

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 924**

51 Int. Cl.:
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 9/133 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04810266 .9**
96 Fecha de presentación: **03.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1682116**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Método para preparar partículas submicrónicas de paclitaxel o docetaxel**

30 Prioridad:
07.11.2003 US 703395

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
**BAXTER INTERNATIONAL INC.
ONE BAXTER PARKWAY
DEERFIELD, ILLINOIS 60015, US**

72 Inventor/es:
**CHAUBAL, Mahesh;
WERLING, Jane y
RABINOW, Barrett, E.**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

ES 2 388 924 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

Método para preparar partículas submicrónicas de paclitaxel o docetaxel

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a la formación de partículas submicrónicas de paclitaxel o docetaxel por precipitación de paclitaxel o docetaxel en un medio acuoso para formar una pre-suspensión, seguida de
10 homogeneización. Como revestimiento para las partículas se emplean agentes tensioactivos con fosfolípidos conjugados con polímeros solubles en agua o hidrófilos, tales como polietilenglicol (PEG). En general, las partículas producidas tienen un tamaño de partícula medio inferior a aproximadamente 1.000 nm y no se solubilizan de forma rápida.

Antecedentes de la técnica

15 Cada vez existe mayor cantidad de compuestos orgánicos formulados con el fin de un efecto terapéutico o diagnóstico que son insolubles o poco solubles en solución acuosa. Estos fármacos plantean problemas en cuanto a su administración por las vías de administración descritas. Los compuestos insolubles en agua pueden tener
20 ventajas significativas cuando se formulan en forma de suspensión estable de partículas submicrónicas. Un control preciso del tamaño de partícula es esencial para el uso seguro y eficaz de estas formulaciones. Las partículas deben tener un diámetro inferior a siete micras para atravesar de forma segura los capilares sin provocar embolias (Allen y col., 1987; Davis y Taube, 1978; Schroeder y col., 1978; Yokel y col., 1981). Una solución a este problema es la producción de partículas pequeñas del fármaco candidato insoluble generando una suspensión de micropartículas o nanopartículas. De este modo, fármacos que previamente no se podían formular en un sistema de base acuosa se
25 pueden adecuar para la administración intravenosa. La idoneidad para la administración intravenosa implica un pequeño tamaño de partícula ($< 7 \mu\text{m}$), baja toxicidad (de los componentes de la formulación o de disolventes residuales tóxicos) y biodisponibilidad de las partículas del fármaco después de la administración.

30 Las preparaciones de partículas pequeñas de fármacos insolubles en agua también pueden ser adecuadas para la administración oral, pulmonar, tópica, oftálmica, nasal, bucal, rectal, vaginal, transdérmica u otras vías de administración. El pequeño tamaño de las partículas mejora la tasa de disolución del fármaco, mejorando con ello su biodisponibilidad y potencialmente sus perfiles de toxicidad. En caso de administración por estas vías, puede ser deseable disponer de partículas con un tamaño entre 5 y 100 μm , dependiendo de la vía de administración, la formulación, la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco. Por ejemplo, para la administración oral es deseable
35 disponer de un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 7 μm . Para la administración pulmonar, preferentemente las partículas tienen un tamaño inferior a aproximadamente 10 μm .

El documento WO 99/59550 describe una composición particulada donde las partículas consisten en un núcleo de un compuesto poco hidrófilo/poco lipófilo, por ejemplo un derivado de paclitaxel, rodeado por un conjugado hidrófilo/hidrófobo. Las partículas se pueden preparar disolviendo el compuesto núcleo y el conjugado en un disolvente orgánico, tal como etanol, para formar una solución que posteriormente se añade a una solución acuosa adecuada.

40 El documento WO 2004/082659 describe un procedimiento para preparar partículas pequeñas de un compuesto orgánico, tal como un fármaco. El procedimiento consiste en disolver el compuesto orgánico en un primer disolvente miscible en agua para formar una solución, que después se mezcla con un segundo disolvente para formar una pre-suspensión de partículas. Entonces, la pre-suspensión se trata mediante aportación de energía.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica de partículas submicrónicas de paclitaxel o docetaxel de acuerdo con la reivindicación 1 y una composición farmacéutica obtenible mediante dicho método según la reivindicación 33.

45 Preferentemente, las partículas tienen un tamaño de partícula efectivo medio inferior a aproximadamente 400 nm, de forma especialmente preferente inferior a 200 nm y de forma totalmente preferente inferior a aproximadamente 150 nm.

50 En una realización preferente, el polímero soluble en agua o hidrófilo que se conjuga con el fosfolípido es polietilenglicol (PEG). Opcionalmente, se puede mezclar un segundo modificador superficial en el primer disolvente miscible en agua, o en el segundo disolvente, o en ambos el primer disolvente miscible en agua y el segundo disolvente. Un segundo modificador superficial preferente es un poloxámero.

En una realización, la homogeneización se realiza a aproximadamente 30°C o a mayor temperatura.

Los métodos pueden incluir además la retirada del primer disolvente miscible en agua o de toda la fase líquida de la suspensión. En una realización preferente, el primer disolvente miscible en agua se retira simultáneamente con la homogeneización.

El método también puede incluir la esterilización de la composición.

5 En una realización preferente, las partículas son insolubles.

En otra realización preferente, las partículas no forman agregados bajo condiciones de sollicitación ni durante el almacenamiento.

