto en una composición acuosa incluye un método para medir la concentración de oxígeno disuelto poniendo un electrodo del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en contacto con la composición acuosa. Como alternativa, otro ejemplo del mismo incluye un método para medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa metiendo una parte de la aguja del muestreador del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en un recipiente incluido en una preparación de inyección y succionando la composición acuosa en la preparación de inyección.

20 Además, en caso de medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa en una preparación de inyección que se ha preservado durante uno o más días, se considera que el oxígeno disuelto en la composición acuosa y el oxígeno existente en el recipiente alcanzan el equilibrio. Por lo tanto, es posible calcular la concentración de oxígeno en la composición acuosa midiendo, por ejemplo, la concentración de oxígeno en el gas en el recipiente a partir de la ley de Henry.

La preparación de inyección incluye un recipiente que encierra una composición acuosa. el aire en el recipiente está preferentemente sustituido con gas inerte y sustituido más preferentemente con nitrógeno gas.

30 Por consiguiente, resulta fácil ajustar la concentración de oxígeno en el recipiente cerrado herméticamente que encierra la composición acuosa.

35 En la preparación de inyección de la presente invención, La concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente es menor que o igual a 0,2 % volúmenes.

Haciendo que la concentración de oxígeno de la preparación de inyección que contiene la preparación acuosa contenga una cantidad específica de un agente antioxidante específico sea menor de o igual a 0,2 % volúmenes, es posible mejorar significativamente la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo contenida en la composición acuosa.

40 La concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente es más preferentemente menor que o igual a 0,1 % volúmenes y aún más preferentemente menor que 0,05 % volúmenes.

45 En la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente incluido en la preparación de inyección de la presente invención, se incluye cualquier medición de la concentración de oxígeno en gas encerrado en el recipiente durante la producción de la preparación de inyección, la medición de la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente inmediatamente después de la producción de la preparación de inyección, o la medición de la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente tras preservar la preparación de inyección durante un determinado periodo de tiempo.

50 En la presente memoria descriptiva, la medición de la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente no está particularmente limitada, y se puede utilizar un método que se usa generalmente como el método para medir la concentración de oxígeno en gas. Por ejemplo, un monitor de oxígeno OXY-1 (fabricado por Jikco Ltd.) (método de medición: tipo de celda galvánica tipo diafragma) o un medidor de oxígeno residual Pack Master (fabricado por Iijima Electronics Corporation) (método de medición: tipo de celda galvánica tipo diafragma).

60 Los ejemplos específicos del método para medir la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente incluyen un método para medir la concentración de oxígeno en gas leyendo un valor de la pantalla en un monitor de oxígeno incorporado al sensor en una caja de guantes cuando se produce una preparación de inyección controlando a la vez la cantidad de nitrógeno y oxígeno que se ha inyectado, de forma que tenga una concentración de oxígeno diana en la caja de guantes (0,1 % de resolución mínima). Como alternativa, otro ejemplo del mismo incluye un método para medir la concentración de oxígeno en gas metiendo una parte de la aguja del muestreador del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en un recipiente incluido en una preparación de inyección y succionando el gas en la preparación de inyección. (0,01 % de resolución mínima). En el caso del último método, es preferible medir la concentración del mismo en una atmósfera de nitrógeno para evitar la salida de oxígeno del recipiente que se está mezclando durante la medición.

Los ejemplos del recipiente que encierra una composición acuosa incluyen una botella de vial, una ampolla, y una jeringuilla. Entre estos, es preferible una botella de vial desde el punto de vista de las propiedades de manipulación en un sitio médico.

5 Además, un recipiente en el que la cantidad de silicona eluida en agua en un caso donde el recipiente se rellena con agua y se lleva a cabo el tratamiento térmico durante 60 minutos a 121 °C es menor que o igual a 1,0 ppm es preferible que el recipiente y un recipiente en el que la cantidad de silicona eluida en agua en un caso donde el
10 recipiente se rellena con agua y se lleva a cabo el tratamiento térmico durante 60 minutos a 121 °C es menor que o igual a 0,5 ppm es más preferible que el recipiente.

Es posible utilizar un producto comercialmente disponible como el recipiente, y es posible utilizar, por ejemplo, Resina CZ fabricada por Daikyo Seiko. Ltd., 3010, 3010 Silicort, FY-5, FY-5 Silicort, Tratamiento con azufre FY-5, CS-20 Silicort, CS-30 Silicort, y CS-40 Silicort que se fabrican por Fuji Glass Co., Ltd., 23 x 43 LA, 23 x 43 VIST que
15 se fabrican por Daiwa Special Glass Co., Ltd., o similares.

Además, es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo contenida en la composición acuosa utilizando una película con propiedades de barrera de oxígeno, como un envase del recipiente que encierra la composición acuosa.

20 Como el material de la película, se pueden usar polietilentereftalato revestido de alúmina (PET), PET revestido de sílice, PET revestido de nanocompuesto, PET, alcohol polivinílico, un copolímero de etileno-alcohol vinílico, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, un copolímero de cloruro de vinilideno-acrilato de metilo, taxilileno adipamida, nylon 6, nylon estirado biaxialmente, nylon no estirado, polipropileno estirado biaxialmente, polietileno de alta
25 densidad, polipropileno no estirado, policarbonato, poliestireno, polietileno de baja densidad, o similares.

La permeabilidad del oxígeno gas de la película es preferentemente menor que o igual a $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$, más preferentemente menor que o igual a $10 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$, y aún más preferentemente menor que o igual a $2 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$, desde el punto de vista de preservación de la estabilidad.

30 el recipiente puede estar envasado individualmente utilizando una película con propiedades de barrera de oxígeno, o puede envasarse utilizando una pluralidad de películas, es decir, dos o más películas, con propiedades de barrera de oxígeno.

35 Es posible rellenar cualquier espacio entre el recipiente y el envase más externo que envuelve el recipiente, con un agente desoxidante. Por consiguiente, es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo contenida en la composición acuosa.

40 Como el agente desoxidante, es posible utilizar un agente desoxidante autorreactivo basado en hierro (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Ageless ZP, Ageless ZJ-PT, Ageless ZJ-PK, Ageless S), un agente desoxidante dependiente de la humedad basado en hierro (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Ageless FX), un agente desoxidante autorreactivo no ferroso (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Ageless GLS, Ageless GL-M, Ageless GT), o similares.

45 En la preparación de inyección de la presente invención, la relación (número de moléculas de oxígeno/número de moléculas de pemetrexed) del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor que o igual a 0,0025, más preferentemente menor que o igual a 0,0016, y aún más preferentemente menor que o igual a 0,00080, desde el punto de vista de suprimir
50 significativamente la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la preparación de inyección durante la preservación.

En el presente caso, cuando una composición acuosa se encierra en un recipiente, la relación (número de moléculas de oxígeno/ número de moléculas de pemetrexed) del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección se calculó basándose en la suma de los números de
55 moléculas de oxígeno que se ha calculado multiplicando la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente y el volumen del mismo y multiplicando la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa y el volumen del mismo. Cuando no se encierra la composición acuosa en un recipiente o cuando una composición acuosa se encierra en un recipiente y no existe gas (por ejemplo, una jeringuilla precargada), la relación (número de moléculas de oxígeno/número de moléculas de pemetrexed) del número de moléculas de oxígeno con
60 respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección se calcula basándose en la concentración del oxígeno disuelto en la composición acuosa.

En la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección en la presente invención, se incluyó cualquiera de la medición y el cálculo de la relación del mismo durante la producción de la preparación de inyección, la medición y el cálculo de la relación del mismo
65 inmediatamente de la producción de la preparación de inyección, o la medición y el cálculo de la relación del mismo

después de preservar la preparación de inyección durante un determinado periodo de tiempo.

En la presente memoria descriptiva, el número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección y el número de moléculas de oxígeno en la preparación de inyección se calcularon respectivamente de acuerdo con los siguientes métodos.

Ecuación 1. Número (mol) de moléculas de pemetrexed = concentración (mol/l) de pemetrexed en la composición acuosa x volumen (l) de composición acuosa

Ecuación 2. Número (mol) de moléculas de oxígeno en la preparación de inyección = número (mol) de moléculas de oxígeno en gas en el interior del recipiente + número (mol) de moléculas de oxígeno en la composición acuosa

Ecuación 3. Número (mol) de moléculas de oxígeno en el interior del recipiente = concentración (% de volumen) de oxígeno en gas en el interior del recipiente ÷ 100 x volumen (l) de gas en el interior del recipiente ÷ (0,082 x (273,15 + temperatura (°C)))

Ecuación 4. Número (mol) de moléculas de oxígeno en la composición acuosa = concentración (mg/l) de oxígeno disuelto en la composición acuosa ÷ 32 ÷ 1000 x volumen (l) de composición acuosa

Cuando el método de medición es un método en el que se prepara una preparación de inyección suprimiendo a la vez las cantidades de nitrógeno y oxígeno, que se han inyectado Con el fin de tener una concentración de oxígeno diana en la caja de guantes, de forma que tenga una concentración de oxígeno diana en la caja de guantes, la temperatura en la Ecuación 3 se refiere a la temperatura cuando la composición acuosa se cierra herméticamente, En un caso donde se lee un valor de pantalla de un monitor de oxígeno incorporado a un sensor en una caja de guantes. Por el contrario, en un caso donde el método de medición es un método en el que la concentración de oxígeno en el gas se mide metiendo una parte de la aguja del muestreador de un dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en una preparación de inyección y succionando el gas en la preparación de inyección, la temperatura en la Ecuación 3 se refiere a la temperatura durante la medición.

El método para preparar una preparación de inyección de la presente invención no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier método bien conocido. Por ejemplo, es posible preparar una preparación de inyección de acuerdo con el método divulgado en el documento JP2003-521518A.

