(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 775 582**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2015 PCT/EP2015/073385**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193517**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2015 E 15778927 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3206666**

(54) Título: **Composición farmacéutica líquida que comprende pemetrexed**

(30) Prioridad:

16.10.2014 EP 14189222

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2020

(73) Titular/es:

SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

(72) Inventor/es:

ZALUDEK, BOREK

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 775 582 T3

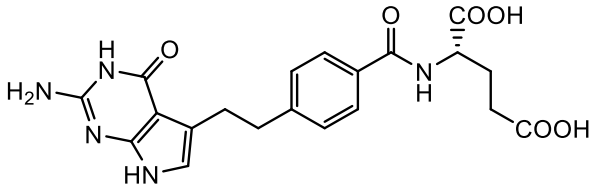
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición farmacéutica líquida que comprende pemetrexed

Antecedentes de la presente invención

Pemetrexed, químicamente ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico de la fórmula (I),



(I)

es un compuesto farmacéuticamente activo usado para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y para el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas. El compuesto se describió primero en el documento EP432677.

La sal disódica heptahidratada de pemetrexed es comercializada por Eli Lilly con el nombre comercial ALIMTA® y se suministra como un polvo liofilizado estéril para la infusión intravenosa disponible en viales de dosis única. El producto liofilizado está disponible en las presentaciones de 100 mg y 500 mg por vial y se reconstituye con solución salina al 0.9 % a una concentración de 25 mg/ml. Después de diluirse adicionalmente con solución salina al 0.9 % a 100 ml se administra por vía intravenosa durante 10 minutos.

Sería una ventaja tener una solución reconstituida estable y lista para usarse que solo tenga que diluirse adicionalmente antes de la administración. Particularmente con productos farmacéuticos potencialmente tóxicos como pemetrexed esto sería conveniente, en donde tal solución proporciona una manipulación más fácil y más segura para el cuidador. Además, sería particularmente conveniente si la formulación estable puede prepararse sin el uso de técnicas de secado por congelación.

Se conoce que una solución salina isotónica simple de pemetrexed no es farmacéuticamente aceptable para fines comerciales debido a la degradación en sustancias relacionadas inaceptables. La inestabilidad química de pemetrexed se atribuye principalmente a la degradación oxidativa y ácida. De acuerdo con el documento WO 2012015810, se han detectado e identificado cinco principales degradantes de pemetrexed. En condiciones ácidas, se observa la descarboxilación del ácido glutámico. En condiciones alcalinas, la degradación procede por la hidrólisis de la amida de la cadena lateral seguida de desaminación. En presencia de oxígeno, se producen dos degradantes oxidativos.

En la literatura, se proporcionan varios ejemplos de soluciones estables que comprenden pemetrexed. El documento WO2012121523 describe soluciones para inyección que comprenden pemetrexed, que están libres de antioxidantes. El documento WO2013144814 describe composiciones farmacéuticas estables listas para usar, que comprenden pemetrexed, preferentemente la sal disódica, en donde la composición está libre de antioxidantes, aminoácidos y agentes quelantes. Ambas invenciones reivindican que la estabilidad de las soluciones se logra controlando el contenido de oxígeno de la solución del fármaco y el espacio de cabeza del vial. Aunque en la teoría la degradación podría evitarse mediante el control del contenido de oxígeno, en la práctica esto no es fácil de lograr.

El documento WO0156575 describe composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral líquida que comprenden pemetrexed, preferentemente la sal disódica, al menos un antioxidante, seleccionado de entre monotioglicerol, L-cisteína y ácido tioglicólico, y un excipiente. El documento WO2013179248 describe composiciones líquidas, que comprenden pemetrexed, una amina orgánica, un gas inerte y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El documento WO2013178214 describe soluciones farmacéuticas líquidas que comprenden pemetrexed, preferentemente la sal disódica, un solvente y un antioxidante, seleccionado de acetilcisteína y 2-mercaptoetanosulfonato de sodio. El documento WO2012015810 describe composiciones líquidas que comprenden pemetrexed, preferentemente la sal disódica, un antioxidante seleccionado de ácido lipoico, ácido dihidrolipoico y metionina, un agente quelante seleccionado de ácido lactobiónico y citrato de sodio y un fluido.

