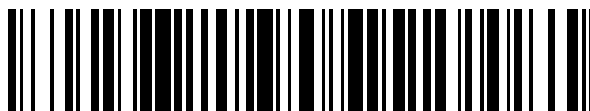


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 870**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2014 PCT/JP2014/084543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15145911**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2014 E 14886906 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3124026**

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

30 Prioridad:

**28.03.2014 JP 2014069613**

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 2 686 870 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 producirla.

10

**2. Descripción de la técnica relacionada**

El pemetrexed es un tipo de principio activo de un agente terapéutico antitumoral. Un agente antineoplásico que contiene pemetrexed como principio activo se administra a un paciente a través de goteo intravenoso.

15

En el documento WO 01/56575 y en su homólogo japonés JP2003-521518A, hay una divulgación de preparaciones líquidas obtenidas mediante el uso de una combinación de al menos un agente antioxidante específico seleccionado entre el grupo que consiste en monotioglicerol o L-cisteína y ácido tioglicólico con pemetrexed.

20

En el documento JP2013-540104A, hay una divulgación de una composición a un pH de 8 a 9,5 que se obtiene mediante el uso de una combinación de 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.

25

En el documento W02012/121523A, hay una divulgación de un método para producir un agente de inyección mediante el ajuste de la concentración de oxígeno disuelto en una solución de inyección que contiene pemetrexed, pero que no contiene un agente antioxidante en una cantidad menor o igual a 1 ppm y mediante el ajuste de la concentración de oxígeno mientras se llena un recipiente de inyección con la solución de inyección en una cantidad menor o igual al 0,2 % en volumen.

30

**Sumario de la invención**

Se administra un agente antineoplásico que contiene pemetrexed como principio activo a un paciente a través de goteo intravenoso. Por esta razón, se desea el desarrollo de una preparación de inyección que incluya una composición acuosa que contenga pemetrexed en la que se tenga en cuenta la comodidad y la seguridad cuando se use.

35

Sin embargo, en los métodos desvelados en el documento JP2003-521518A, el documento JP2013-540104A y el documento W02012/121523A, la estabilidad en la conservación de una preparación de inyección durante la conservación, por ejemplo, el efecto de supresión de la descomposición de pemetrexed contenido en una composición acuosa o una sal del mismo y la coloración de una composición acuosa, no se presenta suficientemente

40

La presente invención se ha realizado teniendo en cuenta las circunstancias descritas anteriormente y un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación de inyección que pueda suprimir la coloración y la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo durante la conservación y un método para producir la misma.

45

Un medio específico para resolver el problema descrito anteriormente es como se indica a continuación.

50

<1> Una preparación de inyección que comprende:

una composición acuosa que contiene los siguientes (i), (ii), (iii) y (iv); y

un recipiente que sella la composición acuosa,

55

en la que una concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa es menor o igual al 2,0 % en volumen:

(i) pemetrexed o una sal del mismo;

(ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa;

60

(iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y

(iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en la que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,007 a 1:0,031 en masa.

65

<2> Una preparación de inyección que comprende:

una composición acuosa que contiene los siguientes (i), (ii), (iii) y (iv); y un recipiente que sella la composición acuosa,

5 en la que una 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 o igual a 0,0160:

(i) pemetrexed o una sal del mismo;

10 (ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa;

(iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y

15 (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en la que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,007 a 1:0,031 en masa.

<3> La preparación de inyección de acuerdo con <1> o <2>,

20 en la que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido del agente antioxidante A en la composición acuosa (el contenido de pemetrexed o una sal del mismo:el contenido de agente antioxidante A) es 1:0,005 a 1:0,020 en masa.

<4>

<5> La preparación de inyección de acuerdo con <1> o <2>,

25 en la que una relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa (el contenido de agente antioxidante A:el contenido de tioglicerol) es de 1:0,3 a 1:6,5 en masa.

<6> La preparación de inyección de acuerdo con <1> o <2>,

30 en la que se satisface al menos uno de entre que una relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa (el contenido de agente antioxidante A/el contenido de pemetrexed o una sal del mismo) es mayor o igual a 0,011 en masa o que una relación del contenido de tioglicerol con respecto al contenido de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa (el contenido de tioglicerol/el contenido de pemetrexed o una sal del mismo) es mayor o igual a 0,015 en masa.

<7> La preparación de inyección de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <6>,

en la que el pH de la composición acuosa es de 7,0 a 9,0.

<8> Un método para producir una preparación de inyección que comprende:

40 preparar 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y

45 llenar un recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir el gas dentro del recipiente con gas inerte después de llenar el recipiente con la composición acuosa y en el que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es 1:0,007 a 1:0,031 en masa.

<9> El método para producir una preparación de inyección de acuerdo con <8>,

en el que el gas inerte es nitrógeno.

En la presente memoria descriptiva, el intervalo numérico representado por "a" significa un intervalo que incluye los valores numéricos indicados antes y después de "a" como un valor mínimo y un valor máximo.

En la presente memoria descriptiva, en un caso en el que existe 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 existentes en la composición a menos que se especifique lo contrario.

En la presente memoria descriptiva, el término "etapa" no es solo una etapa independiente y también se incluye en este término un caso en el que una etapa no puede distinguirse claramente de otras etapas a condición de que se pueda conseguir un fin previsto de la etapa.

De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar la preparación de inyección que puede suprimir la coloración y la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo durante la conservación y un método para

producir la misma.

**Descripción de las realizaciones preferidas**

5 En lo sucesivo en el presente documento, se describirá en detalle una preparación de inyección de la presente invención.

[Preparación de inyección]

10 Una preparación de inyección (en lo sucesivo en el presente documento denominada "primera preparación de inyección") de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención incluye una composición acuosa que contiene (i) pemetrexed o una sal del mismo, (ii) al menos uno agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en la que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,007 a 1:0,031 en masa; y un recipiente que sella la composición acuosa, en el que la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa es menor o igual al 2,0 % en volumen.

20 Además, una preparación de inyección (en lo sucesivo en el presente documento denominada "segunda preparación de inyección") de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención es una preparación de inyección que incluye una composición acuosa; y un recipiente que sella 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en la que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,007 a 1:0,031 en masa y 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 o igual a 0,0160.

35 Se sabe que el pemetrexed o una sal del mismo se descompone oxidativamente en la preparación de inyección.

40 La preparación de inyección de la presente invención puede suprimir la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación, mediante el sellado de una combinación de pemetrexed o una sal del mismo, al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, en un recipiente, haciendo que la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa sea menor o igual al 2,0 % en volumen en la primera preparación de inyección y haciendo 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 sea menor o igual a 0,0160 en la segunda preparación de inyección.

50 La presente invención se ha realizado por los presentes inventores que han descubierto que es posible presentar efectos inesperados en los que la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la generación de productos de descomposición específicos se suprimen de forma especialmente notable y también se suprime la coloración de una composición acuosa, mediante el uso de una combinación de pemetrexed o una sal del mismo con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en tioglicerol y cisteína y sus sales.

55 Los presentes inventores también han descubierto que, si al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en tioglicerol o cisteína y una sal de la misma y tioglicolato de sodio, que es de forma similar un tipo de agente antioxidante, se usan juntos, la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo durante la conservación no se suprime y se generan de forma notable productos de descomposición específicos.

[Primera preparación de inyección]

60 La primera preparación de inyección es 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, y en la que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es

de 1:0,007 a 1:0,031 en masa; y un recipiente que sella la composición acuosa, en el que la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa es menor o igual al 2,0 % en volumen.

5 En lo sucesivo en el presente documento, se describirán la composición acuosa, el recipiente que sella la composición acuosa, la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa y similares que se incluyen en la primera preparación de inyección de la presente invención.