El método para producir una preparación de inyección de la presente invención incluye: producir una composición acuosa que contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, y (iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y rellenar el recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir el gas en un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa.

Con respecto a la composición acuosa y el recipiente, es posible aplicar la descripción en la sección anteriormente descrita de la composición anterior tal como es.

Es preferible nitrógeno como gas inerte.

El método para sustituir gas en el interior de un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa no está particularmente limitado. Por ejemplo, es posible utilizar una caja de guantes, una máquina taponadora o una máquina taponadora a vacío que tiene una función de taponar en una corriente de gas inerte, o una cámara que tiene la función la función de taponar en un estado de cierre hermético.

Los ejemplos específicos del método para sustituir gas en un recipiente con gas inerte incluyen sustituir el gas en el interior de un recipiente con gas inerte introduciendo un tapón estrechamente en un vial en una caja de guantes utilizando un tapón de caucho después del vial, que se rellena con una composición acuosa, y el tapón de caucho se coloca en la caja de guantes y el gas inerte se sopla con el fin de tener una concentración de oxígeno diana en la caja de guantes. Como alternativa, es posible sustituir el gas en el interior de un recipiente con gas inerte repitiendo la evacuación y el soplado del gas inerte tras el bloqueo del vial relleno con una composición acuosa procedente del aire exterior cubriendo el vial con un componente de cámara. Como alternativa, Es posible sustituir el gas en el interior de un recipiente con gas inerte taponando estrechamente un vial, que se rellena con una composición acuosa y se autotapona, en una cámara que tiene la función de taponar en un estado de cierre hermético tras instalar el vial en la cámara y soplar gas inerte en la cámara con el fin de tener una concentración de oxígeno diana.

<Segunda composición acuosa>

Una segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención contiene (i) pemetrexed o una sal del

mismo, (ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, (iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es del 0,00050 % en masa al 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa, y (iv) un disolvente acuoso mayor de o igual a 50 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa.

Además, la segunda composición acuosa puede contener otros componentes según sea necesario.

Con respecto a pemetrexed o una sal del mismo, un disolvente acuoso, otros componentes farmacéuticamente aceptables, un recipiente, un envase del recipiente, y similares, es posible aplicar la descripción en la sección anteriormente descrita de la composición anterior tal como es.

En la segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención, es posible suprimir la coloración de la segunda composición acuosa combinando una cantidad específica del agente antioxidante B con el agente antioxidante A y haciendo que la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente que encierra la segunda composición acuosa sea menor que o igual a 1,5 % volúmenes.

(Agente antioxidante A)

La segunda composición acuosa de la presente invención contiene al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

Con respecto al ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y los tipos de sales de los mismos, es posible aplicar la descripción en la sección anteriormente descrita de la composición anterior tal como es.

Además, el agente antioxidante A puede utilizarse combinado con otros agentes antioxidantes.

Como los otros agentes antioxidantes, es posible aplicar la descripción en la sección anteriormente descrita de la composición anterior tal como es.

El contenido del agente antioxidante A contenido en la composición acuosa de acuerdo con la presente invención es un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

En ambos casos, cuando el contenido del agente antioxidante A se prepara para ser más pequeño que 0,001 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa en términos de ácido ascórbico o cuando el contenido del agente antioxidante A se prepara para ser más grande que 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo se deteriora, que no es preferible.

Además, para mejorar además la preservación de la estabilidad, el contenido del agente antioxidante A contenido en la segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención es más preferentemente de 0,005 % en masa a 0,5 % en masa y aún más preferentemente de 0,005 % en masa a 0,1 % en masa, con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

En el presente caso, como se describe en la sección anteriormente descrita de la composición acuosa, la expresión "en términos de ácido ascórbico" significa que el contenido del agente antioxidante específico se calcula empleando la masa del ácido ascórbico por sí misma con respecto al ácido ascórbico empleando la masa de una estructura parcial derivada del ácido ascórbico contenido en un derivado o una sal con respecto a un derivado de ácido ascórbico, una sal de ácido ascórbico, y una sal del derivado de ácido ascórbico.

(Agente antioxidante B)

La segunda composición acuosa en la presente invención contiene al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es un 0,00050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

La segunda composición acuosa de la presente invención puede contener al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y tiene una acción de reducir las especies de oxígeno activo que llegan a ser una causa

de la descomposición oxidativa de pemetrexed o una sal del mismo. Por lo tanto, Es preferible que la segunda composición acuosa de la presente invención contenga un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo.

5 Los ejemplos del compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo incluyen tioglicerol, cisteína o una sal de la misma, y ácido tioglicólico o una sal del mismo, ácido tiomálico o una sal del mismo, glutatión, un polipéptido que contiene restos de cisteína, metil mercaptano, aminoetil tiol, N-acetil-L-cisteína, 2-mercapto-etanol, y ditioeritritol.

10 Como las sales de cisteína, ácido tioglicólico, y ácido tiomálico, se pueden usar cualesquiera sales farmacéuticas. Los ejemplos de las mismas incluyen una sal de metal alcalino y cisteína, ácido tioglicólico, y ácido tiomálico, una sal de metal alcalinotérreo y cisteína, ácido tioglicólico, y ácido tiomálico, una sal de un metal de transición y cisteína, ácido tioglicólico, y ácido tiomálico, y una sal de amonio básico y cisteína, ácido tioglicólico, y ácido tiomálico.

15 Los ejemplos específicos de las mismas incluyen una sal de un metal alcalino con sodio, potasio, o similares; una sal de un metal alcalinotérreo con calcio, magnesio, o similares; una sal de un metal de transición con cinc, hierro, cobalto, cobre, o similares; una sal de amonio básica con amonio, trietanolamina, L-histidina, L-arginina, L-lisina, o similares, clorhidrato, formiato, acetato, maleato, fumarato y tartrato.

20 Entre estos, los ejemplos de la sal de cisteína incluyen clorhidrato de cisteína, los ejemplos de la sal de ácido tioglicólico incluyen tioglicolato de sodio, y tioglicolato de potasio, y los ejemplos de la sal de ácido tiomálico incluyen tiomalato de sodio y tiomalato de potasio.

25 Como el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, se incluye preferentemente cisteína o una sal de la misma y se incluye más preferentemente cisteína o una sal de la misma y tioglicerol desde el punto de vista de la supresión de la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo.

30 Los ejemplos del compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo incluyen DL-metionina, L-metionina, ácido mercaptúrico, biotina, sulfuro de dialilo, ácido tiodisuccínico, ácido 2-[(carboximetil)tio]butandioico, ácido tiodipropiónico, probucol, éster del ácido dilauril tiodipropiónico, éster del ácido 3-fenotiazinil carbámico, 4,4'-tiobis(6-terc-butil-m-cresol), disulfuro de dimetilo, cistina, y ácido DL-lipoico.

35 Entre estos, como el compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, son preferibles DL-metionina, L-metionina, y biotina.

Cualquier agente antioxidante B se puede usar solo, o dos o más tipos de los mismos pueden usarse en combinación.

40 El contenido del agente antioxidante B contenido en la segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención es de un 0,00050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa.

45 Es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo haciendo que el contenido del agente antioxidante B sea mayor que o igual a 0,00050 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa. Además, es preferible hacer que el contenido del agente antioxidante B sea menor que o igual a 0,15 % en masa en términos de facilidad de aplicación del agente antioxidante B a un cuerpo humano.

50 Además, a fin de mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo, el contenido del agente antioxidante B contenido en la segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención es más preferentemente el 0,0050 % en masa al 0,15 % en masa, aún más preferentemente el 0,010 % en masa al 0,15 % en masa, y de forma aún más preferible 0,020 % en masa a 0,13 % en masa, con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa.

55 La relación del contenido del agente antioxidante B al contenido del agente antioxidante A (agente antioxidante A: agente antioxidante B) es preferentemente 1:0,05 a 1:13 sobre una base de masa. Por consiguiente, es posible presentar al menos un efecto de un efecto de supresión de la coloración de la composición acuosa y un efecto de supresión de la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo.

60 Además, la relación del contenido del agente antioxidante B al contenido del agente antioxidante A (agente antioxidante A: agente antioxidante B) es más preferentemente 1:0.2 a 1:5 y aún más preferentemente 1:0.2 a 1:6 sobre una base de masa.

65 la relación de contenido (pemetrexed o una sal del mismo: (cantidad total de agente antioxidante A y agente antioxidante B)) de la cantidad total de agente antioxidante A y agente antioxidante B a pemetrexed o una sal del mismo en la segunda composición acuosa es preferentemente 2,2:1 a 2500:1, Más preferentemente 10:1 a 250:1 y aún más preferentemente 20:1 a 250:1, desde el punto de vista de preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo.

El pH de la segunda composición acuosa es preferentemente mayor que 5,5 y menor que o igual a 9,5. Haciendo que el pH de la segunda composición acuosa esté comprendido en este intervalo, es posible disolver de forma homogénea pemetrexed o una sal del mismo, lo cual es preferible.

5 Además, El pH de la segunda composición acuosa es más preferentemente de 6,0 a 9,0, aún más preferentemente de 6,5 a 8,0 y aún más preferentemente de 7,0 a 8,0, desde el punto de vista de evitar la coloración de una preparación de inyección y de la supresión de la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo.

10 En la segunda composición acuosa, es lo más preferible que el pH sea de 7,0 a 8,0, el contenido del agente antioxidante A es de 0,005 % en masa a 0,1 % en masa, el contenido del agente antioxidante B es de 0,05 % en masa a 0,13 % en masa, el agente antioxidante A es ácido ascórbico y el agente antioxidante B es clorhidrato de cisteína y tioglicerol.

15 Es preferible que la segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención contenga además un modificador del pH.