La repetición de los ejemplos citados en la técnica anterior muestra que la estabilidad a largo plazo de las composiciones descritas es insuficiente. Además, algunas de las composiciones no son convenientes desde un punto de vista toxicológico.

Por lo tanto, en vista de la técnica anterior citada anteriormente, todavía existe una necesidad de una solución reconstituida lista para usar que comprenda pemetrexed, que sea segura y exhiba excelente estabilidad a largo plazo.

Breve descripción de la presente invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida adecuada para la administración parenteral que comprende:

a) diácido pemetrexed;

b) arginina;

c) al menos un antioxidante monotiólico;

d) 10-200 mg/ml de propilenglicol; y

e) uno o más solventes parenterales,

en donde la preparación se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte y en donde la arginina está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un pH de la composición en el intervalo de 8.3 a 9.1.

Además, la composición farmacéutica líquida de la presente invención puede comprender opcionalmente al menos un agente quelante.

También proporciona un proceso para preparar dicha composición farmacéutica líquida que comprende disolver la arginina, el diácido pemetrexed, el(los) antioxidante(s) monotiólico(s), opcionalmente el(los) agente(s) quelante(s) y propilenglicol en el(los) solvente(s), completando el volumen mediante el uso de agua (para inyección), filtrando y llenando los viales de vidrio.

Dicha composición líquida puede usarse como medicamento en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Descripción detallada de la presente invención

Como se mencionó anteriormente, en la literatura, se proporcionan varios ejemplos de las llamadas soluciones estables que comprenden pemetrexed. Sin embargo, experimentamos que ninguna de las composiciones descritas citadas en la técnica anterior exhibe suficiente estabilidad a largo plazo y que además, algunas de las composiciones no son convenientes desde un punto de vista toxicológico. Los experimentos en nuestro laboratorio han conducido al desarrollo de una solución reconstituida lista para usarse que comprende pemetrexed, en donde una combinación particular de componentes dentro de un intervalo de pH específico resulta en una composición segura toxicológicamente que exhibe excelente estabilidad a largo plazo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida adecuada para la administración parenteral que comprende:

a) diácido pemetrexed;

b) arginina;

c) al menos un antioxidante monotiólico;

d) 10-200 mg/ml de propilenglicol, y

e) uno o más solventes parenterales,

en donde la preparación se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte y en donde la arginina está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un pH de la composición en el intervalo de 8.3 a 9.1.

La composición farmacéutica de la presente invención está libre de iones de sodio o pemetrexed disódico.

La solubilidad del diácido pemetrexed es muy baja en soluciones acuosas con pH neutro o ácido. Para obtener una solución acuosa en donde el diácido pemetrexed se disuelve completamente, se añaden una o más aminas orgánicas a la composición. Preferentemente, la amina orgánica es arginina. La arginina usada en la presente invención es preferentemente, pero no se limita a, el aminoácido L-arginina de origen natural, que es barato y está fácilmente disponible. La amina orgánica está presente en al menos 2.5 equivalentes (mol/mol) con relación al diácido pemetrexed. En primer lugar, la adición de la(s) amina(s) orgánica(s) sirve(n) para disolver el diácido pemetrexed. Además, al usar un exceso de amina orgánica con respecto al diácido pemetrexed también tiene la función de obtener y mantener el pH de la composición en el intervalo deseado.

Para evitar la degradación ácida de la composición de pemetrexed tanto como sea posible, el pH de la composición farmacéutica líquida de la presente invención está en el intervalo de 8.3 a 9.1. Preferentemente, el pH está entre 8.5 y 8.8. El límite inferior del intervalo de pH adecuado para la composición de la presente invención es 8.3; por debajo de este valor, se observó precipitación. El límite superior del intervalo de pH para la composición de la presente invención es 9.1. Por encima de este valor de pH, no puede garantizarse la seguridad de la administración de composiciones parenterales en venas periféricas.

La arginina está presente en una cantidad suficiente para alcanzar el intervalo de pH deseado de la composición farmacéutica líquida. En una modalidad preferida de la presente invención, la arginina está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un pH de la composición farmacéutica líquida en el intervalo de 8.3 a 9.1.

