





 \bigcirc Número de publicación: $2\ 344\ 674$

21) Número de solicitud: 200802389

(51) Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01) **A61K 47/10** (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)

② SOLICITUD DE PATENTE A1

- 22 Fecha de presentación: 07.08.2008
- (43) Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2010**
- 43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 02.09.2010
- Solicitante/s: GP PHARM, S.A.
 Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars
 Ctra. Comarcal C-244, Km. 22
 08777 Sant Quintí de Mediona, Barcelona, ES
- Inventor/es: Parente Dueña, Antonio; Garcés Garcés, Josep y Mis Vizcaíno, Ricard
- (74) Agente: Carvajal y Urquijo, Isabel
- (54) Título: Composición farmacéutica inyectable de taxanos.
- 37 Resumen:

Composición farmacéutica inyectable de taxanos. Nueva composición farmacéutica inyectable de taxanos. Composición estable que presenta un bajo porcentaje de etanol y una relación etanol/taxano inferior al de las composiciones farmacéuticas de taxanos del estado de la técnica.

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica inyectable de taxanos.

5 Campo de la invención

La presente invención se encuadra en general dentro del campo de la biomedicina y en particular se refiere a una nueva composición farmacéutica inyectable de taxanos y su uso para el tratamiento de tumores cancerosos.

O Antecedentes de la invención

Se sabe desde hace tiempo que taxanos como paclitaxel y docetaxel tienen un efecto biológico útil en el tratamiento de tumores cancerosos. Igualmente se conoce la baja solubilidad de estos compuestos en disolventes aptos como inyectables, lo que ha supuesto el desarrollo de distintas formulaciones conteniendo diferentes tensioactivos y/u otros excipientes.

Así por ejemplo, el documento EP 0593601 B1 describe una composición de un taxano conteniendo un tensioactivo seleccionado del grupo formado por polisorbatos (Tween®), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor®) y ésteres de polioxietilen glicoles (Emulphor®) y menos de un 5% de etanol. El documento EP 0593656 B1 describe una composición de un taxano conteniendo polisorbato y etanol. Por problemas de estabilidad, la composición comercial de docetaxel según estas invenciones se presenta en dos viales, uno conteniendo una disolución de docetaxel en polisorbato 80 y un segundo vial conteniendo una disolución acuosa de etanol. Los dos viales se deben mezclar obteniendo una disolución premezcla que tiene una estabilidad física y química de 8 horas y que debe diluirse después de su preparación en una bolsa para perfusión para ser administrada a continuación (Características de producto de la ficha técnica de docetaxel). Este sistema conlleva pues dos diluciones de docetaxel antes de su administración, la imposibilidad de obtener una composición lista para ser utilizada que pueda almacenarse y un manejo laborioso de un compuesto citotóxico, lo que supone un riesgo para el profesional sanitario.

El documento EP 0671912 B1 describe una composición inyectable de doble compartimento para la preparación de una solución para perfusión compuesta en su primer compartimento por una disolución con menos del 5% de etanol, un taxano, y un tensioactivo seleccionado entre los polisorbatos, éter ésteres de óxido de etileno, y de glicéridos de ácidos grasos, y en su segundo compartimento por un diluyente elegido entre los disolventes orgánicos de peso molecular inferior a 200 o sales inorgánicas. Según los ejemplos de este documento, la disolución del primer contenedor se prepara según la patente EP 0593601 B1. Y según se describe en EP 0593601 B1, las disoluciones de paclitaxel o docetaxel sin etanol presentan una estabilidad física comprendida entre 8 y 100 horas y varios meses. Por contra, no hay un solo dato ni en EP 0593601 B1, ni en EP 0671912 que mencione una estabilidad física y química de varios meses, o tan siquiera de una semana, de una composición inyectable o para perfusión comprendiendo en un solo contenedor un taxano, etanol y un tensioactivo. Además, y tal como se ha indicado aquí anteriormente, la ficha técnica de docetaxel ante la Agencia Europea del Medicamento señala que la estabilidad de una disolución acuosa de docetaxel en etanol y polisorbato 80 es de tan solo 8 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente.