20 El modificador del pH no está particularmente limitado siempre que el modificador del pH sea farmacéuticamente aceptable y pueda mantener que el pH de la segunda composición acuosa sea mayor que 5,5 y menor que o igual a 9,5. Los ejemplos específicos del modificador del pH incluyen los componentes descritos en la sección anteriormente descrita de la composición acuosa.

Entre estos, es preferible que el modificador del pH contenido en la segunda composición acuosa sea al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, trietanolamina, trometamol (tris hidroximetil aminometano), y edetato disódico.

25 El fosfato o el citrato puede ser una sal farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la misma incluyen una sal de un metal alcalino y ácido fosfórico o ácido cítrico, una sal de un metal alcalinotérreo y ácido fosfórico o ácido cítrico, una sal de un metal de transición y ácido fosfórico o ácido cítrico, y una sal de amonio básica y ácido fosfórico o ácido cítrico.

30 Los ejemplos específicos de las mismas incluyen una sal de un metal alcalino con sodio, potasio, o similares; una sal de un metal alcalinotérreo con calcio, magnesio, o similares; una sal de un metal de transición con cinc, hierro, cobalto, cobre, o similares; y una sal de amonio básica con amonio, trietanolamina, L-histidina, L-arginina, L-lisina, o similares.

35 Entre estos, como el fosfato o el citrato, es preferible hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, citrato trisódico, citrato disódico, dihidrógeno citrato de sodio, o similares, y es más preferible citrato trisódico o citrato disódico.

40 Es más preferible que al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en citrato o una sal del mismo se incluya como el modificador del pH contenido en la segunda composición acuosa de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, es posible preparar una preparación de inyección que pueda suprimir la generación de impurezas insolubles que se puedan generar durante la preservación.

45 Se puede usar solo cualquier modificador del pH, o dos o más tipos de los mismos pueden usarse en combinación.

El contenido del modificador del pH en la segunda composición acuosa no está particularmente limitado, y puede ajustarse de forma adecuada de acuerdo con el tipo del modificador del pH o similar.

50 En la segunda preparación de inyección de la presente invención, la concentración de oxígeno disuelto en la segunda composición acuosa es preferentemente menor que o igual a 9 ppm.

55 Haciendo que la concentración de oxígeno disuelto en la segunda composición acuosa contenga una cantidad específica de un agente antioxidante A y una cantidad específica de un agente antioxidante B sea menor de o igual a 9 ppm, Es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed o una sal del mismo contenida en la segunda composición acuosa, lo cual es preferible.

60 La concentración de oxígeno disuelto en la segunda composición acuosa es más preferentemente menor que o igual a 7 ppm, aún más preferentemente menor que o igual a 3 ppm, aún más preferentemente menor que o igual a 0,5 ppm en, y aún más preferentemente menor que o igual a 0,1 ppm.

La segunda preparación de inyección incluye un recipiente que encierra una segunda composición acuosa. el aire en el recipiente está preferentemente sustituido con gas inerte y sustituido más preferentemente con nitrógeno gas.

65 Por consiguiente, resulta fácil ajustar la concentración de oxígeno en el recipiente cerrado herméticamente que encierra la segunda composición acuosa.

5 En la segunda preparación de inyección de la presente invención, la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente es menor que o igual a 1,5 % volúmenes. Haciendo que la concentración de oxígeno de la preparación de inyección que contiene la segunda composición acuosa contenga una cantidad específica de un agente antioxidante A y una cantidad específica de un agente antioxidante B sea menor de o igual a 1,5 % volúmenes, Es posible mejorar significativamente la supresión de la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo contenida en la segunda composición acuosa y suprimir la coloración de la segunda composición acuosa.

10 Incluso si la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente está comprendida en el intervalo de la concentración de oxígeno menor que o igual a 1,5 % volúmenes, el efecto que puede presentarse por la segunda preparación de inyección de la presente invención no se deteriora.

La concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente es preferentemente menor que o igual a 1,0 % volúmenes y más preferentemente menor que o igual a 0,6 % volúmenes.

15 En la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente incluido en la segunda preparación de inyección de la presente invención, se incluye cualquier medición de la concentración de oxígeno en el gas encerrado en el recipiente durante la producción de la preparación de inyección, cualquier medición de la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente inmediatamente después de la producción de la preparación de inyección, o la medición de la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente tras preservar la preparación de inyección durante un determinado periodo de tiempo.

20 En la segunda preparación de inyección de la presente invención, la relación (número de moléculas de oxígeno/número de moléculas de pemetrexed) del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor que o igual a 0,0120, más preferentemente menor que o igual a 0,0080, y aún más preferentemente menor que o igual a 0,0048, desde el punto de vista de suprimir significativamente la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la preparación de inyección durante la preservación.

30 La relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección en la segunda preparación de inyección de la presente invención puede medirse y calcularse a través del método anteriormente descrito.

35 En la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección, En la segunda preparación de inyección de la presente invención, se incluyó cualquiera de la medición y el cálculo de la relación del mismo durante la producción de la preparación de inyección, la medición y el cálculo de la relación del mismo inmediatamente de la producción de la preparación de inyección, o la medición y el cálculo de la relación del mismo después de preservar la preparación de inyección durante un determinado periodo de tiempo.

40 El método para preparar una segunda preparación de inyección de la presente invención no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier método bien conocido. Por ejemplo, es posible preparar una preparación de inyección de acuerdo con el método divulgado en el documento JP2003-521518A.

45 El método para producir una segunda preparación de inyección de la presente invención incluye: producir una segunda composición acuosa que contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, (iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo, y el contenido del cual es del 0,0005 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa, y (iv) un disolvente acuoso mayor de o igual a 50 % en masa con respecto a la masa total de la segunda composición acuosa; y rellenar el recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir el gas en un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la segunda composición acuosa.

50 Con respecto a la segunda composición acuosa y el recipiente, es posible aplicar la descripción en la sección anteriormente descrita de la segunda composición acuosa de la anterior tal como es.

55 Es preferible nitrógeno como gas inerte.

60 El método para sustituir gas en el interior de un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa no está particularmente limitado. Por ejemplo, es posible utilizar una caja de guantes, una máquina taponadora o una máquina taponadora a vacío que tiene una función de taponar en una corriente de gas inerte, o una cámara que tiene la función la función de taponar en un estado de cierre hermético.

65 Los ejemplos específicos del método para sustituir gas en un recipiente con gas inerte incluyen sustituir el gas en el

interior de un recipiente con gas inerte introduciendo un tapón estrechamente en un vial en una caja de guantes utilizando un tapón de caucho después del vial, que se rellena con una composición acuosa, y el tapón de caucho se coloca en la caja de guantes y el gas inerte se sopla con el fin de tener una concentración de oxígeno diana en la caja de guantes. Como alternativa, es posible sustituir el gas en el interior de un recipiente con gas inerte repitiendo la evacuación y el soplado del gas inerte tras el bloqueo del vial relleno con una composición acuosa procedente del aire exterior cubriendo el vial con un componente de cámara. Como alternativa, Es posible sustituir el gas en el interior de un recipiente con gas inerte taponando estrechamente un vial, que se rellena con una composición acuosa y se autotapona, en una cámara que tiene la función de taponar en un estado de cierre hermético tras instalar el vial en la cámara y soplar gas inerte en la cámara con el fin de tener una concentración de oxígeno diana.

Ejemplos

A partir de ahora en el presente documento, se describirán con mayor detalle lo ejemplos de la presente invención.

<Ejemplo 1: Preparación de la preparación de inyección (C-1)>

21,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 230 mg de una solución acuosa de un 1 % de masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se habían preparado por adelantado, y pemetrexed disódico (575 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 50 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y trasparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 mol/l) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 23,0 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-1, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clipeo desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 2: Preparación de la preparación de inyección (C-2)>

18,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 230 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se había preparado por adelantado, 23,0 mg de ácido cítrico (fabricado por Merck, ácido cítrico monohidrato), 300 mg de hidróxido sódico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y pemetrexed disódico (575 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 50 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y trasparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió hidróxido sódico 1 N (1 mol/l) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 6,5. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 23,0 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-2, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clipeo desde arriba. Se confirmó que la

concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 3: Preparación de la preparación de inyección (C-3)>

5 Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-3, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 2 excepto que se cambió la cantidad de ácido cítrico descrita en el Ejemplo 2 a 230 mg y la cantidad de hidróxido sódico 1 N se cambió por 3,00 g. Se confirmó que la concentración del oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia incluso en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 4: Preparación de la preparación de inyección (C-4)>

15 4,10 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 45,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por BASF) que se había preparado por adelantado, 23,0 mg de hidrogenofosfato disódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., "exclusivo para producción" de hidrogenofosfato de sodio hidratado), y pemetrexed disódico (113 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 10 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

20 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 4,50 g.

30 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-4, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cliper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 5: Preparación de la preparación de inyección (C-5)>

45 9,00 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 100 mg de una solución del 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se había preparado por adelantado, 100 mg de una solución acuosa de un 1 % en masa de edetato disódico (fabricado por Dojindo Molecular Technologies, Inc., 2NA(EDTA-2Na)) que se habían preparado por adelantado, y pemetrexed disódico trihidratado (250 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 50 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

50 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 10,0 g.

55 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-5, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cliper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un

espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 6: Preparación de la preparación de inyección (C-6)>

5 4,00 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), se añadieron 5,0 mg de trietanolamina (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, 50,0 mg de una solución acuosa de un 1 % de masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se habían preparado por adelantado, y pemetrexed disódico (125 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 15 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

15 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 5,0 g.

20 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-6, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clipe desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

30

<Ejemplo 7: Preparación de la preparación de inyección (C-7)>

35 1,10 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 15,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ascorbato sódico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que se había preparado por adelantado, 15,0 mg de hidrogenofosfato disódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., "exclusivo para producción" de hidrogenofosfato de sodio hidratado), y pemetrexed disódico (37,5 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 5 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

40

45 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 1,50 g.