Los antioxidantes monotiólicos adecuados son aquellos compuestos que son farmacéuticamente aceptables para su uso en composiciones farmacéuticas líquidas humanas. Los antioxidantes comunes, tales como BHT (butilhidroxitolueno) y metionina no proporcionan la estabilidad deseada para la composición reivindicada. De hecho, las composiciones que comprenden estos antioxidantes dieron lugar a precipitación después de 2 meses de almacenamiento a 25 ºC. Sorprendentemente, los antioxidantes más efectivos en la composición reivindicada son antioxidantes monotiólicos, *es decir,* antioxidantes que contienen una sola funcionalidad tiol. Los ejemplos de tales antioxidantes son L-cisteína, monotioglicerol y ácido tioglicólico. Con mayor preferencia, el antioxidante es L-cisteína.

El antioxidante monotiólico está presente en la composición de la presente invención en concentraciones de 0.5-10 mg/ml. Cuando el antioxidante usado es L-cisteína, la concentración es de 0.5-4 mg/ml, preferentemente 1-2 mg/ml.

Para aumentar adicionalmente la estabilidad de la composición farmacéutica líquida de la presente invención, se añaden 10-200 mg/ml de propilenglicol a la composición. En una modalidad preferida de la presente invención, el propilenglicol soluble en agua está presente en concentraciones de 20-50 mg/ml. Estas concentraciones de propilenglicol se consideran seguras desde un punto de vista toxicológico, por lo que también se toma en cuenta el tiempo de administración relativamente corto del pemetrexed que comprende la composición líquida.

Sin querer vincularse a ninguna teoría o hipótesis, el propilenglicol, probablemente al aumentar la viscosidad de la composición, sorprendentemente previene en cierta medida la exposición de pemetrexed al oxígeno y, por lo tanto, contribuye a mejorar la estabilidad de la composición frente a la oxidación.

Los solventes parenterales usados en la presente invención son aquellos solventes que son farmacéuticamente aceptables para su uso en composiciones farmacéuticas líquidas humanas. El solvente parenteral de la presente invención se selecciona de etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, glicerol y agua o mezclas de estos. Preferentemente, el solvente parenteral se selecciona de etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido y agua o una mezcla de estos. Con mayor preferencia, el solvente parenteral es agua o una mezcla de alcohol y agua. El agua debe ser de calidad farmacéuticamente aceptable. Típicamente, se usa agua con la calificación “para inyecciones”, como se define en las Farmacopeas reconocidas.

Para la administración, el agua puede comprender agentes de tonicidad convencionales que aseguran la osmolaridad apropiada, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, manitol, etc., en concentraciones adecuadas no limitantes, por ejemplo, una solución salina acuosa.

Para proteger adicionalmente la composición de la presente invención de la oxidación, puede añadirse opcionalmente un agente quelante. Es un conocimiento común que los iones metálicos inducen oxidación. Sin significar limitarse por ninguna teoría o hipótesis, la oxidación puede inducirse por iones metálicos lixiviados de la superficie del vial de vidrio o de la composición elastomérica del tope en el que se almacena la composición de pemetrexed, o por iones metálicos ya presentes en los solventes y/o aditivos usados. La presencia de un agente quelante estabiliza la solución de pemetrexed durante el almacenamiento a largo plazo. Los agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que son farmacéuticamente aceptables para su uso en formulaciones humanas. Preferentemente, el agente quelante usado en la presente invención es ácido cítrico o ácido tartárico. Con la máxima preferencia, el agente quelante es ácido cítrico. Debido a la presencia de arginina en la composición, se formará citrato de arginina *in situ*. Típicamente, la concentración del agente quelante en la composición líquida es de 1 mg/ml.

La presente invención proporciona además un proceso para preparar la composición farmacéutica líquida que comprende disolver la arginina, el diácido pemetrexed, el(los) antioxidante(s) monotiólico(s), opcionalmente el(los) agente(s) quelante(s) y propilenglicol en el(los) solvente(s), completando el volumen mediante el uso de agua (para inyección), filtrando y llenando los viales de vidrio. El proceso de la presente invención es simple, confiable y barato.

La composición farmacéutica líquida de la presente invención puede esterilizarse opcionalmente mediante el uso de métodos conocidos para el experto. Típicamente, la esterilización se lleva a cabo en una autoclave a 121 ºC durante 15 minutos. Es especialmente beneficioso que la composición líquida reivindicada en la presente sea estable durante la esterilización por calor.