Por otro lado, el documento WO 2007/020085 A2 describe composiciones inyectables o para perfusión que comprenden en un solo contenedor un taxano, un disolvente fisiológicamente aceptable y un tensioactivo fisiológicamente aceptable. Opcionalmente estas composiciones contienen también ácido cítrico. De esta manera el vial no tiene que ser reconstituido y se inyecta directamente en la bolsa de perfusión. En este documento se indica que la composición se degrada menos de un 5% cuando se almacena durante 3 meses a 40°C. Según una realización preferida en ese documento, la composición comprendiendo un taxano, etanol y un tensioactivo distinto de polisorbato tendría un porcentaje de etanol como mínimo del 18% en peso con una relación en peso etanol/taxano de 7,9/1. Por otro lado, la cantidad de tensioactivo en la composición es de 12 a 35 veces en peso la cantidad de taxano, si bien esta relación depende del tensioactivo y en los casos particulares de Solutol® HS15 y de Tween® 80 las cantidades de tensioactivo en los ejemplos son de 30 y 26 veces en peso la cantidad de taxano, respectivamente. Asimismo, los porcentajes de etanol en las composiciones de los ejemplos de ese documento varían entre un 34% en peso y un 58% en peso, con unas relaciones en peso etanol/taxano que varían entre 16,5/1 y 26,3/1. Si el tratamiento necesitara la administración de dosis elevadas de taxanos, requeriría la administración de un gran volumen de composición y por consiguiente de etanol.

El documento WO 00/20036 A1 describe una composición farmacéutica que comprende paclitaxel, agua, un ácido, siendo el preferido el ácido cítrico, y uno o varios disolventes orgánicos, siendo los preferidos triacetina, glicerina, etanol y Solutol® HS15. En este documento se extrapola a partir de los valores de degradación a 70°C durante 16-24 horas, que la estabilidad de una composición de la invención a temperatura ambiente será mayor de 18 meses. Asimismo, la cantidad de Solutol® HS15 en la composición según la descripción detallada de este documento se puede concluir que está entre 50 y 200 veces en peso la cantidad de paclitaxel. Además, la cantidad de etanol absoluto varía entre 12,5 y 166,7 veces la cantidad de paclitaxel en peso (tabla 1). Así pues, la administración de dosis elevadas de paclitaxel conllevaría la administración de elevadas cantidades de etanol.

Asimismo, el documento EP 0876145 A1 describe una disolución de taxanos que se puede almacenar y que comprende un taxano, etanol, un monoéster de ácido graso de polioxietilen sorbitano (Tween®) y aceite de ricino polietoxilado (Cremophor®). Según una realización preferida, la disolución de la invención contiene de un 15% a un 30%

en volumen de etanol, y se puede calcular que la cantidad de etanol está entre 19,7 y 59 veces la cantidad de taxanos. Según las formulaciones de los ejemplos de este documento la relación etanol/paclitaxel es 26,3/1 en peso.

El documento WO 2005/020962 A1 describe composiciones administradas a través de cualquier vía, que comprenden un agente terapéutico insoluble en agua, en particular un taxano, vitamina E, etanol, un aumentador de la biodisponibilidad y como tensioactivo tiloxapol o mezclas de tiloxapol y TPGS (succinato de vitamina E esterificado con polietilenglicol). Según una realización en la descripción la cantidad de paclitaxel está entre el 0,5 y el 4% en peso de composición, preferiblemente entre el 1,5% y el 3% en peso. Según otra realización en la descripción de la invención, la proporción relativa de etanol está entre el 5% en peso y el 50% en peso de la composición final, preferiblemente es igual al 30% en peso, si bien en esta realización no se mencionan cuales son los agentes terapéuticos que podrían disolverse sólo en un 5% de etanol ni en qué cantidad de los mismos. Según los ejemplos de este documento en que aparecen conjuntamente etanol y taxanos, se puede calcular que la cantidad de etanol es de 10 a 20 veces en peso la cantidad de paclitaxel y representa el 30% en peso de las composiciones de los ejemplos.

Además, el documento WO 2005/097105 A1 describe una composición inyectable de taxanos comprendiendo polietilenglicol 15-hidroxiestearato (Solutol[®] HS15) y glicofurol como solubilizantes y esta composición mejora la solubilidad a la vez que reduce la toxicidad. Adicionalmente, esta composición contiene un agente ácido para ajustar el pH de la disolución, preferiblemente entre 4 y 6. Sin embargo, la estabilidad de las composiciones de los ejemplos que contienen paclitaxel no es farmacéuticamente aceptable ya que presentan una degradación que en el mejor de los casos es superior al 0,7% tan solo después de 48 horas a 40°C.