45

50 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-7, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,0089 % en masa de concentración de agente antioxidante específico en términos de ácido ascórbico (0,01 % en masa de concentración de ascorbato sódico)) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clipe desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

55

60 **<Ejemplo 8: Preparación de la preparación de inyección (C-8)>**

65 6,50 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 70,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por BASF) que se había preparado por adelantado, 7,0 mg de citrato trisódico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y pemetrexed disódico trihidratado (175 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 15 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y

transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

- 5 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 6,1. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 7,00 g.

- 10 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial FY-5) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-8, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko, Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cliper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 9: Preparación de la preparación de inyección (C-9)>

- 25 Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-9, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 8 excepto que el pH descrito en el Ejemplo 8 se cambió por 6,6.

- 30 Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 10: Preparación de la preparación de inyección (C-10)>

- 35 Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-10, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 8 excepto que el ácido clorhídrico 1 N descrito en el Ejemplo 8 se cambió por hidróxido sodico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el valor del pH descrito en el Ejemplo 8 se cambió por 7,5. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 11: Preparación de la preparación de inyección (C-11)>

- 45 Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-11, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 8 excepto que el ácido clorhídrico 1 N descrito en el Ejemplo 8 se cambió por hidróxido sodico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el valor del pH descrito en el Ejemplo 8 se cambió por 8,0. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 12: Preparación de la preparación de inyección (C-12)>

- 50 2,30 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 25,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por BASF) que se había preparado por adelantado, 25,0 mg de citrato trisódico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 5 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

- 60 Se añadió hidróxido sodico 0,1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 9,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 2,50 g.

- 65 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en

atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-12, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clipe desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 13: Preparación de la preparación de inyección (C-13)>

4,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 5,0 mg de una solución acuosa de un 1 % de masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se habían preparado por adelantado, y pemetrexed disódico (125 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 15 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 5,0 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-13, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,001 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clipe desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 14: Preparación de la preparación de inyección (C-14)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-14, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,0001 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 13 excepto que se cambió la cantidad de la solución acuosa del 1 % en masa de ácido cítrico descrita en el Ejemplo 13 a 0,5 mg y se confirmó que la concentración del oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia incluso en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 15: Preparación de la preparación de inyección (C-15)>

6,50 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 700 mg de una solución acuosa de un 1 % de masa de ácido ascórbico (fabricado por BASF) que se había preparado por adelantado, y pemetrexed disódico trihidratado (175 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 15 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió hidróxido sódico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 7,00 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial FY-5) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-15, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,10 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo

Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clíper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 16: Preparación de la preparación de inyección (C-16)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-16, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,30 % en masa de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 15 excepto que 700 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico descrita en el Ejemplo 15 se cambiaron a 21,0 mg de ácido ascórbico (fabricado por BASF). Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 17: Preparación de la preparación de inyección (C-17)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-17, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,0054 % en masa de concentración de un agente antioxidante específico en términos de ácido ascórbico (0,01 % en masa de concentración de ascorbilfosfato trisódico)) de forma similar al Ejemplo 13 excepto que 5,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico descrita en el Ejemplo 13 se cambiaron a 50,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ascorbilfosfato trisódico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo 18: Preparación de la preparación de inyección (C-18)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (C-18, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 2 excepto que la concentración de oxígeno descrita en el Ejemplo 2 a cambio a 0,1 % v/v a 0,2 % v/v. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto llegó a ser de 0,08 ppm y la concentración de oxígeno de un espacio del recipiente llegó a ser del 0,1 % al 0,2 % incluso en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 1: Preparación de la preparación de inyección (R-1)>

4,00 g de agua (fabricado por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), y pemetrexed disódico (125 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 15 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 5,00 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-1, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clíper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 2: Preparación de la preparación de inyección (R-2)>

4,00 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 45,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 3-mercapto-1,2-propanodiol) que se había preparado por adelantado, 45,0 mg de hidrogenofosfato disódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., "exclusivo para producción" de hidrogenofosfato de sodio hidratado), y pemetrexed disódico (113 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 15 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se

completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 4,50 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (menor que o igual a 0,1 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 1 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-2, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de tioglicerol) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cliper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 3: Preparación de la preparación de inyección (R-3)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-3, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 1,00 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 4 excepto que 45,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricada por BASF) descrita en el Ejemplo 4 se cambiaron a 45,0 mg de ácido ascórbico (fabricado por BASF), y el pH descrito en el Ejemplo 4 se cambió de 7,0 a 7,2. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 4: Preparación de la preparación de inyección (R-4)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-4, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo 2 excepto que la concentración de oxígeno descrita en el Ejemplo 2 se cambió por 0,5 % v/v a 0,7 % v/v. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 5: Preparación de la preparación de inyección (R-5)>

30,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 1,05 g de manitol (Towa-Kasei Co., Ltd., Mannite P), y pemetrexed disódico (875 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 110 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 35,0 g.

La solución preparada se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 μm (fabricado de PTFE). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-5, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 21,0 % en masa de concentración de oxígeno gas) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cliper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 0,01 ppm y la concentración de oxígeno (menor de 0,1 % v/v) de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 6: Preparación de la preparación de inyección (R-6)>

28,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 1,05 g de manitol (Towa-Kasei Co., Ltd., Mannite P), 350 mg de una solución acuosa de un 1 % de masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se habían preparado por adelantado, y pemetrexed disódico (875 mg como pemetrexed) se pesaron en un vial de 110 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se

completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 7,0. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 35,0 g.

La solución preparada se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0.2 µm (fabricado de PTFE). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-6, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico, 21,0 % en masa de concentración de oxígeno gaseoso) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cíper desde arriba. Se confirmó que la concentración de oxígeno disuelto era de 8,11 ppm y 21,0 % concentración de oxígeno de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 7: Preparación de la preparación de inyección (R-7)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-7, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,10 % en masa de concentración de ácido ascórbico de forma similar al Ejemplo comparativo 6 excepto que la cantidad de manitol descrita en el Ejemplo comparativo 6 se cambió por 980 mg, la cantidad de la solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico se cambió por 3,50 g y se cambió el ácido clorhídrico 1 N a hidróxido sódico 1 N (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se confirmó que 8,11 ppm de la concentración de oxígeno disuelto y 21,0 % concentración de oxígeno de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

<Ejemplo comparativo 8: Preparación de la preparación de inyección (R-8)>

Se obtuvo una preparación de inyección diana (R-8, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 1,00 % en masa de concentración de ácido ascórbico) de forma similar al Ejemplo comparativo 6 excepto que la cantidad de manitol descrita en el Ejemplo comparativo 6 se cambió por 105 mg, y la solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico se cambió por 350 mg de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan). Se confirmó que 8,11 ppm de la concentración de oxígeno disuelto y 21,0 % concentración de oxígeno de un espacio del recipiente no cambia en una muestra durante la preservación.

Se midió la concentración de oxígeno del gas en el recipiente de cada preparación de inyección utilizando el siguiente instrumento de medición. En la Tabla 2 se muestra el valor de la medición. "-" en una composición en la Tabla 2 representa sin formulación.

Instrumento de medición: monitor de oxígeno OXY-1 (fabricado por Jikco Ltd.)

Método de medición: tipo de celda galvánica tipo diafragma

Como método de medición específico, se midió la concentración de oxígeno en gas leyendo un valor de la pantalla de un monitor de oxígeno en el mismo espacio cuando se produce una preparación de inyección.

Como un dispositivo para medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa contenida en cada preparación de inyección, Se usó InLab (marca comercial registrada) ScienceProISM (fabricado por Mettler-Toledo International Inc.). Se midió la concentración del oxígeno disuelto poniendo un electrodo del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en contacto con la composición acuosa contenida en la preparación de inyección. En la Tabla 2 se muestra el valor de la medición.

50 (Evaluación)

Entre las preparaciones de inyección obtenidas, con respecto a (C-1) a (C-18) y (R-1) a (R-3), cada preparación de inyección que se colocó en Lamizip (fabricado de PET/AL) con Ageless (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Z-100 PKC) y se sometió a termosellado en atmósfera de nitrógeno (menos de 0,1 % v/v de concentración de oxígeno en gas) se preservó en un tanque termostatzado a 70°C durante 1 semana para llevar a cabo el ensayo del estrés.

Además, con respecto a (R-4), cada preparación de inyección que se colocó en Lamizip (fabricado de PET/AL) con Ageless (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Z-100 PKC) y se sometió a termosellado en atmósfera de nitrógeno (menos de 0,5 % v/v de la concentración de oxígeno en gas) se preservó en un tanque termostatzado a 70°C durante 1 semana para llevar a cabo el ensayo del estrés.

Además, con respecto a (R-5) a (R-8), cada preparación de inyección se preservó en un tanque termostatzado a 70°C durante 1 semana para llevar a cabo directamente el ensayo del estrés. Después, Se llevó a cabo la evaluación mediante el método descrito a continuación.

(1) Preservación de la estabilidad

Se obtuvo una muestra líquida tras la preservación después de pesar aproximadamente 10 mg de una preparación de inyección tras la preservación en un matraz aforado de 1 ml, y diluyendo la preparación de inyección con agua Milli-Q. Con respecto a una preparación de inyección antes de la preservación, se obtuvo también una muestra antes de la preservación preparando la preparación de inyección antes de la preservación mediante el mismo método.