Ventajosamente, la composición farmacéutica líquida se prepara al disolver la arginina en agua para inyección, seguido de la adición de diácido pemetrexed sucesivamente, L-cisteína, opcionalmente ácido cítrico, y propilenglicol. El volumen total se compone con agua para inyección. La solución obtenida se filtra, se llena en viales de vidrio y se esteriliza.

El proceso para preparar la composición líquida de la presente invención se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte para minimizar la oxidación de pemetrexed. Además, se debe eliminar el oxígeno y la humedad del espacio de cabeza del recipiente sellable. Esto puede establecerse purgando el contenedor sellable con un gas inerte. Tales gases inertes son por ejemplo nitrógeno, argón o helio, o mezclas de estos. El gas preferido es nitrógeno.

Se ha estudiado y confirmado la idoneidad de la composición de la presente invención en estudios de estabilidad. Para los propósitos de la presente invención, las impurezas presentes en las formulaciones que comprenden pemetrexed durante los estudios de estabilidad se detectaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) equipada con un detector UV que opera a una longitud de onda adecuada (típicamente 227 nm). La cantidad de impurezas se calculó en base a la respuesta del área del pico normalizada ("PAR"). Como límite aceptable que demuestra suficiente estabilidad en el punto de muestreo correspondiente, la suma de los picos de todas las impurezas individuales en las composiciones de la invención no debería exceder el 2 % del PAR total. El tamaño del pico de cualquier impureza individual no debe exceder el 1 % del PAR total.

Una suma de picos de todas las impurezas individuales de menos del 3 % del PAR total después de 6 meses a 25 ºC indica suficiente estabilidad durante al menos 18 meses a 2-8 ºC.

Por lo tanto, las composiciones preferidas de la presente invención se caracterizan porque exhiben, después de 6 meses de almacenamiento en un contenedor cerrado a 25 °C, menos del 3 % de impurezas totales. De manera alternativa, las composiciones preferidas de la presente invención se caracterizan porque exhiben, después de 18 meses de almacenamiento en un contenedor cerrado a 2-8 °C, menos del 2 % de impurezas totales.

En consecuencia, las temperaturas a las que las composiciones de la presente invención se mantienen para el almacenamiento de rutina, dentro del período de la vida útil farmacéutica de la composición, son preferentemente entre 2 y 8 ºC. Las composiciones se almacenan preferentemente en contenedores originales bien cerrados, típicamente viales de vidrio cerrados. En tales condiciones, la vida útil esperada de las composiciones de la presente invención es de al menos 18 meses. Debe entenderse que las soluciones que comprenden pemetrexed permanecen en el intervalo de temperatura descrito en la presente descripción durante sustancialmente todo el período de almacenamiento antes de la dilución y / o administración al paciente que lo necesite.

La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención puede usarse como un medicamento. La composición farmacéutica puede usarse típicamente en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención pero no limitarlo a estos.

EJEMPLOS

Procedimiento general para la preparación de la composición farmacéutica líquida

Las composiciones farmacéuticas líquidas de los ejemplos 1-23, como se describe a continuación, se prepararon mediante el uso del siguiente procedimiento.

Se burbujeó nitrógeno a través del agua para inyección durante aproximadamente 20 minutos. La amina orgánica se añadió a la cantidad adecuada de agua bajo agitación. Se añadió diácido pemetrexed a la solución y la mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo la disolución completa. Se añadió el antioxidante. En el caso de BHT (butilhidroxitolueno), se añadió una solución de BHT en etanol. Opcionalmente, se añadió el agente quelante. Se añadió propilenglicol y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El volumen de la solución obtenida se llevó hasta 1 ml con agua para inyección. Todo el proceso de disolución se llevó a cabo bajo una atmósfera protectora de nitrógeno (excepto para el procedimiento del ejemplo 4). La solución se filtró sobre un filtro de membrana Durapore de 0.22 micras, se rellenó en viales de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno y los viales se cerraron. Opcionalmente, las soluciones de inyección preparadas se esterilizaron en una autoclave a 121 ºC durante 15 minutos.