Los documentos DE 19925211 A1, EP 0835657 A1, EP 0674510 A1, WO 03/053350 A2, WO 03/022247 A1, WO 2005/020962 A1 se refieren a disoluciones de taxanos con diferentes disolventes y tensioactivos, conteniendo ácidos para mejorar la estabilidad química de las disoluciones.

Por otro lado, algunos tensioactivos pueden presentar problemas de toxicidad, hipersensibilidad o disnea. Así pues, existe todavía la necesidad de encontrar una composición farmacéutica física y químicamente estable de taxanos que permita reducir los niveles de etanol y tensioactivo de las composiciones farmacéuticas del estado de la técnica y que a la vez reduzca el número de manipulaciones que hay que realizar para preparar la disolución final inyectable.

Los documentos US 2004/127551 A1, WO 01/72299 A1, WO 03/057208 A1, EP 1479382 A1 y WO 00/78247 A1 describen composiciones de administración oral que comprenden un taxano, un vehículo, preferiblemente un tensioactivo y un co-solubilizador. En particular, las composiciones de los tres primeros documentos contienen también un estabilizador. Los co-solubilizadores de las composiciones de los cinco documentos son agentes que reducen la viscosidad de la composición y que aumentan la fluidez de la composición a la temperatura del cuerpo humano. Entre los co-solubilizadores que reducen la viscosidad se mencionan tensioactivos, etanol, agua y ésteres de citratos como tributil citrato, trietil citrato y acetil trietil citrato entre otros. La cantidad de co-solubilizador en las composiciones puede ser hasta un 90% del peso de la composición. En una realización preferida, el co-solubilizador es etanol y la composición comprende de un 5 a un 50% en peso de etanol, preferentemente de un 10 a un 30% en peso y más preferentemente un 20% en peso. Pero según las realizaciones preferidas y las realizaciones de los ejemplos se observa que las composiciones contienen de un 19,5 a un 22,4% en peso de etanol y la cantidad de etanol está entre 16,2 y 18,6 veces la cantidad de paclitaxel. Por otro lado es preciso recordar aquí los problemas de absorción y tolerancia que han tenido hasta la fecha las formulaciones de administración oral de paclitaxel, lo que ha impedido hasta la fecha la comercialización de un fármaco de administración oral de paclitaxel.

El documento EP 1194120 A1 describe una composición farmacéutica que comprende un triglicérido, un soporte que comprende al menos dos tensioactivos, uno de ellos hidrófilo, y un agente terapéutico entre los que se encuentra el paclitaxel. Opcionalmente, esta composición puede incluir un agente solubilizador que aumenta la solubilidad del agente terapéutico o del triglicérido de la composición. Entre otros solubilizadores se nombran el trietil citrato, tributil citrato, acetil trietil citrato y acetil tributil citrato, si bien no se indica ni en la descripción, ni en los ejemplos de ese documento que esos ésteres alquílicos de citratos sean solubilizadores de taxanos en composiciones farmacéuticas que comprenden etanol.

Sorprendentemente hemos encontrado que la adición de ésteres alquílicos del ácido cítrico permite obtener composiciones farmacéuticas de taxanos estables y aptas para la administración parenteral con un bajo contenido en etanol y una menor concentración de tensioactivos.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas estables de administración parenteral de taxanos, útiles para el tratamiento de tumores cancerosos.

Así pues, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable de administración parenteral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz taxano, al menos un tensioactivo, al menos un éster alquílico del ácido cítrico y etanol

En la presente invención con "taxano" nos referimos a paclitaxel, docetaxel, sus derivados, análogos, metabolitos, profármacos, hidratos y sus sales. En una realización particular, el taxano de la composición de la invención se selec-

3

30

25

15

ciona del grupo formado por paclitaxel, docetaxel anhidro o docetaxel trihidrato, preferentemente docetaxel anhidro o docetaxel trihidrato.

En la presente invención con "estable" nos referimos a que la composición cumple con los criterios de estabilidad farmacéutica recogidos en la versión Q1A(R2) de 6 de febrero de 2003 por la Conferencia Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de fármacos de uso humano, *International Conference on Harmonization* (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

En una realización particular, la cantidad de etanol en la composición de la invención es inferior al 20% en peso de la composición y preferentemente es inferior al 15% en peso de la composición.

En una realización particular, la concentración de taxano en la composición de la invención está comprendida entre 0,05 mg/ml y 220 mg/ml, preferentemente entre 10 mg/ml y 80 mg/ml. En una realización preferida, la cantidad de taxano en la composición de la invención está comprendida entre el 2% en peso y el 5% en peso de la composición.