<Composición acuosa>

10 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y  
15 en el que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,007 a 1 :0,031 en masa. Además, la composición acuosa puede contener componentes distintos de (i), (ii), (iii) y (iv) según sea necesario.

(Pemetrexed o sal del mismo)

20 La composición acuosa contiene pemetrexed o una sal del mismo.

El pemetrexed es un principio activo de ALIMTA (marca registrada) que se produce y se vende como agente antitumoral antimetabolito de Eli Lilly Japan K.K.

25 Como sal de pemetrexed, puede usarse cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la misma incluyen una sal de pemetrexed y un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), una sal de pemetrexed y un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), una sal de pemetrexed y un metal de transición (por ejemplo, cinc, hierro, cobalto o cobre), una sal de pemetrexed y amonio básico, una sal de pemetrexed y trietanolamina y una sal  
30 de pemetrexed y aminoácido (por ejemplo, L-histidina, L-arginina o L-lisina).

El pemetrexed o una sal del mismo puede usarse por lo general por separado, pero también pueden usarse dos o más tipos de los mismos en combinación.

35 Como sal de pemetrexed, es preferible al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en pemetrexed sódico y pemetrexed potásico.

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

40 La concentración de pemetrexed o una sal del mismo contenida en una composición acuosa es preferentemente del 0,1 % en masa al 10,0 % en masa, más preferentemente del 0,5 % en masa al 5,0 % en masa y aún más preferentemente del 1,0 % en masa al 3,75 % en masa, desde el punto de vista de la solubilidad y el efecto medicinal del pemetrexed.

45 En la presente memoria descriptiva, en un caso en el que dos o más tipos de pemetrexed o una sal del mismo se usan en combinación, la "concentración de pemetrexed o una sal del mismo" significa la concentración total de pemetrexed o una sal del mismo utilizada en combinación.

(Agente antioxidante A)

50 La composición acuosa contiene al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

55 En la presente invención, se presupone que el agente antioxidante A contribuye a la supresión de la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y a la supresión de la coloración de la composición acuosa durante la conservación de la preparación de inyección, junto con el tioglicerol que se describirá a continuación.

60 Como sal de cisteína, puede usarse cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la misma incluyen una sal de cisteína y metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), una sal de cisteína y metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), una sal de cisteína y metal de transición (por ejemplo, cinc, hierro, cobalto o cobre), una sal de cisteína y amonio básico, una sal de cisteína y trietanolamina, una sal de cisteína y aminoácido (por ejemplo, L-histidina, L-arginina o L-lisina) y una sal de cisteína y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico o ácido tartárico.

65

Como sal de cisteína, es preferible al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en clorhidrato de cisteína, sulfato de cisteína, fosfato de cisteína, formiato de cisteína y acetato de cisteína y es más preferible el clorhidrato de cisteína desde el punto de vista de su toxicidad extremadamente baja para los cuerpos humanos.

5 La composición acuosa puede contener un tipo de agente antioxidante A o puede contener dos o más tipos del mismo.

El contenido del agente antioxidante A contenido en la composición acuosa es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

10 Si el contenido de agente antioxidante A contenido en la composición acuosa es inferior al 0,001 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, es difícil suprimir la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación. Además, si el contenido de agente antioxidante A contenido en la composición acuosa es superior al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, es difícil aplicar la preparación de inyección a los cuerpos humanos.

15 El contenido del agente antioxidante A contenido en la composición acuosa es preferentemente del 0,010 % en masa al 0,051 % en masa, más preferentemente del 0,020 % en masa al 0,051 % en masa y aún más preferentemente del 0,024 % en masa al 0,051 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa desde el punto de vista de ser capaz de suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

20 La relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido del agente antioxidante A en la composición acuosa (el contenido de pemetrexed o una sal del mismo:el contenido de agente antioxidante A) es preferentemente de 1:0,0004 a 1:0,020, más preferentemente de 1:0,005 a 1:0,020 y aún más preferentemente de 1:0,011 a 1:0,020 en masa.

25 El "contenido de pemetrexed o una sal del mismo" en la presente invención significa un valor de conversión de pemetrexed.

30 Si la relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de agente antioxidante A en la composición acuosa (el contenido de pemetrexed o una sal del mismo:el contenido de agente antioxidante A) está dentro del intervalo descrito anteriormente, la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación pueden suprimirse de forma notable.

35 (Tioglicerol)

La composición acuosa contiene tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

40 En la presente invención, el tioglicerol contribuye a la supresión de la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y a la supresión de la coloración de la composición acuosa durante la conservación de la preparación de inyección, junto con el agente antioxidante A descrito anteriormente.

45 El contenido de tioglicerol contenido en la composición acuosa es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

50 Si el contenido de tioglicerol contenido en la composición acuosa es inferior al 0,001 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, es difícil suprimir la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación. Además, si el contenido de tioglicerol contenido en la composición acuosa es superior al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, es difícil aplicar la preparación de inyección a cuerpos humanos.

55 El contenido de tioglicerol contenido en la composición acuosa es preferentemente del 0,010 % en masa al 0,076 % en masa, más preferentemente del 0,020 % en masa al 0,076 % en masa y aún más preferentemente del 0,036 % en masa al 0,076 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa desde el punto de vista de ser capaz de suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

60 La relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa (el contenido de pemetrexed o una sal del mismo:el contenido de tioglicerol) es preferentemente de 1:0,015 a 1:0,031 en masa.

65 Como se ha descrito anteriormente, el "contenido de pemetrexed o una sal del mismo" en la presente invención significa un valor de conversión de pemetrexed.

Si la relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa (el contenido de pemetrexed o una sal del mismo:el contenido de tioglicerol) está dentro del intervalo descrito anteriormente, es posible suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

5 La relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa (el contenido de agente antioxidante A:el contenido de tioglicerol) es preferentemente de 1:0,3 a 1:6,5, más preferentemente de 1:0,5 a 1:3,2 y aún más preferentemente de 1:0,7 a 1:2,1 en masa.

10 Si la relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa (el contenido de agente antioxidante A:el contenido de tioglicerol) está dentro del intervalo descrito anteriormente, es posible suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

15 En la preparación de inyección de la presente invención, es preferible que se satisfaga uno cualquiera de entre que la relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa (el contenido de agente antioxidante A/el contenido de pemetrexed o una sal del mismo) sea mayor o igual a 0,011 en masa y que la relación del contenido de tioglicerol con respecto al contenido de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa (el contenido de tioglicerol/el contenido de pemetrexed o una sal del mismo) sea mayor o igual a 0,015 en masa y es más preferible que se satisfaga tanto la relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa (el contenido de agente antioxidante A/el contenido de pemetrexed o una sal del mismo) que es mayor o igual a 0,011 en masa, como la relación del contenido de tioglicerol con respecto al contenido de pemetrexed o una sal del mismo en la composición acuosa (el contenido de tioglicerol/el contenido de pemetrexed o una sal del mismo) que es mayor o igual a 0,015 en masa desde el punto de vista de ser capaz de suprimir de forma notable la coloración de la composición acuosa durante la conservación de la preparación de inyección.

(Disolvente acuoso)

30 La composición acuosa contiene un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa.

El disolvente acuoso no está particularmente limitado a condición de que el disolvente acuoso pueda usarse en la preparación de inyección y los ejemplos del mismo incluyen agua y un disolvente que se mezcla con un medio que puede mezclarse con agua.

Los ejemplos específicos del disolvente acuoso incluyen agua para inyección (agua destilada para inyección), una solución salina normal, agua destilada, una solución de glucosa y agua ultrapura.

40 El disolvente acuoso puede contener un componente arbitrario, que funciona como un agente de ajuste del pH o similar, tal como ácido orgánico, una base orgánica, ácido inorgánico, una base inorgánica o sales de los mismos.