Estudio de estabilidad

Las composiciones se analizaron en un estudio de estabilidad a 25 y 40 ºC en viales de vidrio cerrados. Las impurezas se detectaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) equipada con un detector UV que opera a 227 nm. La cantidad de impurezas se calculó en base a la respuesta del área del pico normalizada ("PAR").

Resultados

Concentración de cisteína

	Composición			
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propilenglicol mg/ml	Cisteína mg/ml
Ejemplo 1	50	60	200	1
Ejemplo 2	50	60	200	2

Las muestras se prepararon en una atmósfera de nitrógeno

Ejemplo 1: Resultados de estabilidad

A) Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**3 m/25 °C**	**6 m/25 °C**
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla
pH	8.99	8.90	8.92	8.85
Color	GY4 – GY5	<Y3 - <GY3	< Y4	GY2-GY3
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	53.05	50.04	50.52	49.64
∑IMP (%IN)	0.34	0.58	0.37	0.41

B) Esterilizado por vapor 121 °C/15 min

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**6 m/25 °C**
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla oscura
pH	8.97	8.92	8.86
Color	GY4 – GY5	<Y6	fuera de escala
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	53.74	49.97	50.26
∑IMP (%IN)	0.52	0.40	0.94

Ejemplo 2: Resultados de estabilidad

A) Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**3 m/25 °C**	**6 m/25 °C**
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida
pH	8.98	8.91	8.88	8.86
Color	GY4 – GY5	<Y7	<Y6	<Y6
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	52.82	50.59	51.91	50.51
∑IMP (%IN)	0.34	0.37	0.30	0.26

B) Esterilizado por vapor 121 °C/15 min

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**6 m/25 °C**
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución incolora
pH	8.96	8.90	8.84
Color	GY4 – GY5	<Y7	<Y7
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	54.32	50.63	51.13
∑IMP (%IN)	0.47	0.38	0.27

Atmósfera inerte de nitrógeno

	Composición					
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propilenglicol mg/ml	Cisteína mg/ml	Ácido tartárico mg/ml	NITRÓGENO
Ejemplo 3	25	30	100	1	1	SÍ
Ejemplo 4	25	30	100	1	1	NO

Ejemplo 3: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/40 °C**	**2 m/40 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.99	8.93	no medido
Color	< B9	< B9	< B9
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.85	25.87	25.09
∑IMP (%IN)	0.18	0.30	0.26

Ejemplo 4: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/40 °C**	**2 m/40 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución amarilla	Solución amarilla oscura
pH	8.99	8.89	no medido
Color	< B9	Y3	fuera de escala
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.36	25.02	23.70
∑IMP (%IN)	0.16	2.72	4.19

pH/cantidades variables de arginina

	Composición					
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propileno Glicol mg/ml	Cisteína mg/ml	Ácido cítrico mg/ml	pH*
Ejemplo 5	25	30	100	2	1	8.5
Ejemplo 6	25	40	100	2	1	8.9
Ejemplo 7	25	40	100	2	1	9.4
*) A valores de pH inferiores a 8.3, se produjo precipitación						

Las muestras se prepararon en una atmósfera de nitrógeno

El valor de pH = 9.4 se ajustó mediante la adición de cantidad extra de L-arginina

Ejemplo 5: Resultados de estabilidad

Esterilizado por vapor 121 °C/15 min

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**2 m/25 °C**	**3 m/25 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.46	8.52	8.52	8.55
Color	< BY9	< BY9	< BY9	< BY9
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD(mg/ml)	25.39	25.86	25.69	25.76
∑IMP (%IN)	0.21	0.20	0.24	0.26

Ejemplo 6: Resultados de estabilidad

Esterilizado por vapor 121 °C/15 min

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**2 m/25 °C**	**3 m/25 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.89	8.92	8.88	8.91
Color	< BY9	< BY9	< BY9	< BY9
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	24.94	25.25	25.83	25.84
∑IMP (%IN)	0.16	0.23	0.20	0.18

Ejemplo 7: Resultados de estabilidad

Esterilizado por vapor 121 °C/15 min

Nombre	Cero	1 m/25 °C	2 m/25 °C	3 m/25 °C
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	N/A	Solución incolora
pH	9.39	9.41	N/A	9.42
Color	< BY9	< BY9	N/A	< BY9
Claridad	< I	< I	N/A	< I
PXD (mg/ml)	24.32	25.69	N/A	24.91
∑IMP (%IN)	0.23	0.26	N/A	0.28