En otra realización particular, la cantidad de etanol en peso en la composición de la invención es inferior a 7 veces la cantidad de taxano en peso, preferentemente es inferior a 5 veces la cantidad de taxano en peso y más preferentemente es inferior a 3 veces la cantidad de taxano en peso.

En otra realización particular, el tensioactivo de la composición de la invención es cualquier tensioactivo no-iónico farmacéuticamente aceptable y conocido en el estado de la técnica, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, monoésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano (Tween®, Emalex, Nikkol, Hodag, Dacol o Liposorb), monoésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span®), polietilenglicol 15-hidroxiestearato (Solutol® HS15), polietilenglicol ésteres de ácidos grasos (Crodet, Cithrol, Kessco®, Nikkol, Mapeg®, Myrj, Tagat®, Aldo®, Capmul®, Glycerox, Lactomul® o Emerest®), ésteres de polioxietilen glicoles (Emulphor®), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor®, Emalex, Eumulgin®, Nikkol, Cerex o Simusol®), poliglicerol ésteres de ácidos grasos (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol®), polietilenglicol éteres (Volpo o Brij®), poloxámeros (Lutrol® o Pluronic®), polioxietilen feniléteres (Tritón® o Igepal®), o mezclas de ellos. Preferentemente el tensioactivo se selecciona del grupo formado por Tween®, Solutol® HS15, Lutrol®, Cremophor® o mezclas de ellos, más preferentemente del grupo formado por Tween® y Solutol® HS15.

La cantidad total de tensioactivos en la composición de la invención depende del balance hidrófilo/lipófilo de cada tensioactivo y de su peso molecular. En una realización particular, la cantidad total de tensioactivos en la composición es de 1 a 50 veces en peso la cantidad de taxano en la composición, preferentemente es de 10 a 30 veces en peso la cantidad de taxano, y en particular es de 15 a 20 veces en peso la cantidad de taxano. En una realización particular, cuando el tensioactivo de la composición de la invención es únicamente Solutol[®] HS15, la cantidad de tensioactivo es de 10 a 25 veces en peso la cantidad de taxano en la composición, preferentemente de 15 a 20 veces en peso. En una realización particular, cuando el tensioactivo de la composición de la invención es únicamente Tween[®] 80, la cantidad de tensioactivo es de 7 a 15 veces en peso la cantidad de taxano en la composición, preferentemente de 10 a 12 veces en peso.

En la presente invención, el término "éster alquílico del ácido cítrico" se refiere a un citrato, sustituido o no el citrato por un grupo acetilo, donde la parte alquílica del éster es un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, trietil citrato, acetil trietil citrato, tributil citrato, acetil tributil citrato, trimetil citrato, trihexil citrato, acetil trihexil citrato, acetil trioctil citrato o mezclas de ellos. Preferentemente el éster alquílico del ácido cítrico se selecciona del grupo formado por trietil citrato, acetil trietil citrato, tributil citrato.

En otra realización particular la cantidad total de ésteres alquílicos del ácido cítrico es de 0,1 a 10 veces en peso la cantidad de taxano en la composición, preferentemente es de 1 a 5 veces en peso la cantidad de taxano en la composición.

En otra realización particular, la cantidad de etanol en la composición de la invención está comprendida entre el 5% en peso y el 15% en peso de la composición, preferentemente entre el 7% en peso y el 12% en peso.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la invención comprende adicionalmente al menos un ácido para bajar el pH de la disolución a un valor entre 2 y 6, preferentemente entre 2,5 y 4,5. El ácido opcionalmente comprendido en la composición de la invención es cualquier ácido mineral, ácido orgánico y/o amino ácido que permita obtener el pH anterior, como por ejemplo y sin sentido limitativo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido benceno sulfónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido diatrizoico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido hidracrílico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, tirosina o mezclas de ellos. En una realización preferente, el ácido que se adiciona a la composición de la invención se selecciona del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido aspártico y glicina.

En otra realización particular, la administración parenteral de la composición de la invención se realiza mediante bolus, infusión y/o perfusión intravenosa, siendo preferida la administración mediante solución para perfusión.

4

_ -

50

En otra realización particular, la composición de la invención se presenta como una disolución homogénea en forma de jeringa precargada, vial, ampolla, frasco, bolsa para perfusión o cualquier otro material de acondicionamiento conocido por el experto en la materia.