Se llevó a cabo la determinación cuantitativa de los productos de la descomposición de pemetrexed utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento. En el cromatógrafo detectado en las siguientes condiciones de medición, se llevó a cabo la determinación cuantitativa de los productos de descomposición determinando cuantitativamente la cantidad del máximo producto de descomposición en los productos de la descomposición en los tiempos de espera de 3 minutos a 25 minutos. Además, con respecto a (C-1), (C-13), (C-14), (C-16), (R-1), y (R-3), se determinaron cuantitativamente la cantidad del producto de descomposición A en un tiempo de espera de 15 minutos y la cantidad del producto de descomposición B en un tiempo de espera de 20 minutos.

[Condición de medición mediante HPLC]

Detector: detector UV (longitud de onda de detección: 230 nm)
 Columna: CapcellPak C-18, UG120, 4,6 x 150 mm, fabricado por Shiseido Japan Co., Ltd.
 Temperatura de la columna: 25°C
 Disolvente de desarrollo: A: 0,1 % vol de solución acuosa de ácido fosfórico
 B: Acetonitrilo

[Tabla 1]

Composición del disolvente de desarrollo:	
Tiempo (minutos)	Composición B (%)
0,01	10
25,00	16,25
25,01	70
35,00	70
35,01	10
45	final:

Velocidad del flujo: 1,5 ml/min
 Temperatura del enfriador de la muestra: 4°C
 Cantidad de inyección: 5 µl

Se evaluó la preservación de la estabilidad como una proporción (%) de la cantidad del máximo producto de descomposición en un líquido de muestra tras la preservación con respecto a la cantidad de pemetrexed en un líquido de muestra antes de la preservación multiplicando la relación de área por 100.

En las Tablas 3 y 4 se muestran los resultados de la evaluación junto con los valores de la medición.

(2) Coloración de la Preparación de inyección

La coloración de una preparación de inyección tras el ensayo del estrés se evaluó cuantitativamente utilizando un espectrofotómetro visible en el UV (fabricado por JASCO Corporation, V-630). Específicamente, se obtuvo la absorbancia a una longitud de onda de 420 nm preparando un líquido de muestra que se obtuvo diluyendo la preparación de inyección tras el ensayo del estrés con agua Milli-Q por 10 veces.

Se llevó a cabo la evaluación de la coloración basándose en la absorbancia de acuerdo con los criterios siguientes. En la tabla 3 se muestran los resultados.

- A: menor de 0,010
- B: mayor de o igual a 0,010 y menor de 0,020
- C: mayor de o igual a 0,020

5

[Tabla 2]
Prescripción para preparación soluble en agua

		Composición						Especificación		
(i) Medicina bruta	(ii) Agente antioxidante	Otro aditivo 1		Otro aditivo 2		(iii) Agua de inyección	PH	Concentración de oxígeno gaseoso (% v/v)	Concentración de oxígeno disuelto (ppm)	Número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed
		Tipo de aditivo	Cantidad (% en masa)	Tipo de aditivo	Cantidad (% en masa)					
Ejemplo 1	Ácido ascórbico	-	0,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,01	7,0	<0,1	0,01	<0,00080	
Ejemplo 2	Ácido ascórbico	Ácido cítrico	0,10	hidróxido sódico 1 N	1,47	6,5	<0,1	0,01	<0,00080	
Ejemplo 3	Ácido ascórbico	Ácido cítrico	1,00	hidróxido sódico 1 N	13,74	6,5	<0,1	0,01	<0,00080	
Ejemplo 4	Ácido ascórbico	hidrogenofosfato de disodio	1,00	Ácido clorhídrico 1 N	1,00	7,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 5	Ácido ascórbico	edetato disódico	0,01	Ácido clorhídrico 1 N	0,08	7,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 6	Ácido ascórbico	Trietanolamina	0,10	Ácido clorhídrico 1 N	0,64	7,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 7	Ascorbato sódico	hidrogenofosfato de disodio	1,00	Ácido clorhídrico 1 N	1,00	7,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 8	Ácido ascórbico	Citrato trisódico	1,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,05	6,1	<0,1	0,01	<0,00025	
Ejemplo 9	Ácido ascórbico	Citrato trisódico	1,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,01	6,6	<0,1	0,01	<0,00025	
Ejemplo 10	Ácido ascórbico	Citrato trisódico	1,00	hidróxido sódico 0,1 N	0,05	7,5	<0,1	0,01	<0,00025	
Ejemplo 11	Ácido ascórbico	Citrato trisódico	1,00	hidróxido sódico 0,1 N	0,08	8,0	<0,1	0,01	<0,00025	
Ejemplo 12	Ácido ascórbico	Citrato trisódico	1,00	hidróxido sódico 0,1 N	0,11	9,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 13	Ácido ascórbico	-	0,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,06	7,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 14	Ácido ascórbico	-	0,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,05	7,0	<0,1	0,01	<0,00023	
Ejemplo 15	Ácido ascórbico	-	0,00	hidróxido sódico 1 N	0,71	7,0	<0,1	0,01	<0,00025	
Ejemplo 16	Ácido ascórbico	-	0,00	hidróxido sódico 1 N	1,64	7,2	<0,1	0,01	<0,00025	

Ejemplo 17	2,50	ascorbilfosfato trisódico	0,01	-	0,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,08	97,4	7,0	<0,1	0,01	<0,0023
Ejemplo 18	2,50	Ácido ascórbico	0,01	Ácido cítrico	0,10	hidróxido sódico 1 N	1,47	95,9	6,5	0,1 a 0,2	0,08	0,0016 a 0,0024
Ejemplo comparativo 1	2,50	-	0,00	-	0,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,04	97,5	7,0	<0,1	0,01	<0,0023
Ejemplo comparativo 2	2,50	Tioglicerol	0,01	hidrogenofosfato de disodio	1,00	Ácido clorhídrico 1 N	1,00	95,5	7,0	<0,1	0,01	<0,0023
Ejemplo comparativo 3	2,50	Ácido ascórbico	1,00	hidrogenofosfato de disodio	1,00	hidróxido sódico 1 N	5,00	90,5	7,2	<0,1	0,01	<0,0023
Ejemplo comparativo 4	2,50	Ácido ascórbico	0,01	Ácido cítrico	0,10	hidróxido sódico 1 N	1,47	95,9	6,5	0,5 a 0,7	0,01	0,0040 a 0,0048
Ejemplo comparativo 5	2,50	-	0,00	Manitol	3,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,50	94,0	7,0	21,0	8,11	0,168
Ejemplo comparativo 6	2,50	Ácido ascórbico	0,01	Manitol	3,00	Ácido clorhídrico 1 N	0,13	94,4	7,0	21,0	8,11	0,168
Ejemplo comparativo 7	2,50	Ácido ascórbico	0,10	Manitol	2,80	hidróxido sódico 1 N	0,71	93,9	7,0	21,0	8,11	0,168
Ejemplo comparativo 8	2,50	Ácido ascórbico	1,00	Manitol	1,00	hidróxido sódico 1 N	5,89	89,6	7,0	21,0	8,11	0,168

[Tabla 3]

	Resultado de la evaluación	
	Estabilidad del compuesto	Coloración
	Máximo producto de descomposición	
	Cantidad de producto de descomposición	Evaluación
Ejemplo 1	0,084 %	A
Ejemplo 2	0,093 %	A
Ejemplo 3	0,094 %	A
Ejemplo 4	0,094 %	A
Ejemplo 5	0,104 %	A
Ejemplo 6	0,099 %	A
Ejemplo 7	0,092 %	A
Ejemplo 8	0,098 %	A
Ejemplo 9	0,092 %	A
Ejemplo 10	0,101 %	A
Ejemplo 11	0,101 %	A
Ejemplo 12	0,135 %	A
Ejemplo 13	0,116 %	A
Ejemplo 14	0,148 %	A
Ejemplo 15	0,107 %	A
Ejemplo 16	0,151 %	A
Ejemplo 17	0,154 %	A
Ejemplo 18	0,159 %	A
Ejemplo comparativo 1	0,277 %	A
Ejemplo comparativo 2	0,252 %	A
Ejemplo comparativo 3	0,298 %	B
Ejemplo comparativo 4	0,232 %	C
Ejemplo comparativo 5	23,6 %	C
Ejemplo comparativo 6	23,7 %	C
Ejemplo comparativo 7	11,3 %	C
Ejemplo comparativo 8	1,50 %	C

Como resulta evidente a partir de los resultados de la Tabla 3, es posible mejorar la preservación de la estabilidad de pemetrexed contenida en una composición acuosa ajustando la concentración de oxígeno en gas en el interior de un recipiente para que sea menor que o igual a un 0,2 % en volúmenes y, conteniendo la composición acuosa que contiene al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico, y las sales del mismo, y el contenido del cual es un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico. Además, es posible suprimir la coloración de una preparación de inyección a la preservación en el tiempo.

5

10

En particular, cuando se compararon (R-5), (R-7), y (R-8), casos en los que la concentración de oxígeno en gas es tan alta como 21,0 % volúmenes, la cantidad de máximo producto de descomposición disminuye dependiendo de la cantidad de ácido ascórbico añadida. Por el contrario, en la adición de ácido ascórbico a un 0,01 % en masa (R-6), no se expresa el efecto de preservación de la estabilidad.

5 Por el contrario, se encontró que la preservación de la estabilidad mejoró significativamente en comparación con el Ejemplo comparativo (R-1) sin añadir ácido ascórbico incluso en un caso donde la cantidad de ácido ascórbico añadida era un 0,01 % en masa, 0,001 % en masa, y 0,0001 % en masa, siendo la comparación baja, cuando se comparan (C-1), (C-13), y (C-14) con (R-1) y (R-3) en la condición de concentración baja de oxígeno en gas, siendo menor que 0,1 %. Además, se encontró que en un caso donde la cantidad de ácido ascórbico añadida es tan alta como 1,0 % en masa, se disminuyó la preservación de la estabilidad en comparación con el Ejemplo comparativo (R-3) sin adición.