Además, el disolvente acuoso puede ser una solución tampón que tenga una capacidad tamponante.

45 El contenido del disolvente acuoso contenido en la composición acuosa con respecto a la masa total de la composición acuosa es preferentemente mayor o igual al 60 % en masa, más preferentemente mayor o igual al 70 % en masa, aún más preferentemente mayor o igual al 80 % en masa y particularmente preferentemente mayor o igual al 90 % en masa.

50 (Agente de ajuste del pH)

Es preferible que la composición acuosa contenga adicionalmente un agente de ajuste del pH.

El agente de ajuste del pH no está particularmente limitado a condición de que el agente de ajuste del pH sea farmacéuticamente aceptable.

Específicamente, es preferible que el agente de ajuste del pH sea al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, 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 acondicionador de pH sea al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, trietanolamina, trometamol (tris hidroximetil aminometano) y edetato

disódico.

En un caso en el que la composición acuosa contiene un agente de ajuste del pH, puede usarse un tipo de agente de ajuste del pH o pueden usarse dos o más tipos.

5 El fosfato o el citrato pueden ser una sal farmacéuticamente aceptable y los ejemplos de los mismos incluyen una sal de ácido fosfórico o ácido cítrico y metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), una sal de ácido fosfórico o ácido cítrico y metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), una sal de ácido fosfórico o ácido cítrico y metal de transición (por ejemplo, cinc, hierro, cobalto o cobre), una sal de ácido fosfórico o ácido cítrico y amonio básico, una  
10 sal de ácido fosfórico o ácido cítrico y trietanolamina y una sal de ácido fosfórico o ácido cítrico y aminoácido (por ejemplo, L-histidina, L-arginina o L-lisina).

Como fosfato, son preferibles hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio y similares, y, como citrato, son preferibles citrato trisódico, citrato disódico, dihidrogenocitrato de sodio y similares.

15 En un caso en el que la composición acuosa contiene un agente de ajuste del pH, el agente de ajuste del pH es más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido cítrico y citrato y aún más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en citrato trisódico y citrato disódico desde el punto de vista de suprimir la generación de impurezas insolubles que pueden generarse durante la conservación.

20 El contenido del agente de ajuste del pH en la composición acuosa no está particularmente limitado y puede ajustarse apropiadamente de acuerdo con el tipo de agente de ajuste del pH o similar.

(Otros componentes)

25 La composición acuosa puede contener otros componentes farmacéuticamente aceptables según sea necesario además del pemetrexed o una sal del mismo, el agente antioxidante A, tioglicerol, el disolvente acuoso y el agente de ajuste del pH como componente arbitrario, dentro del alcance que no perjudica el propósito de la presente invención.

30 Los ejemplos de los otros componentes incluyen un agente de tonicidad, un agente estabilizante, un agente solubilizante, un tensioactivo, un agente de larga duración, un agente antiespumante, un agente colorante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un conservante, un agente conservador, un solubilizante y un disolvente. Sin embargo, los otros componentes no se limitan a estos componentes.

35 El contenido de los otros componentes puede establecerse apropiadamente dentro del alcance de la presentación del efecto de la presente invención.

(pH de la composición acuosa)

40 El pH de la composición acuosa es preferentemente de 5,5 a 9,5, más preferentemente de 7,0 a 9,0 y aún más preferentemente de 7,8 a 9,0.

45 Si el pH de la composición acuosa está dentro del intervalo descrito anteriormente, es posible suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo durante la conservación.

En la presente memoria descriptiva, el pH se mide ajustando la temperatura de la preparación de inyección a 25 °C.

50 El método para medir el pH no está particularmente limitado y puede usarse un método utilizado habitualmente como método para medir el pH. La medición del pH puede realizarse usando, por ejemplo, un medidor de pH (número de dispositivo: F-73, fabricado por Horiba, Ltd., electrodo de pH: electrodo MICRO TOUPH 9618-10D).

<Recipiente>

55 La preparación de inyección de la presente invención es una preparación de inyección en un recipiente que incluye un recipiente que sella la composición acuosa descrita anteriormente.

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

65 Además, es preferible un recipiente en el que la cantidad de silicio eluido en agua en un caso en el que el recipiente se llena con agua y se realiza un tratamiento térmico durante 60 minutos a 121 °C sea menor o igual a 1,0 ppm como recipiente que sella la composición acuosa y es más preferible un contenedor en el que la cantidad de silicio eluido en agua en un caso en el que el recipiente se llena con agua y se realiza un tratamiento térmico durante 60 minutos a 121 °C sea menor o igual a 0,5 ppm como recipiente que sella la composición acuosa.



Es posible usar un producto disponible en el mercado como recipiente que sella la composición acuosa y es posible usar, por ejemplo, Resina CZ fabricada por Daikyo Seiko. Ltd., 3010, SILICORT3010, FY-5, SILICORT FY-5, TRATAMIENTO DE AZUFRE FY-5, SILICORT CS-20, SILICORT CS-30 y SILICORT CS-40 fabricados por Fuji Glass Co., Ltd., 23 x 43 LA, 23 x 43 VIST fabricados por Daiwa Special Glass Co., Ltd. o similares como producto disponible en el mercado del recipiente que sella la composición acuosa.

Es posible mejorar la estabilidad en la conservación del pemetrexed o una sal del mismo contenido en la composición acuosa usando una película con propiedades de barrera frente al oxígeno como envase del recipiente que sella la composición acuosa.

Como material de la película pueden usarse PET recubierto de alúmina (tereftalato de polietileno), PET recubierto de sílice, PET recubierto de nanocompuestos, PET, alcohol polivinílico, un copolímero de etileno-alcohol vinílico, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, un copolímero de cloruro de vinilideno-acrilato de metilo, meta-xilileno adipamida 6 nylon, nylon estirado biaxialmente, nylon sin estirar, polipropileno estirado biaxialmente, polietileno de alta densidad, polipropileno sin estirar, policarbonato, poliestireno, polietileno de baja densidad o similares.

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

El recipiente que sella la composición acuosa puede envasarse individualmente usando una película con propiedades de barrera frente al oxígeno o puede envasarse de manera múltiple usando una pluralidad de películas con propiedades de barrera frente al oxígeno.

En la preparación de inyección de la presente invención, es posible llenar un espacio cualquiera entre el recipiente y el envase más externo que envasa el recipiente, con un agente desoxidante desde el punto de vista de mejorar la estabilidad en la conservación del pemetrexed o una sal del mismo.

Como agente desoxidante, es posible usar un agente desoxidante autorreactivo a base de hierro (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., AGELESS ZP, AGELESS ZJ-PT, AGELESS ZJ-PK, AGELESS S o similares), un agente desoxidante dependiente de la humedad a base de hierro (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Ageless FX o similar), un agente desoxidante autorreactivo no ferroso (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., Ageless GLS, Ageless GL-M, Ageless GT o similares) y similares.

<Concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente>

En la primera preparación de inyección de la presente invención, la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa es menor o igual al 2,0 % en volumen.

En la primera preparación de inyección de la presente invención, si la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa supera el 2,0 % en volumen, es difícil suprimir la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

En la primera preparación de inyección de la presente invención, la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa es preferentemente menor o igual al 1,5 % en volumen, más preferentemente menor o igual al 1,0 % en volumen, aún más preferentemente menor o igual al 0,5 % en volumen y particularmente preferentemente menor o igual al 0,2 % en volumen desde el punto de vista de ser capaz de suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación. Lo más preferible es que el oxígeno no esté contenido en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa.

En la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente en la presente invención, se incluye cualquier medición de la concentración de oxígeno en el gas sellado en el recipiente durante la producción de la preparación de inyección, medición de la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente inmediatamente después de la producción de la preparación de la inyección o la medición de la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente después de conservar la preparación de la inyección durante un periodo determinado.

El gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa preferentemente se sustituye con gas inerte. Es preferible el nitrógeno como gas inerte. Mediante el uso de gas inerte (en particular, nitrógeno), es posible ajustar fácilmente la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa.

El método para medir la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente no está particularmente limitado y es posible usar un método, que se usa en general, como método para medir la concentración de oxígeno en el gas. Por ejemplo, la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente puede medirse usando un monitor de oxígeno (nombre del producto: OXY-1, fabricado por Jikco Ltd., método de medición: de tipo célula galvánica de tipo

diafragma) o un medidor de oxígeno residual (nombre del producto: PACK MASTER, fabricado por Iijima Electronics Corporation, método de medición: de tipo célula galvánica de tipo diafragma).

5 Los ejemplos específicos del método para medir la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente incluyen un método para medir la concentración de oxígeno en el gas mediante la lectura de un valor indicador en un monitor de oxígeno incorporado al sensor en una cabina de bioseguridad con guantes cuando se produce una preparación de inyección mientras se controla la cantidad de nitrógeno y oxígeno que se ha inyectado, para tener una concentración de oxígeno objetivo en la cabina de bioseguridad con guantes (resolución mínima: 0,1 %) o un método para medir la concentración de oxígeno en el gas pegando una porción de aguja de muestreo del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en un recipiente de una preparación de inyección y succionando gas en una cámara de aire dentro del recipiente (resolución mínima: 0,01 %). En el caso del último método, es preferible medir la concentración del mismo en una atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno en el gas: inferior al 0,1 % v/v) para evitar que el oxígeno fuera del recipiente se mezcle durante la medición.

15 <Concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa>

La concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa es preferentemente menor o igual a 9 ppm, más preferentemente menor o igual a 7 ppm, aún más preferentemente menor o igual a 3 ppm, particularmente preferentemente menor o igual a 0,5 ppm y particularmente preferentemente menor o igual a 0,1 ppm.

20 Si la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa es menor o igual a 9 ppm, es posible suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

25 El método para medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa no está particularmente limitado y es posible usar un método, que se usa en general, como método para medir la concentración de oxígeno disuelto en una solución. Por ejemplo, es posible medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa usando un dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno (nombre del producto: InLab (marca registrada) Science Pro ISM, fabricado por Mettler-Toledo International Inc.) o un medidor de oxígeno residual (nombre del producto: Pack Master, fabricado por Iijima Electronics Corporation).

35 Los ejemplos específicos del método para medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa incluyen un método para medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa poniendo un electrodo del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en contacto con la composición acuosa en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno: menor o igual al 0,1 % en volumen) en la cabina de bioseguridad con guantes o un método para medir la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa pegando una porción de aguja de muestreo del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno en un recipiente incluido en una preparación de inyección y succionando la composición acuosa en el recipiente.

40 Además, en el caso de la medición de la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa que se ha conservado durante uno o más días, se considera que el oxígeno se disuelve en la composición acuosa y el oxígeno existente en el gas dentro del recipiente alcanza el equilibrio. Por tanto, es posible calcular la concentración de oxígeno en la composición acuosa, por ejemplo, midiendo la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente a partir de la ley de Henry.

45 [Segunda preparación de inyección]

50 La segunda preparación de inyección de la presente invención es una preparación de inyección que incluye una composición acuosa; y un recipiente que sella 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y 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 o igual a 0,0160.

60 En lo sucesivo en el presente documento, se describirá la segunda preparación de inyección de la presente invención. La descripción de la composición acuosa, el recipiente, la concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa y similares no se repetirá puesto que las materias descritas en la sección de la primera preparación de inyección descrita anteriormente pueden aplicarse tal cual y solo se describirán los puntos diferentes.

<Relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección>

5 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 o igual a 0,0160.

10 En la segunda preparación de inyección de la presente invención, si 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 supera 0,0160, es difícil suprimir la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

15 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 preferentemente menor o igual a 0,0080, más preferentemente menor o igual a 0,0040 y aún más preferentemente menor o igual a 0,0020 desde el punto de vista de ser capaz de suprimir de forma notable la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y la coloración de la composición acuosa durante la conservación.

20 Cuando se sella una composición acuosa 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 calcula basándose en el número total de moléculas de oxígeno que se han calculado multiplicando la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente por el volumen del mismo y multiplicando la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa por el volumen del mismo. Además,  
25 cuando no se sella ninguna composición acuosa en un recipiente o cuando una composición acuosa se sella en un recipiente y no hay ningún gas en el recipiente (por ejemplo, jeringuilla precargada), 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 calcula basándose en la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa.

30 En 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 en la presente invención, se incluye cualquiera de una relación medida y calculada durante la producción de la inyección preparación, una relación medida y calculada inmediatamente después de la producción de la preparación de inyección o una relación medida y calculada después de conservar la preparación de inyección durante un período determinado.

35 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 calculan respectivamente de acuerdo con los siguientes métodos.

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

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

50 Ecuación 3. Número (mol) de moléculas de oxígeno en el gas dentro del recipiente = concentración (% en volumen) de oxígeno en el gas dentro del recipiente ÷ 100 x volumen (l) de gas dentro 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

55 En un caso en el que el método para medir la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente es un método en el que se lee un valor indicador de un monitor de oxígeno incorporado al sensor en una cabina de bioseguridad con guantes cuando se prepara una preparación de inyección mientras se controlan las cantidades de nitrógeno y oxígeno, que se han inyectado, para tener una concentración objetivo de oxígeno en la cabina de bioseguridad con guantes, la temperatura en la Ecuación 3 se refiere a la temperatura cuando la composición acuosa está sellada.

60 Por el contrario, en un caso en el que el método para medir la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente es un método en el que se mide la concentración de oxígeno en el gas pegando una porción de aguja de muestreo de un dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno dentro del recipiente de una preparación de inyección y succionando gas en una cámara de aire dentro del recipiente en la preparación de inyección, la temperatura en la Ecuación 3 se refiere a la temperatura durante la medición.

65

[Método para producir una preparación de inyección]

El método (en lo sucesivo en el presente documento denominado "método de producción") para producir una preparación de inyección de la presente invención incluye: preparar (en lo sucesivo en el presente documento también denominado "etapa de preparación de composición acuosa") 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa; y llenar (en lo sucesivo en el presente documento también denominado "etapa de llenado") un recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir el gas inerte (en lo sucesivo en el presente documento denominado "etapa de sustitución") dentro del recipiente después de llenar el recipiente con la composición acuosa.

El método de producción de la presente invención puede incluir otras etapas según sea necesario.

La preparación de inyección que se ha producido de esta manera puede presentar un efecto de supresión de la descomposición del pemetrexed o una sal del mismo y un efecto de supresión de la coloración de una composición acuosa durante la conservación.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá el método de producción de la presente invención. La descripción de las materias, por ejemplo, los componentes contenidos en la composición acuosa, la cantidad de los mismos y el recipiente, que son comunes con la preparación de inyección descrita anteriormente de la presente invención no se repetirán.

(Etapas de preparación de la composición acuosa)

La etapa de preparación de la composición acuosa es una etapa de preparación de 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa y en el que una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,007 a 1:0,031 en masa. El método para preparar una composición acuosa no está particularmente limitado a condición de que sea posible verificar visualmente que la composición acuosa después de la preparación es una solución homogénea y transparente.

Los ejemplos del método para preparar una composición acuosa incluyen un método para añadir gradualmente pemetrexed o una sal del mismo, el agente antioxidante A y tioglicerol a un disolvente acuoso mientras se agita el disolvente acuoso para disolver estos componentes en el disolvente acuoso.