La composición objeto de la presente invención puede prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el estado de la técnica. En particular, la composición de la presente invención se prepara en condiciones estériles.

En otro aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención se utiliza para el tratamiento de cualquier tipo de tumor canceroso para el que los taxanos son eficaces en la inhibición del crecimiento y/o en la eliminación del tumor, como por ejemplo y sin sentido limitativo, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga, carcinoma de riñón, carcinoma de próstata, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de cuello, garganta y boca, carcinoma cerebral, glioblastoma y linfoma.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la composición de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier tipo de tumor canceroso para el que los taxanos son eficaces en la inhibición del crecimiento y/o en la eliminación del tumor, como por ejemplo y sin sentido limitativo, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga, carcinoma de riñón, carcinoma de próstata, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de cuello, garganta y boca, carcinoma cerebral, glioblastoma y linfoma.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un método del tratamiento de tumores cancerosos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la invención en adyuvancia o en combinación con uno o más medicamentos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente para el tratamiento del cáncer. Entre los agentes para el tratamiento del cáncer se incluyen por ejemplo y sin sentido limitativo, doxorubicina, ciclofosfamida, trastuzumab, capecitabina, cisplatino, prednisona, prednisolona, 5-fluorouracilo, leuprolide, buserelina, goserelina, histrelina o triptorelina.

En otro aspecto de la invención, hemos encontrado que la dilución directa de la composición de la invención en un vehículo acuoso origina una solución para perfusión caracterizada por ser una microemulsión o microsuspensión conteniendo al menos un tensioactivo, un taxano, al menos un éster alquílico del ácido cítrico, etanol y opcionalmente un ácido. En una realización preferida, el vehículo acuoso se selecciona del grupo formado por suero glucosado al 5% y suero salino al 0,9%. En otra realización preferida, el máximo de la curva de distribución del tamaño de partículas en la microemulsión o microsuspensión está entre 0,2 nm y 40 nm, preferentemente entre 2 nm y 30 nm, y más preferentemente entre 5 nm y 15 nm.

La dosis de la composición de la invención que debe administrarse depende de varios factores que incluyen, el taxano en concreto, el estado del paciente, el peso del paciente, la severidad del tumor a ser tratado, la forma y frecuencia de administración. En una realización preferida, la concentración de docetaxel en la composición para perfusión está comprendida entre 0,05 mg/ml y 1,2 mg/ml, preferentemente está comprendida entre 0,05 mg/ml y 0,74 mg/ml, administrándose hasta 100 mg/m² cada 3 semanas. En otra realización preferida, la concentración de paclitaxel en la composición para perfusión está comprendida entre 0,05 mg/ml y 1,2 mg/ml, administrándose hasta 220 mg/m² cada 3 semanas.

45 Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente hemos encontrado una composición farmacéutica estable de administración parenteral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de taxano, al menos un tensioactivo, al menos un éster alquílico del ácido cítrico y etanol en una cantidad inferior al 15% en peso.

Ejemplos

Los presentes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la invención y nunca limitativos

Ejemplo 1

Composición farmacéutica de docetaxel preparada a partir de un partir de un primer procedimiento

En un reactor de 10 L de capacidad provisto de agitación mecánica y camisa de calefacción previamente calentada a 30°C, se disponen 20 g de docetaxel anhidro. Sobre él se adicionan 75 g de tributil citrato, 26 g de etanol absoluto, 4 g de ácido aspártico y 240 g de Tween[®] 80 previamente fundido por calentamiento a 40°C. Se agita intensamente la mezcla hasta que todo el docetaxel anhidro se ha disuelto completamente. La disolución resultante se esteriliza por filtración a través de un filtro absoluto de 0,22 μm de diámetro de poro, y se dosifica.

55

50

55

Ejemplo 2

Composición farmacéutica de docetaxel preparada a partir de un segundo procedimiento

En un recipiente de acero inoxidable o de vidrio provisto de tapa hermética, agitación mecánica y camisa de calefacción, se colocan 350 g de Lutrol[®] F 68 y se calienta el contenido a 120°C durante 30 minutos para asegurar la esterilización del producto. Posteriormente se enfría el contenido del reactor hasta alcanzar una temperatura entre 30 y 35°C.

En otro recipiente provisto de cierre hermético, agitación mecánica y camisa de calefacción, se disponen 20 g de docetaxel anhidro, 75 g de acetil trietil citrato, 7 g de ácido láctico y 70 g de etanol absoluto. La mezcla se agita hasta que todo el docetaxel está totalmente disuelto. La disolución resultante se trasvasa a través de un filtro esterilizante de 0,22 µm de diámetro de poro al interior del recipiente que contiene el Lutrol[®] F 68 estéril.