15 Como resulta evidente de la comparación de (C-1) con (R-2), no se ha encontrado que la adición de un agente a una baja concentración mejore significativamente la preservación de la estabilidad, en la adición independiente de tioglicerol del agente antioxidante divulgada en el documento JP2003-521518A (Documento de patente 1 anteriormente descritos).

[Tabla 4]

	Resultado de la evaluación	
	Estabilidad del compuesto	
	Producto de descomposición A	Producto de descomposición B
	Cantidad de producto de descomposición	Cantidad de producto de descomposición
Ejemplo 1	0,084 %	0,012 %
Ejemplo 13	0,116 %	0,010 %
Ejemplo 14	0,148 %	0,008 %
Ejemplo 16	0,085 %	0,151 %
Ejemplo comparativo 1	0,277 %	0,008 %
Ejemplo comparativo 3	0,059 %	0,278 %

20 Como resulta evidente a partir de los resultados de la Tabla 4, la cantidad de la producción del producto de descomposición A que es el máximo producto de descomposición en (R-1) disminuye de acuerdo con la cantidad de ácido ascórbico añadida. Por el contrario, se encontró que la cantidad de la producción del producto de descomposición B aumenta si aumenta la cantidad de ácido ascórbico añadida. Como resultado, resultó evidente que era posible mejorar la preservación de la estabilidad del pemetrexed contenido en la composición acuosa ajustando la concentración de oxígeno en gas en el interior de un recipiente para que sea menor que o igual a 0,2 % y conteniendo la composición acuosa que contiene un agente antioxidante del cual el contenido es un 0,0001 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico.

30 <Ejemplos 19 a 21>

Las composiciones acuosas de los Ejemplos 19 a 21 se obtuvieron de forma similar al Ejemplo 1 excepto que el contenido de cada componente se cambió por la cantidad descrita en la Tabla 5.

35 Cada botella de vial, en la que eluye la cantidad (ppm) de silicio eluido en agua en un caso donde el recipiente se llenó con agua y se llevó y se llevó a cabo el tratamiento término durante 60 minutos a 121 °C, indicó que se preparó la cantidad de elución descrita en la Tabla 5. Cada botella de vial se rellenó con 1 ml de cada una de las composiciones acuosas obtenidas (Ejemplos 19 a 21) para obtener cada preparación de inyección. Posteriormente, Cada una de las preparaciones de inyección se preservó a una temperatura de 70°C durante 1 semana para llevar a cabo el ensayo del estrés.

Tras llevar a cabo el ensayo del estrés, se evaluó la presencia y ausencia de impurezas insolubles en cada una de

las preparaciones de inyección mediante observación visual. un caso donde no hubo impurezas insolubles que se confirmó mediante observación visual se ajustó como A y un caso donde no hubo impurezas insolubles que se confirmó mediante observación visual se ajustó como B. En la Tabla 6 se muestran los resultados.

- 5 Además, tras llevar a cabo el ensayo del estrés, se midió el número de partículas por 1 ml de partículas finas insolubles (2 μm , 5 μm , 10 μm , y 25 μm) en cada una de las preparaciones de inyección. El número de partículas por 1 ml de las partículas insolubles se midió utilizando un instrumento de medición de partículas en líquido (Sistema 9703+ fabricado por Hach Company). Específicamente, se preparó un líquido de muestra, que se obtuvo diluyendo cada una de las preparaciones de inyección tras el ensayo del estrés con agua de inyección en 10 veces, y el
- 10 número de partículas en 5 ml del líquido de muestra se midió y se sustituyó con el número de partículas por 1 ml.

Con respecto a la presencia y ausencia de impurezas insolubles y del número de partículas por 1 ml de partículas finas insolubles en cada una de las preparaciones de inyección, En la Tabla 6 se muestran los resultados.

15

[Tabla 5]

	Recipiente			Composición									
	Tipo	Fabricante	Material	Cantidad (ppm) de silicio eluida	(i) Medicina bruta	(ii) Agente antioxidante		Otro aditivo (1)		Otro aditivo (2)		(iii) Agua de inyección	pH
					Cantidad (% en masa)	Tipo de aditivo	Cantidad (% en masa)	Tipo de aditivo	Cantidad (% en masa)	Tipo de aditivo	Cantidad (% en masa)		
Ejemplo 19	3010 Silicort	Fuji Glass Co., Ltd.	Vidrio	0,03	2,50	Ácido ascórbico	0,01	hidrogenofosfato de disodio	1,00	Ácido clorhídrico N	1,00	95,5	7,0
Ejemplo 20	Resina CZ	Dai-kyo Seiko, Ltd.	Resina	0,01	2,50	Ácido ascórbico	0,01	hidrogenofosfato de disodio	1,00	Ácido clorhídrico N	1,00	95,5	7,0
Ejemplo 21	3010	Fuji Glass Co., Ltd.	Vidrio	0,12	2,50	Ácido ascórbico	0,01	hidrogenofosfato de disodio	1,00	Ácido clorhídrico N	1,00	95,5	7,0

[Tabla 6]

	Resultado de la evaluación				
	Insoluble	Partículas finas insolubles			
	Impurezas	2 µm	5 µm	10 µm	25 µm
Ejemplo 19	A	48,8	4,6	0,2	0,0
Ejemplo 20	A	38,8	6,0	0,4	0,0
Ejemplo 21	A	66,0	14,8	2,4	0,0

Resultó evidente que, a partir de los resultados de la Tabla 6, era posible proporcionar una preparación de inyección que pueda mantener la preservación de la estabilidad de pemetrexed para que sea alta y pueda suprimir la producción de impurezas insolubles y partículas finas insolubles incluso después del ensayo del estrés, utilizando un recipiente en el que la cantidad de silicio eluida en agua en un caso donde el recipiente se rellena con agua y se llevó a cabo el tratamiento térmico durante 60 minutos a 121 °C fue menor que o igual a 1,0 ppm.

<Ejemplo 22: Preparación de la preparación de inyección (C-22)>

18,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 210 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) que se había preparado por adelantado, 21,0 mg de citrato trisódico (fabricado por Merck Millipore Corporation, citrato trisódico dihidratado), pemetrexed disódico (525 mg como pemetrexed), y 504 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína (fabricado por Kyowa Hakko Bio Co., Ltd.) que se habían preparado por adelantado se pesaron en un vial de 50 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 mol/l) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 6,5. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 21,0 g.

La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno en la solución (a una concentración de oxígeno disuelto de 0,01 ppm) agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (0,5 % v/v a 0,6 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Una segunda preparación de inyección diana (C-22, 2,50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico, 0,024 % en masa de concentración de clorhidrato de cisteína) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un cliper desde arriba.

<Ejemplos 23 a 38>

Se obtuvieron las composiciones acuosas (segundas composiciones acuosas) de los Ejemplos 23 a 38 de forma similar al Ejemplo 22 excepto que el contenido de cada componente se cambió por la cantidad descrita en la Tabla 8. Cada vial se rellena con 1 ml de cada una de las composiciones acuosas (Ejemplos 23 a 38) para obtener cada preparación de la preparación (segundas preparaciones de inyección: C-23 a C-38). en una composición en la Tabla 8 representa sin formulación.

<Ejemplo comparativo 9: Preparación de la preparación de inyección (R-9)>

18,0 g de agua de inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), 21,0 mg de citrato trisódico (fabricado por Merck Millipore Corporation, citrato trisódico dihidratado), pemetrexed disódico (525 mg como pemetrexed), y 210 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de ácido ascórbico (fabricado por DSM Nutrition Japan) se pesaron en un vial de 50 ml limpio en el que se colocó un agitador, y se agitaron y disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mezclada llegó a ser o no una solución homogénea y

transparente se llevó a cabo mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando no se reconoció el residuo de la disolución llevando a cabo a la vez la observación externa a simple vista.

- 5 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 mol/l) a la solución preparada poco a poco y se ajustó el valor del pH a 6,5. Se añadió a la anterior agua de inyección de tal manera que la cantidad total de la solución llegó a ser 21,0 g.

- 10 La solución preparada se colocó en una caja de guantes, y se llevó a cabo la sustitución del nitrógeno agitando la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se esterilizó y filtró utilizando un filtro de 0,2 µm (fabricado de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (0,5 % v/v a 0,6 % v/v de la concentración de oxígeno). Después, un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., botella de vial 3010 Silicort) se cargó con 2 ml de la solución esterilizada y filtrada. Se obtuvo una preparación de inyección (R-9, 2.50 % en masa de concentración de pemetrexed, 0,01 % en masa de concentración de ácido ascórbico) taponando estrechamente el vial con un tapón de caucho (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento de estratificado, colocando un precinto de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., precinto de aluminio B (intermedio) con el fin de cubrir el vial y la boca del tapón de caucho y sujetar el precinto de aluminio utilizando un clíper desde arriba.

<Ejemplos comparativos 10 a 13>

- 20 Se obtuvieron composiciones acuosas (segundas composiciones acuosas) de los Ejemplos comparativos 10 a 13 de forma similar al Ejemplo comparativo 9 excepto que el contenido de cada componente se cambió por la cantidad descrita en la Tabla 8. Cada vial se relleno con 1 ml de cada una de las composiciones acuosas (Ejemplos comparativos 10 a 13) para obtener cada preparación de la preparación (segundas preparaciones de inyección: C-10 a C-13).

- 25 Se midió la concentración de oxígeno del gas en un recipiente de cada una de las preparaciones de inyección obtenidas ((C-22) a (C-38) y (R-9) a (R-13)) utilizando el siguiente instrumento de medición. En la Tabla 8 se muestra el valor de la medición.

Instrumento de medición: monitor de oxígeno OXY-1 (fabricado por Jikco Ltd.)

- 30 Método de medición: tipo de celda galvánica tipo diafragma

Como método de medición específico, se midió la concentración de oxígeno en gas leyendo un valor de la pantalla de un monitor de oxígeno en el mismo espacio cuando se produce una preparación de inyección.