Las condiciones de temperatura cuando se disuelve pemetrexed o una sal del mismo en el disolvente acuoso no están particularmente limitadas y pueden ajustarse apropiadamente de acuerdo con la composición (tipos y contenido) de los componentes disueltos en el disolvente acuoso. En general, es posible disolver un agente de ajuste del pH y los otros componentes descritos anteriormente según sea necesario además del pemetrexed o una sal del mismo, el agente antioxidante A y el tioglicerol en el mismo después de establecer las condiciones de la temperatura de un medio acuoso a 0 °C a 35 °C.

(Etapas de llenado)

La etapa de llenado es una etapa de llenar un recipiente con una composición acuosa en una atmósfera de gas inerte.

En la etapa de llenado, el método para llenar un recipiente con una composición acuosa en una atmósfera de gas inerte no está particularmente limitado y puede emplearse un método bien conocido.

Es preferible el nitrógeno como gas inerte.

En la etapa de llenado, es posible obtener la primera preparación de inyección de la presente invención llenando un recipiente con una composición acuosa en una atmósfera de gas inerte de manera que la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa sea menor o igual al 2,0 % en volumen.

Además, en la etapa de llenado, es posible obtener la segunda preparación de inyección de la presente invención llenando un recipiente con una composición acuosa en una atmósfera de gas inerte de manera que 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 llegue a ser menor o igual a 0,0160.

(Etapa de sustitución)

5 La etapa de sustitución es una etapa de sustitución de gas dentro de un recipiente con gas inerte después de que el recipiente se llena con una composición acuosa.

En la etapa de sustitución, el método para sustituir el gas dentro del recipiente, que se llena con una composición acuosa, con gas inerte, no está particularmente limitado y puede emplearse un método bien conocido.

10

El nitrógeno es preferible como gas inerte.

En la etapa de sustitución, es posible obtener la primera preparación de inyección de la presente invención mediante la sustitución del gas dentro del recipiente con gas inerte después de llenar el recipiente con una composición acuosa de manera que la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa llegue a ser menor o igual al 2,0 % en volumen.

15

Además, en la etapa de sustitución, es posible obtener la segunda preparación de inyección de la presente invención mediante la sustitución del gas dentro del recipiente con gas inerte después de llenar el recipiente con una composición acuosa de manera que 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 vuelva menor o igual a 0,0160.

20

El dispositivo utilizado en la etapa de sustitución no está particularmente limitado. Por ejemplo, es posible usar una cabina de bioseguridad con guantes, una máquina capsuladora o una máquina capsuladora de vacío que tiene una función de capsulado en una corriente de gas inerte o una cámara que tiene una función de capsulado en un estado sellado.

25

Los ejemplos específicos del método de sustitución incluyen un método para sustituir el gas dentro de un recipiente (vial) con gas inerte mediante el taponado firme del vial en una cabina de bioseguridad con guantes usando un tapón de goma después del vial, que se llena con una composición acuosa, y el tapón de goma se coloca en la cabina de bioseguridad con guantes y se inyecta gas inerte en el interior de la cabina de bioseguridad con guantes para tener una concentración de oxígeno objetivo en la cabina de bioseguridad con guantes. Además, otro ejemplo del método de sustitución incluye un método para sustituir el gas dentro de un recipiente (vial) con gas inerte mediante la repetición de la evacuación y el soplado de gas inerte después de bloquear el vial llenado con una composición acuosa del aire exterior cubriendo el vial con un componente de la cámara. Además, otro ejemplo más del método de sustitución incluye un método para sustituir el gas dentro de un recipiente (vial) por un gas inerte mediante el taponado firme del vial en una cámara que tiene una función de capsulado en un estado sellado después de instalar el vial semi-capsulado en la cámara y soplar gas inerte en la cámara para tener una concentración de oxígeno objetivo.

30

35

40

(Otras etapas)

El método de producción de la presente invención puede incluir etapas distintas de la etapa de preparación, la etapa de llenado y la etapa de sustitución de la composición acuosa descrita anteriormente según sea necesario.

45

Los ejemplos de las otras etapas incluyen una etapa de ajuste del pH para ajustar el pH de la composición acuosa obtenida en la etapa de preparación de la composición acuosa.

50

El método para ajustar el pH de la composición acuosa no está particularmente limitado y el pH puede ajustarse usando, por ejemplo, el agente de ajuste de pH descrito anteriormente.

Con respecto a un método habitual para producir una preparación de inyección, es posible hacer referencia, por ejemplo, a la divulgación de JP2003-521518A.

55

### Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente usando Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos a condición de que los ejemplos no se aparten de la esencia de la presente invención.

60

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

Se pesaron 2,00 g de agua para inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína (fabricado por KYOWAHAKKO BIO CO. LTD., monohidrato de clorhidrato de L-cisteína) que se había preparado previamente y

65

190,0 mg de solución acuosa de tioglicerol al 1 % en masa (fabricado por ASAHI KAGAKU KOGYO Co., Ltd., 1-tioglicerol) que se habían preparado previamente en un vial limpio de 10 ml en el que se colocó un agitador y se agitaron y se disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mixta se convirtió en una solución homogénea y transparente se realizó mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando los residuos de la disolución no se reconocieron mientras se observaba externamente la solución mixta a simple vista.

Se obtuvo una composición acuosa añadiendo hidróxido de sodio 0,1 N (0,1 mol/l) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) poco a poco a la solución mixta obtenida, ajustando el valor del pH a 7,8 y añadiendo agua para inyección a la misma de manera que la cantidad total de la solución mixta se convirtió en 2,5 g.

La composición acuosa obtenida se colocó en una cabina de bioseguridad con guantes y se realizó la sustitución de gas en la composición acuosa con nitrógeno (concentración de oxígeno disuelto: 0,01 ppm) mediante la agitación de la composición acuosa durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la composición acuosa se esterilizó y se filtró usando un filtro de 0,2 µm (hecho de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno: 1,0 % en volumen, temperatura: 25,0 °C). Después, se llenó un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., FRASCO VIAL SILICORT 3010) con 2 ml de la composición acuosa esterilizada y filtrada. El volumen de gas dentro de este recipiente (vial) cuando se llenó con la composición acuosa fue de 2,3 ml.

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-1, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) mediante el taponado firme del vial con un tapón de goma (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento laminado, poniendo un sello de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., SELLO DE ALUMINIO B (centro)) para cubrir el vial y la boca del tapón de goma y sujetando el sello de aluminio, con el cual se ponen el vial y la boca del tapón de goma, desde arriba usando un dispositivo de cierre con clip.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-2, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,024 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,036 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que la cantidad de clorhidrato de cisteína en el Ejemplo 1 se cambió de 128,0 mg a 60,0 mg y la cantidad de tioglicerol se cambió de 190,0 mg a 90,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-3, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que el pH de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambió de 7,8 a 8,5.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-4, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que el pH de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambió de 7,8 a 6,5.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-5, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,057 % en masa) se obtuvo de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de tioglicerol en el Ejemplo 1 se cambió de 190,0 mg a 143,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-6, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,036 % en masa) se obtuvo de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de tioglicerol en el Ejemplo 1 se cambió de 190,0 mg a 90,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-7, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,019 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de tioglicerol en el Ejemplo 1 se cambió de 190,0 mg a 48,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-8, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,036 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de clorhidrato de cisteína en el Ejemplo 1 se cambió de 128,0 mg a 90,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-9, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,024 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de clorhidrato de cisteína en el Ejemplo 1 se cambió de 128,0 mg a 60,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-10, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,013 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) se obtuvo de forma similar al Ejemplo 1, excepto por que la cantidad de clorhidrato de cisteína en el Ejemplo 1 se cambió de 128,0 mg a 33,0 mg.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-11, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que las condiciones de esterilización y filtración de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambiaron de la atmósfera de nitrógeno a una concentración de oxígeno del 1,0 % en volumen y una temperatura de 25,0 °C a una atmósfera de nitrógeno a una concentración de oxígeno del 1,2 % en volumen y una temperatura de 25,0 °C.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (C-12, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que las condiciones de esterilización y filtración de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambiaron de la atmósfera de nitrógeno a una concentración de oxígeno del 1,0 % en volumen y una temperatura de 25,0 °C a una atmósfera de nitrógeno a una concentración de oxígeno del 2,0 % en volumen y una temperatura de 25,0 °C.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-1, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa y el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que la constitución de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambió de 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína y 190,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol a 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed) y 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-2, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que la constitución de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambió de 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína y 190,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol a 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed) y 190,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol.