El contenido del reactor se agita durante 30 minutos hasta conseguir una disolución homogénea y totalmente transparente, y se dosifica.

Ejemplo 3

20

25

30

35

Composición farmacéutica de docetaxel preparada a partir de un tercer procedimiento

En un recipiente de acero inoxidable o de vidrio provisto de tapa hermética, agitación mecánica y camisa de calefacción, se colocan 350 g de Solutol[®] HS15 y se calienta el contenido a 30-35°C hasta conseguir que funda totalmente.

En otro recipiente provisto de cierre hermético, agitación mecánica y camisa de calefacción, se disponen 20 g de docetaxel trihidrato, 85 g de trihexil citrato y 65 g de etanol absoluto. La mezcla se agita hasta que todo el docetaxel está totalmente disuelto.

Se mezclan ambas disoluciones y se agita suavemente hasta total homogeneización.

La disolución resultante se esteriliza por filtración a través de un filtro esterilizante de $0,22~\mu m$ de diámetro de poro, y se dosifica.

Ejemplo 4

Composición farmacéutica de docetaxel

La composición se prepara según el mismo procedimiento que el ejemplo 1, pero a partir de 20 g de docetaxel anhidro, 60 g de trietil citrato, 50 g de etanol absoluto, 6 g de ácido cítrico y 350 g de Solutol[®] HS15.

45 Ejemplo 5

Composición farmacéutica de paclitaxel

La composición se prepara según el mismo procedimiento que el ejemplo 1, pero a partir de 20 g de paclitaxel, 75 g de trietil citrato, 26 g de etanol absoluto y 200 g de Cremophor[®] EL.

Ejemplo 6

55 Ejemplo de estabilidad

La composición farmacéutica preparada según el ejemplo 4 se sometió a condiciones de almacenamiento a 5°C y de envejecimiento acelerado a 25°C según se describe en el documento Q1A(R2) para las pruebas de estabilidad para nuevos drogas farmacéuticas de la Conferencia Internacional para la Armonización de requisitos técnicos para el registro de fármacos de uso humano.

El análisis de estabilidad se realizó mediante HPLC según el siguiente método cromatográfico:

■ Eluyentes: Agua y acetonitrilo,

• Columna: Waters symmetry C18 3.5 μ m 4.6x100 mm

6

,,,

.-

■ Temperatura: 30°C

■ Flujo: 1,0 mL/min.

Detección: UV a 225 nm

■ Isocrático: A/B 60:40

Los resultados se resumen en la tabla 1:

TABLA 1

Temperatura de estudio	Impurezas totales iniciales	Impurezas totales después de 6 meses
5 °C	0,72%	0,7%
25 °C	0,72%	0,89%

Ejemplo 7

10

15

20

25

45

50

55

Preparación de una solución para perfusión

Para la administración en humanos del producto, se debe de realizar una dilución previa del preparado en disolución de glucosa al 5% o bien en disolución de cloruro sódico al 0,9%.

Para ello se toma una bolsa o una botella para perfusión que contenga 250 ml de disolución de glucosa al 5% o de disolución de cloruro sódico al 0,9%. A esta bolsa o botella para perfusión se le inyecta un volumen adecuado de cualquiera de las disoluciones obtenidas en los ejemplos 1 a 5. La bolsa o botella para perfusión así tratada se agita suavemente hasta obtener una disolución totalmente transparente. El volumen de preparado inyectado dentro de la bolsa o botella para perfusión debe de ser suficiente para que la concentración de droga en la bolsa para perfusión sea inferior a 1,2 mg/ml de taxano. Si se precisa administrar una dosis superior a 250 mg de activo, entonces se deberá preparar un volumen superior de solución para perfusión.

Ejemplo 8

40 Medición del tamaño medio de partícula

Se midió el tamaño de partículas para la composición para perfusión del ejemplo 6 en suero salino al 0,9% para la composición del ejemplo 4 en un equipo Zetasizer Nano S mediante la técnica de Dinamic Light Scattering (DLS). La tabla 2 muestra los valores a distintos tiempos de tamaño de partícula según el parámetro Z average..