- 35 (Evaluación)

- 40 Entre las preparaciones de inyección obtenidas, con respecto a (C-22) a (C-38) y (R-9) a (R-13), cada preparación de inyección que se colocó en Lamizip (fabricado de PET/AL) con Ageless (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Z-100 PKC) y se sometió a termosellado en atmósfera de nitrógeno (la concentración de oxígeno en gas es una concentración de oxígeno que es igual a la del espacio del recipiente) se preservó en un tanque termostatzado a 70°C durante 1 semana para llevar a cabo el ensayo del estrés. Después, Se llevó a cabo la evaluación mediante el método descrito a continuación.

- 45 (1) Preservación de la estabilidad

- Se obtuvo una muestra líquida tras la preservación después de pesar aproximadamente 10 mg de una preparación de inyección tras la preservación en un matraz aforado de 1 ml, y diluyendo la preparación de inyección con agua Milli-Q. Con respecto a una preparación de inyección antes de la preservación, se obtuvo también una muestra antes de la preservación preparando la preparación de inyección antes de la preservación mediante el mismo método.

- 50 Se llevó a cabo la determinación cuantitativa de los productos de la descomposición de pemetrexed utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento. En el cromatógrafo detectado en las siguientes condiciones de medición, se llevó a cabo la determinación cuantitativa de la cantidad del máximo producto de descomposición en los productos de la descomposición en los tiempos de espera de 3 minutos a 25 minutos.

- 55 [Condición de medición mediante HPLC]

Detector: detector UV (longitud de onda de detección: 230 nm)

Columna: CapcellPak C-18, UG120, 4,6 x 150 mm, fabricado por Shiseido Japan Co., Ltd.

- 60 Temperatura de la columna: 25°C

Disolvente de desarrollo: A: 0,1 % vol de solución acuosa de ácido fosfórico

B: Acetonitrilo

[Tabla 7]

Composición del disolvente de desarrollo:	
Tiempo (minutos)	Composición B (%)
0,01	10
25,00	16,25
25,01	70
35,00	70
35,01	10
45	Final

Velocidad del flujo: 1,5 ml/min

Temperatura del enfriador de la muestra: 4°C

5 Cantidad de inyección: 5 µl

Se evaluó la preservación de la estabilidad como una proporción (%) de la cantidad del máximo producto de descomposición en un líquido de muestra tras la preservación con respecto a la cantidad de pemetrexed en un líquido de muestra antes de la preservación multiplicando la relación de área por 100.

10 Además, Se llevó a cabo la evaluación de la supresión de la descomposición basándose en la cantidad del máximo producto de descomposición de acuerdo con los criterios siguientes. En la tabla 8 se muestran los resultados.

AA: Menor de 0,04 %

15 A: Mayor de o igual a 0,04 % y menor de 0,07 %

B: Mayor de o igual a 0,07 % y menor de 0,18 %

C: Mayor de o igual a 0,18 %

En la Tabla 8 se muestran los resultados de la evaluación junto con los valores de la medición.

20 (2) Coloración de la Preparación de inyección

La coloración de una preparación de inyección tras el ensayo del estrés se evaluó cuantitativamente utilizando un espectrofotómetro visible en el UV (fabricado por JASCO Corporation, V-630). Específicamente, se obtuvo la absorbancia a una longitud de onda de 420 nm preparando un líquido de muestra que se obtuvo diluyendo la preparación de inyección tras el ensayo del estrés con agua Milli-Q por 10 veces.

25

Se llevó a cabo la evaluación de la coloración basándose en la absorbancia de acuerdo con los criterios siguientes. En la tabla 8 se muestran los resultados.

30 AA: Menor de 0,002

A: Mayor de o igual a 0,002 y menor de 0,010

B: Mayor de o igual a 0,010 y menor de 0,020

C: Mayor de o igual a 0,020

35 (3) Evaluación comprehensiva

Se llevó a cabo la evaluación comprehensiva de acuerdo con los siguientes criterios de evaluación.

40 AA: La evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración son AA, o uno cualquiera de la evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración es AA y el otro es A.

A: La evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración son A.

45 B: La evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración son B, o uno cualquiera de la evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración es A o AA y el otro es B.

C: Uno cualquiera de la evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración es B y el otro es C.

50 D: Ambos de la evaluación de la preservación de la estabilidad y la evaluación de la coloración son C.

[Tabla 8]

	Prescripción							Resultado (70°C durante 1 semana)			
	Pemetrexed (% en masa)	Ácido ascórbico (% en masa)	Clorhidrato de cisteína (% en masa)	Otro aditivo	Citrato trisódico (% en masa)	pH	Concentración de oxígeno gaseoso (% en volumen)	Número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed	Cantidad de máximo producto de descomposición (%)	Coloración	Evaluación comprensiva
Ejemplo 22	2,50	0,01	0,024	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,065 A	0,005 A	A
Ejemplo 23	2,50	0,03	0,02	-	0,10	7,0	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,063 A	0,005 A	A
Ejemplo 24	2,50	0,10	0,02	-	0,10	7,0	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,058 A	0,007 A	A
Ejemplo 25	2,50	0,10	0,02	-	0,10	6,0	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,078 B	0,009 A	B
Ejemplo 26	2,50	0,01	0,02	-	0,10	7,0	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,042 A	0,009 A	A
Ejemplo 27	2,50	0,01	0,02	-	0,10	7,9	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,027 AA	0,008 A	AA
Ejemplo 28	2,50	0,01	0,02	-	0,10	9,2	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,019 AA	0,011 B	B
Ejemplo 29	2,50	0,01	0,05	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,053 A	0,005 A	A
Ejemplo 30	2,50	0,01	0,10	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,053 A	0,002 A	A
Ejemplo 31	2,50	0,01	0,01	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,120 B	0,007 A	B
Ejemplo 32	2,50	0,01	0,005	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,135 B	0,009 A	B
Ejemplo 33-1	2,50	0,01	0,002	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,143 B	0,014 B	B
Ejemplo 33-2	2,50	0,01	0,0005	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,145 B	0,020 B	B
Ejemplo 34	2,50	0,01	0,00	Tioglicerol (0,036%)	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0040 a 0,0048	0,138 B	0,004 A	B
Ejemplo 35	2,50	0,01	0,02	-	0,10	6,5	0,7 a 0,8	0,0056 a 0,0064	0,104 B	0,009 A	B
Ejemplo 36	2,50	0,01	0,02	-	0,10	6,5	0,9 a 1,0	0,0072 a 0,0080	0,124 B	0,010 B	B
Ejemplo 37	2,50	0,01	0,02	-	0,10	6,5	1,1 a 1,2	0,0088 a 0,0096	0,148 B	0,010 B	B
Ejemplo 38	2,50	0,10	0,02	-	0,10	6,0	1,3 a 1,4	0,010 a 0,011	0,173 B	0,016 B	B
Ejemplo comparativo 9	2,50	0,01	0,00	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0056 a 0,0064	0,111 B	0,023 C	C

Ejemplo comparativo 10	2,50	0,00	0,00	0,00	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0056 a 0,0064	0,240 C	0,014 B	C
Ejemplo comparativo 11	2,50	0,00	0,02	0,02	-	0,10	6,5	0,5 a 0,6	0,0056 a 0,0064	0,194 C	0,010 B	C
Ejemplo comparativo 12	2,50	0,00	0,02	0,02	-	0,10	9,2	0,5 a 0,6	0,0056 a 0,0064	0,074 B	0,026 C	C
Ejemplo comparativo 13	2,50	0,01	0,02	0,02	-	0,10	6,5	2,0 a 2,2	0,016 a 0,018	0,434 C	0,027 C	D

Resultó evidente a partir de los resultados descritos en la Tabla 8 que la presente invención puede presentar el efecto de suprimir la descomposición de pemetrexed o una sal del mismo contenida en una composición acuosa y suprimir la coloración de una preparación de inyección en un caso donde una segunda composición acuosa contiene una cantidad específica de un agente antioxidante A y una cantidad específica de un agente antioxidante B, y la concentración de oxígeno en el gas en el interior de un recipiente que encierra la segunda composición acuosa es menor que o igual a 1,5 % volúmenes.

<Ejemplos 39 a 53>

10 Se obtuvieron las preparaciones de inyección C-39 a C-53 en los Ejemplos 39 a 53 de forma similar a la preparación de inyección C-22 en el Ejemplo 22 excepto que el tipo y el contenido de cada componente se cambiaron por el tipo y el contenido del mismo descritos en la Tabla 9. Con respecto a cada una de las preparaciones de inyección C-39 a C-53 obtenidas, se llevó a cabo cada evaluación de (1) la preservación de la estabilidad, (2) la coloración de una preparación de inyección, y (3) la evaluación comprehensiva, de forma similar a la preparación de inyección C-22 en el Ejemplo 22. En la tabla 9 se muestran los resultados.