Concentración de propilenglicol

	Composición			
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propilenglicol mg/ml	Cisteína mg/ml
Ejemplo 8	25	30	-	1
Ejemplo 9	25	30	50	1
Ejemplo 10	25	30	100	1

Las muestras se prepararon en una atmósfera de nitrógeno

Ejemplo 8: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/40 °C	2 m/40 °C
Apariencia	Solución casi incolora	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida
pH	8.85	8.95	8.95
Color	< BY7	< Y4	Y3-Y4
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.01	24.25	24.64
∑IMP (%IN)	0.22	1.66	2.75

Ejemplo 9: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/40 °C	2 m/40 °C
Apariencia	Solución casi incolora	N/A	Solución amarillenta
pH	8.86	N/A	8.87
Color	< BY7	N/A	GY2-GY3
Claridad	< I	N/A	< I
PXD (mg/ml)	25.31	N/A	24.74
∑IMP (%IN)	0.19	N/A	1.91

Ejemplo 10: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/40 °C	2 m/40 °C
Apariencia	Solución casi incolora	Solución pálida verde-amarilla	Solución amarilla pálida
pH	8.85	8.91	8.93
Color	< BY7	< Y5	GY2-GY3
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.18	25.23	24.98
∑IMP (%IN)	0.18	0.55	1.13

Agente quelante

	Composición					
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propilenglicol mg/ml	Cisteína mg/ml	Ácido tartárico mg/ml	Ácido cítrico mg/ml
Ejemplo 11	25	30	100	1	-	-
Ejemplo 12	25	30	100	1	1	-
Ejemplo 13	25	30	100	1	-	1

Las muestras se prepararon en una atmósfera de nitrógeno

Ejemplo 11: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/40 °C**	**2 m/40 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución verde amarilla pálida	Solución amarilla pálida
pH	8.85	8.91	8.93
Color	< BY7	< Y5	GY2-GY3
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.18	25.23	24.98
∑IMP (%IN)	0.18	0.55	1.13

Ejemplo 12: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/40 °C**	**2 m/40 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.99	8.93	N/A
Color	< B9	< B9	< B9
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.85	25.87	25.09
∑IMP (%IN)	0.18	0.30	0.26

Ejemplo 13: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	**Cero**	**1 m/40 °C**	**2 m/40 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida
pH	8.99	9.03	9.09
Color	< B9	Y4	Y4
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	25.93	25.14	25.49
∑IMP (%IN)	0.17	0.77	0.56

Antioxidante

	Composición						
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propileno Glicol mg/ml	Cisteína mg/ml	N-acetil-L-cisteína mg/ml	Metionina mg/ml	BHT mg/ml
Ejemplo 14	50	50	200				0.15
Ejemplo 15	50	60	200			1	
Ejemplo 16	50	60	200			2	
Ejemplo 17	50	60	200	1			
Ejemplo 18	50	60	200	2			
Ejemplo 19	25	30	100		5		

Las muestras se prepararon en una atmósfera de nitrógeno

Ejemplo 14: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/25 °C	2 m/25 °C
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	*Prueba de estabilidad terminada debido a la precipitación*
pH	8.56	8.53	
Color	BY6	<Y3	
Claridad	< I	< I	
PXD (mg/ml)	51.88	53.36	
∑IMP (%IN)	0.25	1.01	

Ejemplo 15: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/25 °C	2 m/25 °C
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	*Prueba de estabilidad terminada debido a la precipitación*
pH	8.93	8.84	
Color	BY6	Y4	
Claridad	< I	< I	
PXD (mg/ml)	49.74	49.55	
∑IMP (%IN)	0.33	1.26	

Ejemplo 16: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/25 °C	2 m/25 °C
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	*Prueba de estabilidad terminada debido a la precipitación*
pH	8.92	8.93	
Color	BY5	Y4	
Claridad	< I	< I	
PXD (mg/ml)	49.14	49.27	
∑IMP (%IN)	0.41	1.35	