## &lt;Ejemplo comparativo 3: Preparación de la preparación de inyección (R-3)&gt;

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-3, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicolato de sodio en la composición acuosa: 0,062 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que la constitución de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambió de 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína y 190,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol a 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína y 155,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicolato de sodio (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que se había preparado con antelación.

## &lt;Ejemplo comparativo 4: Preparación de la preparación de inyección (R-4)&gt;

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-4, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa y el contenido de tioglicolato de sodio en la composición acuosa: 0,062 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que la constitución de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambió de 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 128,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína y 190,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol a 2,00 g de agua para inyección, pemetrexed disódico (62,5 mg como pemetrexed), 190,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicerol y 155,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicolato de sodio (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

## &lt;Ejemplo comparativo 5: Preparación de la preparación de inyección (R-5)&gt;

Se pesaron 2,00 g de agua para inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), pemetrexed disódico (100 mg como pemetrexed) y 75,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de clorhidrato de cisteína (fabricado por KYOWAHAKKO BIO CO. LTD., monohidrato de clorhidrato de L-cisteína) que se había preparado previamente en un vial limpio de 10 ml en el que se colocó un agitador y se agitaron y se disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mixta se convirtió en una solución homogénea y transparente se realizó mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando los residuos de la disolución no se reconocieron mientras se observaba externamente la solución mixta a simple vista.

Se obtuvo una composición acuosa añadiendo hidróxido de sodio 0,1 N (0,1 mol/l) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) poco a poco a la solución mixta obtenida, ajustando el valor del pH a 8,5 y añadiendo agua para inyección a la misma de manera que la cantidad total de la solución mixta se convirtió en 2,50 g.

La composición acuosa obtenida se colocó en una cabina de bioseguridad con guantes y se realizó la sustitución de gas en la composición acuosa con nitrógeno (concentración de oxígeno disuelto: 0,01 ppm) mediante la agitación de la composición acuosa durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la composición acuosa se esterilizó y se filtró usando un filtro de 0,2 µm (hecho de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno: 5,0 % en volumen, temperatura: 25,0 °C). Después, se llenó un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., FRASCO VIAL SILICORT 3010) con 2 ml de la composición acuosa esterilizada y filtrada. El volumen de gas dentro de este recipiente (vial) cuando se llenó con la composición acuosa fue de 2,3 ml.

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-5, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 4,00 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,030 % en masa) mediante el taponado firme del vial con un tapón de goma (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento laminado, poniendo un sello de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., SELLO DE ALUMINIO B (centro)) para cubrir el vial y la boca del tapón de goma y sujetando el sello de aluminio, con el cual se ponen el vial y la boca del tapón de goma, desde arriba usando un dispositivo de cierre con clip.

## &lt;Ejemplo comparativo 6: Preparación de la preparación de inyección (R-6)&gt;

Se pesaron 2,00 g de agua para inyección (fabricada por Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.), pemetrexed disódico (100 mg como pemetrexed) y 75,0 mg de una solución acuosa al 1 % en masa de tioglicolato de sodio (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que se había preparado previamente en un vial limpio de 10 ml en el que se colocó un agitador y se agitaron y se disolvieron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La determinación de si la solución mixta se convirtió en una solución homogénea y transparente se realizó mediante observación visual. Específicamente, se determinó que la disolución se completó cuando los residuos de la disolución no se reconocieron mientras se observaba externamente la solución mixta a simple vista.

Se obtuvo una composición acuosa añadiendo hidróxido de sodio 0,1 N (0,1 mol/l) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) poco a poco a la solución mixta obtenida, ajustando el valor del pH a 8,5 y añadiendo agua para inyección a la misma de manera que la cantidad total de la solución mixta se convirtió en 2,50 g.



La composición acuosa obtenida se colocó en una cabina de bioseguridad con guantes y se realizó la sustitución de gas en la composición acuosa con nitrógeno (concentración de oxígeno disuelto: 0,01 ppm) mediante la agitación de la composición acuosa durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la composición acuosa se esterilizó y se filtró usando un filtro de 0,2 µm (hecho de PTFE) en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno: 5,0 % en volumen, temperatura: 25,0 °C). Después, se llenó un vial (fabricado por Fuji Glass Co., Ltd., FRASCO VIAL SILICORT 3010) con 2 ml de la composición acuosa esterilizada y filtrada. El volumen de gas dentro de este recipiente (vial) cuando se llenó con la composición acuosa fue de 4,3 ml.

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-6, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 4,00 % en masa, el contenido de tioglicolato de sodio en la composición acuosa: 0,030 % en masa) mediante el taponado firme del vial con un tapón de goma (fabricado por Daikyo Seiko. Ltd.) que se había sometido a un revestimiento laminado, poniendo un sello de aluminio (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., SELLO DE ALUMINIO B (centro)) para cubrir el vial y la boca del tapón de goma y sujetando el sello de aluminio, con el cual se ponen el vial y la boca del tapón de goma, desde arriba usando un dispositivo de cierre con clip.

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

Se obtuvo una preparación de inyección objetivo (R-7, el contenido de pemetrexed en la composición acuosa: 2,50 % en masa, el contenido de clorhidrato de cisteína en la composición acuosa: 0,051 % en masa y el contenido de tioglicerol en la composición acuosa: 0,076 % en masa) de forma similar al Ejemplo 1 excepto por que las condiciones de esterilización y filtración de la composición acuosa en el Ejemplo 1 se cambiaron de la atmósfera de nitrógeno a una concentración de oxígeno del 1,0 % en volumen y una temperatura de 25,0 °C a una atmósfera de nitrógeno a una concentración de oxígeno del 5,0 % en volumen y una temperatura de 25,0 °C.

Las composiciones de las preparaciones de inyección (C-1) a (C-12) y (R-1) a (R-7) se muestran en la Tabla 2. El símbolo "-" en una columna de formulación en la Tabla 2 representa un estado no mezclado. Además, en la Tabla 2, la "relación entre el contenido de clorhidrato de cisteína y el contenido de pemetrexed en una composición acuosa (el contenido de pemetrexed:el contenido de clorhidrato de cisteína)" se indica como una "relación de masa de clorhidrato de cisteína con respecto a pemetrexed", la "relación entre el contenido de tioglicerol y el contenido de pemetrexed en una composición acuosa (el contenido de pemetrexed:el contenido de tioglicerol)" se indica como una "relación de masa de tioglicerol con respecto a pemetrexed" y la "relación del contenido de tioglicerol con respecto al contenido de clorhidrato de cisteína en una composición acuosa (el contenido de clorhidrato de cisteína:el contenido de tioglicerol)" se indica como una "relación de masa de tioglicerol con respecto a clorhidrato de cisteína".

[Medición de la concentración de oxígeno disuelto en la composición acuosa]

La concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa contenida en cada preparación de inyección se midió usando el siguiente dispositivo de determinación y mediante el siguiente método de medición.

Dispositivo de determinación: InLab (marca registrada) Science Pro ISM (fabricado por Mettler-Toledo International Inc.)