[Tabla 9]

	Prescripción								Resultado (70°C durante 1 semana)			
	Pemetrexed (% en masa)	Ácido ascórbico (% en masa)	Clorhidrato de cisteína (% en masa)	Tioglicerol (% en masa)	Citrato trisódico (% en masa)	Manitol (% en masa)	pH	Concentración de oxígeno gaseoso (% en volumen)	Número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed	Cantidad de máximo producto de descomposición (%)	Coloración	Evaluación comprehensiva
Ejemplo 39	2,50	0,01	0,024	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,043 A	0,002 A	A
Ejemplo 40	2,50	0,05	0,024	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,035 AA	0,001 AA	AA
Ejemplo 41	2,50	0,10	0,024	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,036 AA	0,003 A	AA
Ejemplo 42	2,50	0,30	0,024	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,042 A	0,006 A	A
Ejemplo 43	2,50	1,00	0,024	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,046 A	0,008 A	A
Ejemplo 44	2,50	0,05	0,024	0,036	0,10	2,70	6,5	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,059 A	0,005 A	A
Ejemplo 45	2,50	0,10	0,024	0,036	0,10	2,70	6,5	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,062 A	0,005 A	A
Ejemplo 46	2,50	0,30	0,024	0,036	0,10	2,70	6,5	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,065 A	0,007 A	A
Ejemplo 47	2,50	0,01	0,024	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,043 A	0,002 A	A
Ejemplo 48	2,50	0,01	0,051	0,036	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,037 AA	0,002 A	AA
Ejemplo 49	2,50	0,01	0,051	0,076	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,045 A	0,001 AA	AA
Ejemplo 50	2,50	0,05	0,051	0,076	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,041 A	0,002 A	A
Ejemplo 51	2,50	0,10	0,051	0,076	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,041 A	0,002 A	A
Ejemplo 52	2,50	0,30	0,051	0,076	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,042 A	0,002 A	A
Ejemplo 53	2,50	1,00	0,051	0,076	0,10	2,70	7,8	1,0 a 1,1	0,0080 a 0,0088	0,041 A	0,002 A	A

<Ejemplo de referencia 1 a 3>

5 Cada preparación de inyección de los Ejemplos de referencia 1 a 3 se obtuvo de forma similar al Ejemplo 22 excepto que el contenido de cada componente se cambió por la cantidad descrita en la Tabla 10 y la concentración de oxígeno en gas en el interior de un recipiente de la preparación de inyección obtenida se cambió por la cantidad descrita en la Tabla 10.

10 Posteriormente, Cada una de las preparaciones de inyección se preservó a una temperatura de 70°C durante 1 semana para llevar a cabo el ensayo del estrés.

Tras llevar a cabo el ensayo del estrés, se evaluó la presencia y ausencia de impurezas insolubles en cada una de las preparaciones de inyección mediante observación visual.

15 un caso donde no hubo impurezas insolubles que se confirmó mediante observación visual se ajustó como "++" y un caso donde no hubo impurezas insolubles que se confirmó mediante observación visual pero que estaba en un nivel que no produce problemas se ajustó como "+". En la tabla 10 se muestran los resultados.

[Tabla 10]

	Prescripción							Resultado (70°C durante 1 semana)
	Pemetrexed (% en masa)	Ácido ascórbico (% en masa)	Clorhidrato de cisteína (% en masa)	Citrato trisódico (% en masa)	PH	Concentración de oxígeno gaseoso (% en volumen)	Número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed	
Ejemplo de referencia 1	2,50	0,01	0,20	0,10	7,0	0,5 a 0,6	0,0040 a 00048	++
Ejemplo de referencia 2	2,50	0,01	0,00	0,10	7,0	<0,1	<0,00080	++
Ejemplo de referencia 3	2,5	0,01	0	0	7,0	<0,1	<0,00080	+

Resultó evidente a partir de los resultados de la Tabla 10 que es posible preparar una preparación de inyección que pueda suprimir la generación de impurezas insolubles que se puedan generar durante la preservación, conteniendo ácido cítrico o una sal del mismo como un modificador del pH.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de inyección que comprende:

5 una composición acuosa que contiene el siguiente (i) a (iii); y
un recipiente que encierra la composición acuosa,
en el que la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente que encierra la composición acuosa es
menor o igual al 0,2 % volúmenes, o en el que la relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al
número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor o igual a 0,0025:

- 10 (i) pemetrexed o una sal del mismo;
(ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un
derivado de ácido ascórbico y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un
0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, en
15 donde el derivado de ácido ascórbico es monoestearato de ascorbilo, monopalmitato de ascorbilo,
monoisopalmitato de ascorbilo, monooleato de ascorbilo, diestearato de ascorbilo, dipalmitato de ascorbilo,
éster monofosfato de ácido ascórbico, éster difosfato de ácido ascórbico, éster trifosfato de ácido ascórbico,
monoglucósido de ácido ascórbico, diglucósido de ácido ascórbico, etil éter de ácido ascórbico y metil éter de
ácido ascórbico; y
20 (iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la
composición acuosa.

2. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 1,
25 en la que el contenido del agente antioxidante es de un 0,0001 % en masa a un 0,1 % en masa con respecto a la
masa total de la composición acuosa.

3. La preparación de inyección de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2,
en la que el contenido del agente antioxidante es de un 0,001 % en masa a un 0,1 % en masa con respecto a la
30 masa total de la composición acuosa.

4. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
en la que el contenido del agente antioxidante es de un 0,001 % en masa a un 0,05 % en masa con respecto a la
masa total de la composición acuosa.

35 5. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
en la que el pH de la composición acuosa es mayor de 5,5.

6. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
40 en donde la composición acuosa contiene además al menos un modificador del pH seleccionado entre el grupo que
consiste en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo,
trietanolamina, trometamol y edetato disódico.

7. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 6,
45 en la que el modificador del pH es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido cítrico o una sal
del mismo.

8. Un método para producir una preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

50 producir una composición acuosa que contiene:

- (i) pemetrexed o una sal del mismo,
(ii) al menos un agente antioxidante que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un
derivado de ácido ascórbico y las sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,0001 % en masa a un
0,5 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, en
55 donde el derivado de ácido ascórbico es monoestearato de ascorbilo, monopalmitato de ascorbilo,
monoisopalmitato de ascorbilo, monooleato de ascorbilo, diestearato de ascorbilo, dipalmitato de ascorbilo,
éster monofosfato de ácido ascórbico, éster difosfato de ácido ascórbico, éster trifosfato de ácido ascórbico,
monoglucósido de ácido ascórbico, diglucósido de ácido ascórbico, etil éter de ácido ascórbico y metil éter de
ácido ascórbico; y
60 (iii) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la
composición acuosa; y

rellenar el recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir gas en un recipiente
65 con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa.

9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 8,

en el que el gas inerte es nitrógeno.

10. Una preparación de inyección que comprende:

5 una composición acuosa que contiene el siguiente (i) a (iv); y
un recipiente que encierra la composición acuosa,
en donde la concentración de oxígeno en gas en el interior del recipiente que encierra la composición acuosa es
menor que o igual al 1,5 % en volumen, o en donde la relación del número de moléculas de oxígeno con
respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección es menor que o igual a 0,0120:

10 (i) pemetrexed o una sal del mismo;
(ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un
derivado de ácido ascórbico y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 %
15 en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, en donde el
derivado de ácido ascórbico es monoestearato de ascorbilo, monopalmitato de ascorbilo, monoisopalmitato
de ascorbilo, monooleato de ascorbilo, diestearato de ascorbilo, dipalmitato de ascorbilo, éster monofosfato
de ácido ascórbico, éster difosfato de ácido ascórbico, éster trifosfato de ácido ascórbico, monoglucósido de
ácido ascórbico, diglucósido de ácido ascórbico, etil éter de ácido ascórbico y metil éter de ácido ascórbico;
20 (iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que
tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo y el
contenido del cual es un 0,00050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la
composición acuosa; y
(iv) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la
composición acuosa.

25 11. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 10,
en donde la preparación de agente antioxidante B es un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo.

30 12. La preparación de inyección de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11,
en la que el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo es al menos uno seleccionado entre el grupo que
consiste en cisteína o una sal de la misma, tioglicerol y ácido tioglicólico o una sal del mismo.

35 13. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12,
en la que el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo incluye cisteína o una sal de la misma.

14. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13,
en la que el compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo incluye cisteína o una sal de la misma y
tioglicerol.

40 15. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14,
en la que el contenido del agente antioxidante A es de un 0,005 % en masa a un 0,5 % en masa con respecto a la
masa total de la composición acuosa.

45 16. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15,
en la que el contenido del agente antioxidante B es de un 0,0050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la
masa total de la composición acuosa.

50 17. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16,
en la que la relación del contenido del agente antioxidante A al contenido del agente antioxidante B es de 1:0,05 a
1:10 sobre una base de masa.

18. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17,
en la que el pH de la composición acuosa es mayor de 5,5 y menor que o igual a 9,5.

55 19. La preparación de inyección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18,
en la que la composición acuosa contiene al menos un modificador del pH seleccionado entre el grupo que consiste
en ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo,
trietanolamina, trometamol y edetato disódico.

60 20. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 19,
en la que el modificador del pH es al menos uno seleccionado entre ácido cítrico o una sal del mismo.

21. Un método para producir una preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende:

65 producir una composición acuosa que contiene:

(i) pemetrexed o una sal del mismo,

(ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, un derivado de ácido ascórbico y sales del mismo, y el contenido del cual es de un 0,001 % en masa a un 1,0 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa en términos de ácido ascórbico, en donde el derivado de ácido ascórbico es monoestearato de ascorbilo, monopalmitato de ascorbilo, monoisopalmitato de ascorbilo, monooleato de ascorbilo, diestearato de ascorbilo, dipalmitato de ascorbilo, éster monofosfato de ácido ascórbico, éster difosfato de ácido ascórbico, éster trifosfato de ácido ascórbico, monoglucósido de ácido ascórbico, diglucósido de ácido ascórbico, etil éter de ácido ascórbico o metil éter de ácido ascórbico;

(iii) al menos un agente antioxidante B que se selecciona entre el grupo que consiste en un compuesto que tiene un grupo tiol o una sal del mismo, y un compuesto que tiene un enlace sulfuro o una sal del mismo y el contenido del cual es de un 0,00050 % en masa a un 0,15 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y

(iv) un disolvente acuoso de más de o igual a un 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y

rellenar el recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir gas en un recipiente con gas inerte tras rellenar el recipiente con la composición acuosa.

22. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el gas inerte es nitrógeno.