Ejemplo 17: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/25 °C	3 m/25 °C
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida
pH	8.99	8.90	8.92
Color	GY4-GY5	< Y3-GY3	< Y4
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	53.05	50.04	50.52
∑IMP (%IN)	0.34	0.58	0.37

Ejemplo 18: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/25 °C	3 m/25 °C
Apariencia	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida	Solución amarilla pálida
pH	8.98	8.91	8.88
Color	GY4-GY5	<Y7	<Y6
Claridad	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	52.82	50.59	51.91
∑IMP (%IN)	0.38	0.37	0.30

Ejemplo 19: Resultados de estabilidad

Sin esterilización por vapor

Nombre	Cero	1 m/25 °C	3 m/25 °C
Apariencia	Solución casi incolora	Solución casi incolora	N/A
pH	8.39	8.43	N/A
Color	< BY7	< BY7	N/A

(continuación)

Claridad	< I	< I	N/A
PXD (mg/ml)	25.70	25.33	N/A
∑IMP (%IN)	0.22	1.43	N/A

Influencia de la esterilización por vapor

	Composición					
	PXD mg/ml	Arginina mg/ml	Propileno Glicol mg/ml	Cisteína mg/ml	Ácido cítrico mg/ml	Esterilización por vapor
Ejemplo 20	25	40	50	2	1	Sin
Ejemplo 21	25	40	50	2	1	121 ºC/15 min
Ejemplo 22	25	30*	50	2	-	Sin
Ejemplo 23	25	30*	50	2	-	121 ºC/15 min

Las muestras se prepararon en una atmósfera de nitrógeno

Ejemplo 20: Resultados de estabilidad

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**2 m/25 °C**	**3 m/25 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.99	9.04	9.01	8.97
Color	< BY9	< BY9	< BY9	< BY9
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	24.93	24.67	24.97	24.62
∑IMP (%IN)	0.21	0.22	0.24	0.22

Ejemplo 21: Resultados de estabilidad

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**2 m/25 °C**	**3 m/25 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.98	9.01	9.00	8.96
Color	< BY9	< BY9	< BY9	< BY9
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	24.81	24.59	24.75	24.96
∑IMP (%IN)	0.20	0.24	0.25	0.29

Ejemplo 22: Resultados de estabilidad

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**2 m/25 °C**	**3 m/25 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.94	8.91	8.95	8.97
Color	< BY9	< BY9	< BY9	< BY9
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	24.80	24.34	25.05	25.02
∑IMP (%IN)	0.24	0.25	0.24	0.29

Ejemplo 23: Resultados de estabilidad

Nombre	**Cero**	**1 m/25 °C**	**2 m/25 °C**	**3 m/25 °C**
Apariencia	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora	Solución incolora
pH	8.92	8.89	8.95	8.94
Color	< BY9	< BY9	< BY9	< BY9
Claridad	< I	< I	< I	< I
PXD (mg/ml)	24.73	25.01	24.94	24.99
∑IMP (%IN)	0.29	0.28	0.29	0.30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida adecuada para la administración parenteral que comprende:
   a. diácido pemetrexed;
   b. arginina;
   c. al menos un antioxidante monotiólico;
   d. 10-200 mg/ml de propilenglicol, y
   e. uno o más solventes parenterales,

   en donde la preparación se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte y en donde la arginina está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un pH de la composición en el intervalo de 8.3 a 9.1.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antioxidante monotiólico es L-cisteína.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde L-cisteína está presente en una concentración de 0.5-4 mg/ml.

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la concentración de propilenglicol está en el intervalo de 20-50 mg/ml.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el solvente parenteral se selecciona de: etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, glicerol y agua o mezclas de estos.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el solvente parenteral es agua.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la arginina está presente en al menos 2.5 equivalentes (mol/mol) con relación al diácido pemetrexed.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende opcionalmente al menos un agente quelante.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente quelante es ácido cítrico.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la concentración de diácido pemetrexed es de 25-50 mg/ml.

11. Un proceso para preparar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende disolver arginina, diácido pemetrexed, el antioxidante monotiólico, opcionalmente el agente quelante y propilenglicol en el solvente, completando el volumen mediante el uso de agua, filtrando y llenando los viales de vidrio.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende la etapa de esterilización terminal.

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y el cáncer de pulmón de células no pequeñas.