Método de medición: La concentración de oxígeno disuelto en una composición acuosa contenida en cada preparación de inyección se midió poniendo en contacto un electrodo del dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno con la composición acuosa en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno en el gas: menos del 0,1 % en volumen) en la cabina de bioseguridad con guantes

[Medición de la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente]

La concentración de oxígeno en el gas dentro de un recipiente de cada preparación de inyección se midió usando el siguiente dispositivo de determinación y mediante el siguiente método de medición. Los valores de medición se muestran en la Tabla 2.

Dispositivo de determinación: medidor de oxígeno residual (nombre del producto: PACK MASTER, fabricado por Iijima Electronics Corporation)

Método de medición: de tipo célula galvánica de tipo diafragma

Específicamente, la concentración de oxígeno en el gas dentro de un recipiente de cada preparación de inyección se midió pegando una porción de aguja de muestreo de un dispositivo de determinación de la concentración de oxígeno dentro del recipiente de cada preparación de inyección y succionando gas en una cámara de aire dentro del recipiente en cada preparación de inyección en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno en el gas: menos del 0,1 % en volumen) en una cabina de bioseguridad con guantes.

[Relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección]

5 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 a través del siguiente método. Los valores calculados se muestran en la Tabla 2.

10 Ecuación 1. Número (mol) de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección = 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 el gas dentro del recipiente + número (mol) de moléculas de oxígeno en la composición acuosa

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

20 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

[Evaluación]

25 Con respecto a las preparaciones de inyección obtenidas (C-1) a (C-12) y (R1) a (R-7), se realizó un ensayo de resistencia en el que cada preparación de inyección que se colocó en LAMIZIP (hecho de PET (tereftalato de polietileno)/AL) con AGELESS (Z-100 PKC, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) y se sometió a sellado térmico en atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno en gas: del 0,5 % en volumen al 0,7 % en volumen) en un tanque a temperatura constante a 70 °C durante 1 semana.

30 A continuación, se realizó una evaluación de la estabilidad en la conservación de cada preparación de inyección que se ha determinado a partir de la descomposición de pemetrexed y la coloración de una composición acuosa mediante el método que se describe a continuación. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 2.

1. Estabilidad en la conservación (evaluación determinada a partir de la descomposición de pemetrexed)

35 Se obtuvo un líquido de muestra después de un ensayo de resistencia después de pesar aproximadamente 10 mg de una composición acuosa después del ensayo de resistencia en un matraz aforado de 1 ml y diluir la composición acuosa con agua ultrapura. También se obtuvo un líquido de muestra antes del ensayo de resistencia mediante la preparación de una composición acuosa antes del ensayo de resistencia a través del mismo método.

40 La determinación cuantitativa de productos de descomposición de pemetrexed se realizó usando un cromatógrafo líquido de alto rendimiento. En las siguientes condiciones de medición, la cantidad de productos de descomposición (en lo sucesivo en el presente documento denominados "análogo A") que se han detectado en un tiempo de espera de 16,6 minutos y la cantidad de productos de descomposición (en lo sucesivo en el presente documento denominados "análogo B") que se han detectado en un tiempo de espera de 23,2 minutos como un pico unimodal se determinan cuantitativamente como productos de descomposición de pemetrexed. La composición de un disolvente de desarrollo se muestra en la Tabla 1.

(Condiciones de medición por HPLC)

50 Detector: detector UV (longitud de onda de detección: 230 nm)  
 Columna: CapcellPak C-18, UG120, 4,6 x 150°mm, fabricada por Shiseido Japan Co., Ltd.  
 Temperatura de la columna: 25 °C  
 Disolvente de desarrollo:

55 A; Solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1 % en volumen  
 B; Acetonitrilo

60 Caudal: 1,5 ml/min  
 Temperatura del enfriador de muestra: 4 °C  
 Cantidad de inyección: 5 µl

[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

5 Se realizó una evaluación de la estabilidad en la conservación teniendo las cantidades de análogo A y análogo B generadas a través de la oxidación de pemetrexed como indicador. La relación (%) de la cantidad de análogo A y análogo B en el líquido de muestra después del ensayo de resistencia con respecto a la cantidad de pemetrexed en el líquido de muestra antes del ensayo de resistencia se obtuvo basándose en cada área de superficie máxima y se realizó una evaluación de la estabilidad en la conservación que se había determinado a partir de la descomposición de pemetrexed de acuerdo con el siguiente criterio de evaluación.

10 (Criterio de evaluación)

- 15 A: inferior al 0,090 %  
B: superior o igual al 0,090 % e inferior al 0,180 %  
C: superior o igual al 0,180 %

## 2. Estabilidad en la conservación (Evaluación determinada a partir de la coloración de la composición acuosa)

20 La coloración de una composición acuosa después del ensayo de resistencia se evaluó cuantitativamente usando un espectrofotómetro UV-visible (fabricado por JASCO Corporation, V-630). Específicamente, la absorbancia a una longitud de onda de 420 nm se obtuvo mediante la preparación de un líquido de muestra que se obtuvo mediante la dilución de la composición acuosa después del ensayo de resistencia con agua ultrapura 10 veces. Después, la evaluación de la estabilidad en la conservación determinada a partir de la coloración de la composición acuosa se realizó de acuerdo con el siguiente criterio de evaluación.

25 (Criterio de evaluación)

- 30 A: inferior a 0,010  
B: superior o igual a 0,010 e inferior a 0,030  
C: superior o igual a 0,030

## 3. Evaluación integral

35 Se realizó una evaluación integral de acuerdo con el siguiente criterio de evaluación.

(Criterio de evaluación)

- 40 A: Tanto la evaluación determinada a partir de la descomposición como la evaluación determinada a partir de la coloración son A.  
B: Tanto la evaluación determinada a partir de la descomposición como la evaluación determinada a partir de la coloración son B o una cualquiera de entre la evaluación determinada a partir de la descomposición y la evaluación determinada a partir de la coloración es A y la otra es B.  
C: Tanto la evaluación determinada a partir de la descomposición como la evaluación determinada a partir de la coloración son C o una cualquiera de entre la evaluación determinada a partir de la descomposición y la evaluación determinada a partir de la coloración es A o B y la otra es C.
- 45

[Tabla 2]