TABLA 2

 Tiempo (horas)
 Z average (nm)

 0
 11,7

 1
 11,6

 2
 11,6

 4
 11,9

50 Ejemplo 9

Estudio comparativo de toxicidad

Se realizó un estudio comparativo de toxicidad en ratas a las que se administró o bien la composición del ejemplo 4 o bien la formulación de Taxotere® a dosis única de 2,75 veces la dosis máxima en humanos. Se evaluó la mortalidad, signos clínicos, variación del peso, hematología y patología macroscópica durante 14 días, obteniéndose resultados similares para las dos formulaciones.

REIVINDICACIONES

- 1. Composición farmacéutica estable de administración parenteral, que comprende un taxano, al menos un tensioactivo, al menos un éster alquílico del ácido cítrico y etanol.
 - 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la cantidad de etanol es inferior al 20% en peso.
 - 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde la cantidad de etanol es inferior al 15% en peso.
- 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el taxano se selecciona del grupo formado por paclitaxel, docetaxel anhidro o docetaxel trihidrato.
- 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración de taxano está comprendida entre 0,05 mg/ml y 220 mg/ml.
 - 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, donde la concentración de taxano está comprendida entre 10 mg/ml y 80 mg/ml.
- 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de etanol en peso es inferior a 7 veces la cantidad de taxano en peso.
 - 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, donde la cantidad de etanol en peso es inferior a 5 veces la cantidad de taxano en peso.
- 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde la cantidad de etanol en peso es inferior a 3 veces la cantidad de taxano en peso.
- 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tensioactivo se selecciona del grupo formado por monoésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, monoésteres de ácidos grasos de sorbitano, polietilenglicol 15-hidroxiestearato, polietilenglicol ésteres de ácidos grasos, ésteres de polioxietilen glicoles, aceites de ricino polietoxilados, poliglicerol ésteres de ácidos grasos, polietilenglicol éteres, poloxámeros, polioxietilen feniléteres o sus mezclas.
- 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad total de tensioactivos es de 1 a 50 veces en peso la cantidad de taxano.
 - 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, donde la cantidad total de tensioactivos es de 10 a 30 veces en peso la cantidad de taxano.
- 40 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, donde la cantidad total de tensioactivos es de 15 a 20 veces en peso la cantidad de taxano.
- 14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el éster alquílico del ácido cítrico se selecciona del grupo formado por trietil citrato, acetil trietil citrato, tributil citrato, acetil tributil citrato, trimetil citrato, trihexil citrato, acetil tributil citrato, acetil trioctil citrato o mezclas de ellos.
 - 15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad total de ésteres alquílicos del ácido cítrico es de 0,1 a 10 veces en peso la cantidad de taxano.
- 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde la cantidad total de ésteres alquílicos del ácido cítrico es de 1 a 5 veces en peso la cantidad de taxano.
- 17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de etanol está comprendida entre 5% en peso y el 15% en peso.
 - 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, donde la cantidad de etanol está comprendida entre 7% en peso y el 12% en peso.
- 19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un ácido que ajusta el pH de la composición a un valor comprendido entre 2 y 6.
 - 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, donde el pH de la composición se ajusta a un valor comprendido entre 2,5 y 4,5.
- 21. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde el ácido se selecciona del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido benceno sulfónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido diatrizoico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido hidracrílico, ácido

fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, tirosina o mezclas de ellos.

- 22. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se presenta en forma de jeringa precargada, vial, ampolla, frasco o bolsa para perfusión.
 - 23. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la administración parenteral se realiza mediante bolus, infusión y/o perfusión intravenosa.
- 24. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de tumores cancerosos.
 - 25. Composición farmacéutica según la reivindicación 28, donde el tumor canceroso se selecciona del grupo formado por carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga, carcinoma de riñón, carcinoma de próstata, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de cuello, garganta y boca, carcinoma cerebral, glioblastoma y linfoma.

15

65

- 26. Composición para perfusión **caracterizada** porque es una microemulsión o microsuspensión obtenida por mezcla directa de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo acuoso adecuado para la perfusión intravenosa.
 - 27. Composición para perfusión según la reivindicación 26, **caracterizada** porque el vehículo acuoso se selecciona del grupo formado por suero glucosado y suero salino.
- 28. Composición para perfusión según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, **caracterizada** porque el máximo de la curva de distribución del tamaño de las partículas de la microemulsión o microsuspensión está entre 0,2 nm y 40 nm.
- 29. Composición para perfusión según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, **caracterizada** porque la concentración de taxano en la microemulsión o microsuspensión está comprendida entre 0,05 mg/ml y 1,2 mg/ml.