	Composición y propiedades físicas										Resultados (70 °C, 1 semana)			
	(i) Pemetrexed (% en masa)	(ii) Clorhidrato de cisteína (% en masa)	(iii) Trioglicerol (% en masa)	Tioglicolato de sodio (% en masa)	Relación de masa de clorhidrato de pemetrexed con respecto a cisteína	Relación de masa de clorhidrato de pemetrexed con respecto a tioglicerol	Relación de masa de clorhidrato de cisteína con respecto a tioglicerol	Concentra- ción (% en volumen) de oxígeno en el gas dentro del recipiente	Relación del número de moléculas de oxígeno con respecto al número de moléculas de pemetrexed	pH	Descomposición		Evaluación integral	
											Cantidad de análogo A	Cantidad de análogo B		Coloración
Ejemplo 1	2,50	0,051	0,076	-	1:0,020	1:0,030	1:1,5	1,0	0,0080	7,8	0,061 A	0,000 A	0,004 A	A
Ejemplo 2	2,50	0,024	0,036	-	1:0,010	1:0,014	1:1,5	1,0	0,0080	7,8	0,096 B	0,000 A	0,021 B	B
Ejemplo 3	2,50	0,051	0,076	-	1:0,020	1:0,030	1:1,5	1,0	0,0080	8,5	0,034 A	0,000 A	0,006 A	A
Ejemplo 4	2,50	0,051	0,076	-	1:0,020	1:0,030	1:1,5	1,0	0,0080	6,5	0,098 B	0,000 A	0,004 A	B
Ejemplo 5	2,50	0,051	0,057	-	1:0,020	1:0,023	1:1,1	1,0	0,0080	7,8	0,048 A	0,000 A	0,004 A	A
Ejemplo 6	2,50	0,051	0,036	-	1:0,020	1:0,014	1:0,7	1,0	0,0080	7,8	0,057 A	0,000 A	0,005 A	A
Ejemplo 7	2,50	0,051	0,019	-	1:0,020	1:0,007	1:0,4	1,0	0,0080	7,8	0,060 A	0,000 A	0,007 A	A
Ejemplo 8	2,50	0,036	0,076	-	1:0,014	1:0,030	1:2,1	1,0	0,0080	7,8	0,055 A	0,000 A	0,009 A	A
Ejemplo 9	2,50	0,024	0,076	-	1:0,010	1:0,030	1:3,2	1,0	0,0080	7,8	0,061 A	0,000 A	0,004 A	A
Ejemplo 10	2,50	0,013	0,076	-	1:0,005	1:0,030	1:6,3	1,0	0,0080	7,8	0,064 A	0,000 A	0,006 A	A
Ejemplo 11	2,50	0,051	0,076	-	1:0,020	1:0,030	1:1,5	1,2	0,0096	7,8	0,056 A	0,000 A	0,006 A	A
Ejemplo 12	2,50	0,051	0,076	-	1:0,020	1:0,030	1:1,5	2,0	0,0160	7,8	0,093 B	0,000 A	0,009 A	B
Ejemplo comparativo 1	2,50	0,051	-	-	1:0,020	-	-	1,0	0,0080	7,8	0,095 B	0,000 A	0,083 C	C
Ejemplo comparativo 2	2,50	-	0,076	-	-	1:0,030	-	1,0	0,0080	7,8	0,182 C	0,000 A	0,007 A	C
Ejemplo comparativo 3	2,50	0,051	-	0,062	1:0,020	-	-	1,0	0,0080	7,8	0,041 A	0,781 C	0,008 A	C
Ejemplo comparativo 4	2,50	-	0,076	0,062	-	1:0,030	-	1,0	0,0080	7,8	0,048 A	0,509 C	0,004 A	C
Ejemplo comparativo 5	4,00	0,030	-	-	1:0,012	-	-	5,0	0,0400	8,5	3,253 C	0,000 A	0,068 C	C
Ejemplo comparativo 6	4,00	-	-	0,030	-	-	-	5,0	0,0400	8,5	0,997 C	1,885 C	0,129 C	C
Ejemplo comparativo 7	2,50	0,051	0,076	-	1:0,020	1:0,030	1:1,5	5,0	0,0400	7,8	0,480 C	0,000 A	0,030 B	C

5 A partir de los resultados de la Tabla 2, se hizo evidente que era posible obtener una preparación de inyección en la que se suprimieron la descomposición de pemetrexed y la coloración de una composición acuosa durante la conservación (consúltense los Ejemplos 1 a 12) haciendo que la composición acuosa contenga una cantidad específica de clorhidrato de cisteína y una cantidad específica de tioglicerol en combinación y haciendo que la concentración de oxígeno en el gas dentro de un recipiente sea menor o igual al 2,0 % en volumen.

10 Además, se hizo evidente que era posible obtener una preparación de inyección en la que se suprimieron la descomposición de pemetrexed y la coloración de una composición acuosa durante la conservación (consúltense los Ejemplos 1 a 12) haciendo que la composición acuosa contenga una cantidad específica de clorhidrato de cisteína y una cantidad específica de tioglicerol en combinación y haciendo que la relación entre el número de moléculas de oxígeno y el número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección sea menor o igual a 0,0160.

15 Por el contrario, se hizo evidente que era imposible suprimir las dos o una cualquiera de entre la descomposición de pemetrexed y la coloración de una composición acuosa durante la conservación (véanse los Ejemplos Comparativos 1 a 6), incluso si la composición acuosa se había fabricado para que contuviera solo una de entre una cantidad específica de clorhidrato de cisteína y una cantidad específica de tioglicerol.

20 Además, se hizo evidente que la generación del análogo B apenas se suprimió (consúltense los Ejemplos Comparativos 3, 4 y 6) haciendo que la composición acuosa contenga clorhidrato de cisteína o tioglicerol y tioglicolato de sodio en combinación.

25 Se hizo evidente que, incluso si una composición acuosa se había fabricado para que contuviera una cantidad específica de clorhidrato de cisteína y una cantidad específica de tioglicerol en combinación, cuando la concentración de oxígeno en el gas dentro de un recipiente superó el 2,0 % en volumen, se redujo tanto el efecto de supresión de la descomposición del pemetrexed como el efecto de supresión de la coloración de una composición acuosa durante la conservación (consúltense el Ejemplo Comparativo 7).

30 Además, se hizo evidente que, incluso si una composición acuosa se había fabricado para que contuviera una cantidad específica de clorhidrato de cisteína y una cantidad de tioglicerol en combinación, cuando la relación entre el número de moléculas de oxígeno y el número de moléculas de pemetrexed en la preparación de inyección superó 0,0160, se redujo tanto el efecto de supresión de la descomposición de pemetrexed como el efecto de supresión de la coloración de una composición acuosa durante la conservación (consúltense el Ejemplo Comparativo 7).

35 El documento JP2014-069613, presentado el 28 de marzo de 2014, se cita en el presente documento.

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación de inyección que comprende:

5 una composición acuosa que contiene los siguientes (i), (ii), (iii) y (iv); y  
un recipiente que sella la composición acuosa,  
en el que la concentración de oxígeno en el gas dentro del recipiente que sella la composición acuosa es  
menor o igual al 2,0 % en volumen o una 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 0,0160:

10 (i) pemetrexed o una sal del mismo;  
(ii) al menos un agente antioxidante A que se selecciona entre el grupo que consiste en cisteína y una sal de  
la misma y cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la  
composición acuosa;  
15 (iii) tioglicerol cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la  
composición acuosa; y  
(iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la  
composición acuosa, y en donde

20 una relación del contenido de pemetrexed o de una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la  
composición acuosa es de 1:0,007 a 1:0,031 en masa.

2. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una relación del contenido de  
pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido del agente antioxidante A en la composición acuosa es  
de 1:0,005 a 1:0,020 en masa.

3. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una relación del contenido de agente  
antioxidante A con respecto al contenido de tioglicerol en la composición acuosa es de 1:0,3 a 1:6,5 en masa.

30 4. La preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 1, en la que se satisface al menos una de entre una  
relación del contenido de agente antioxidante A con respecto al contenido de pemetrexed o de una sal del mismo en  
la composición acuosa que es mayor o igual a 0,011 en masa, o una relación del contenido de tioglicerol con  
respecto al contenido de pemetrexed o de una sal del mismo en la composición acuosa que es mayor o igual a  
0,015 en masa.

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 de 7,0 a 9,0.

6. Un método para producir una preparación de inyección que comprende:

40 preparar 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 cisteína y una sal de la misma y cuyo contenido  
es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa, (iii) tioglicerol  
cuyo contenido es del 0,001 % en masa al 0,1 % en masa con respecto a la masa total de la composición acuosa  
45 y (iv) un disolvente acuoso cuyo contenido es mayor o igual al 50 % en masa con respecto a la masa total de la  
composición acuosa; y  
llenar un recipiente con la composición acuosa en una atmósfera de gas inerte o sustituir el gas dentro del  
recipiente con gas inerte después de llenar el recipiente con la composición acuosa, en donde  
una relación del contenido de pemetrexed o una sal del mismo con respecto al contenido de tioglicerol en la  
50 composición acuosa es 1:0,007 a 1:0,031 en masa.

7. El método para producir una preparación de inyección de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el gas inerte  
es nitrógeno.