(1) ES 2 344 674

(21) Nº de solicitud: 200802389

22 Fecha de presentación de la solicitud: 07.08.2008

32 Fecha de prioridad:

		,
INFORME SOBRE FL	FSTADO DE LA	TECNICA

(51)	Int. Cl.:	Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	60	Documentos citados R	eivindicaciones afectadas
X	EP 1479382 A1 (IVAX RESEARCH, INC) 24.11.2004, ejemplo 10; reivindicaciones.		1-29
Α	WO 2005048989 A1 (ALZA 0	CORPORATION) 02.06.2005, reivindicaciones.	1-29
Α	WO 0101960 A1 (LIPOCINE página 52; reivindicaciones.	, OINCE) 11.01.2001, ejemplo 7,	1-29
Α	WO 9723208 A1 (GENELAB	S TECNOLOGIES, INC) 03.07.1997, ejemplo 1.	1-29
А	WO 2007020085 A2 (SANDO	DZ, AG) 22.02.2007, ejemplos.	1-29
Categori	ía de los documentos citados		
X: de part Y: de part misma	icular relevancia icular relevancia combinado con otro/s o categoría el estado de la técnica	O: referido a divulgación no escrita	
	nte informe ha sido realizado todas las reivindicaciones	para las reivindicaciones nº:	
Fecha d	e realización del informe	Examinador	Página
	12.08.2010	H. Aylagas Cancio	1/4

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

 N° de solicitud: 200802389

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
A61K 31/337 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) A61K
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) INVENES, EPODOC,WPI, EMBASE, BIOSIS, NPL, MEDLINE

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200802389

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.08.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) Reivindicaciones SÍ

Reivindicaciones 1-29 NO

Actividad inventiva Reivindicaciones SÍ

(Art. 8.1 LP 11/1986) Reivindicaciones 1-29

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial.** Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200802389

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1479382 A1	24-11-2004
D02	WO 2005048989 A1	02-06-2005
D03	WO 0101960 A1	11-01-2001
D04	WO9723208 A1	03-07-1997
D05	WO2007020085 A2	22-02-2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica estable de administración parenteral que comprende un taxano, al menos un tensioactivo, al menos un éster alquílico del ácido cítrico y etanol. El taxano se selecciona del grupo formado por paclitaxel, docetaxel anhidro o docetaxel trihidrato. El tensioactivo se selecciona del grupo formado por monoesteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, monoésteres de ácidos grasos de sorbitano, etc. El éster alquílico del ácido cítrico se selecciona del grupo formado por trietil citrato, acetil trietil citrato, etc y la cantidad de etanol está comprendida entre el 5% y 15% en peso. Estas composiciones se utilizan para el tratamiento de tumores cancerosos.

El documento D1 se refiere a una composición para administración oral que comprende un taxano como ingrediente activo, preferiblemente un agente antitumoral como paclitaxel o docetaxel y un vehículo terapéuticamente inactivo que comprende un transportador aceptable farmacéuticamente para dicho taxano. Este vehículo incluye al menos un surfactante no iónico o emulsificante seleccionado entre esteres polioxietilados de estearato, esteres polioxietilados de sorbitano, etc (ver reivindicación 2). Y entre los agentes que reducen la viscosidad se incluyen los ésteres de citrato. Así en el ejemplo 10 se cita la utilización de polisorbato 80 como surfactante junto con tributil citrato o acetil trietil citrato y con etanol.

En los documentos D2 se cita la utilización de solventes tales como trietil citrato, tributil citrato acetil trietil citrato en composiciones inyectables (ver reivindicaciones 1 y 21). En el documento D3 (ver página 12, 52 y reivindicaciones) se citan diferentes surfactantes, alcoholes tales como etanol y esteres de citratos mencionados anteriormente como vehículos transportadores en composiciones farmacéuticas con distintos principios activos (ver ejemplo 7).

Los documentos D4 y D5 se refieren a composiciones inyectables de derivados de taxano que llevan en su composición surfactantes, etanol y acido cítrico \cdot

Por lo tanto, a la vista del documento D1 la materia de las reivindicaciones 1-29 carece de novedad y de actividad inventiva. Además a las vista de los documentos citados (D2-D5) es de sobra conocida en el estado de la técnica la utilización de los vehículos citados en la presente solicitud tanto en composiciones para administración oral como inyectables en distintas preparaciones farmacéuticas.

En consecuencia las reivindicaciones 1-29 carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P