Estos y otros aspectos y características de la presente invención se describen posteriormente con referencia a las siguientes figuras y la descripción adjunta.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1: representación esquemática de un método de la presente invención.

FIG. 2: representación esquemática de otro método de la presente invención.

FIG. 3: muestra la disolución de dos formulaciones de partículas submicrónicas de paclitaxel.

15 FIG. 4: muestra el efecto de diversas condiciones de obtención en el tamaño de las partículas submicrónicas de paclitaxel.

FIG. 5: muestra el efecto del almacenamiento sobre el tamaño de partículas submicrónicas de paclitaxel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se puede llevar a cabo de muy diversas formas diferentes. Posteriormente se describen realizaciones preferentes de la invención, entendiéndose que la presente descripción se ha de considerar como ilustrativa de los principios de la invención y que no están concebidas para limitar los amplios aspectos de la invención a las realizaciones ilustradas.

25 Preferentemente, el compuesto orgánico o el compuesto farmacéuticamente activo es poco soluble en agua. La expresión "poco soluble en agua" se refiere a una solubilidad en agua para el compuesto inferior a aproximadamente 10 mg/ml, preferentemente inferior a 1 mg/ml. Estos agentes poco solubles en agua son más adecuados para preparaciones en suspensión acuosa, dado que existen alternativas limitadas para formular estos agentes en medio acuoso.

30 La presente invención también se puede poner en práctica con compuestos farmacéuticamente activos solubles en agua encerrándolos en una matriz soporte sólida (por ejemplo de un copolímero de polilactida-poliglicolida, albúmina, almidón) o encapsulándolos en una vesícula circundante impermeable al compuesto farmacéutico. Esta vesícula de encapsulado puede consistir en un revestimiento polimérico, por ejemplo de poliacrilato. Además, las partículas pequeñas preparadas a partir de estos agentes farmacéuticos solubles en agua se pueden modificar para mejorar su estabilidad química y para controlar las propiedades farmacocinéticas de los agentes gracias al control de la liberación de los mismos desde las partículas.

35 Las partículas de la presente invención tienen un tamaño de partícula efectivo medio generalmente inferior a aproximadamente 100 μm , medido por métodos de dispersión de luz dinámicos, por ejemplo espectroscopía de fotocorrelación, difracción láser, dispersión de luz láser de ángulo bajo (*low-angle laser light scattering* - LALLS), dispersión de luz láser de ángulo medio (*medium-angle laser light scattering* - MALLS), métodos de oscurecimiento de luz (por ejemplo el método de Coulter), reología o microscopía (óptica o electrónica). No obstante, las partículas se pueden preparar en un amplio rango de tamaño, por ejemplo entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 40 10 μm , entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 10 nm, entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 10 nm, entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 10 nm, entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 50 nm, entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 50 nm, o cualquier intervalo o combinaciones de intervalos dentro de éstos. El tamaño de partícula efectivo medio preferente depende de factores tales como la vía de administración prevista, la formulación, la solubilidad, la toxicidad y la biodisponibilidad del 45 compuesto.

Para que su adecuación a la administración parenteral, preferentemente las partículas tienen un tamaño efectivo medio inferior a aproximadamente 7 μm y de forma especialmente preferente inferior a aproximadamente 2 μm , o cualquier intervalo o combinaciones de intervalos dentro de éstos. La administración parenteral incluye la inyección intravenosa, intraarterial, intratecal, intraperitoneal, intraocular, intraarticular, intradural, intraventricular, 50 intrapericárdica, intramuscular, intradérmica o subcutánea.

- 5 Los tamaños de partícula para las formas de dosificación oral pueden ser superiores a 2 μm . Las partículas pueden tener tamaños de hasta aproximadamente 100 μm , siempre que tengan suficiente biodisponibilidad y cumplan otras características de las formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral incluyen pastillas, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina blanda y dura, u otro vehículo de suministro para suministrar un fármaco mediante administración oral.
- 10 Los tamaños de partícula para las formas de dosificación pulmonar pueden ser superiores a 500 nm y típicamente inferiores a aproximadamente 10 μm . Las partículas en suspensión se pueden atomizar y administrar mediante un nebulizador para la administración pulmonar. Alternativamente, las partículas se pueden administrar en forma de un inhalador de polvo seco después de retirar la fase líquida de la suspensión, o el polvo seco se puede resuspender en un propelente no acuoso para su administración mediante un inhalador dosificador. Un ejemplo de un propelente adecuado es un hidrofluorocarburo (HFC), tal como HFC-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y HFC-227ea (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano). A diferencia de los clorofluorocarbonos (CFC), los HFC tienen muy poco o ningún potencial de agotamiento de la capa de ozono.
- 15 A partir de las partículas producidas mediante la presente invención también se pueden formular formas de dosificación para otras vías de administración, por ejemplo nasal, tópica, oftálmica, bucal, rectal, vaginal, transdérmica y similares.
- 20 Los procesos para preparar las partículas se pueden dividir en cuatro categorías generales. Cada una de las categorías de proceso comparten los pasos de: (1) disolver el paclitaxel o docetaxel en un primer disolvente miscible en agua para generar una primera solución, (2) mezclar la primera solución con un segundo disolvente o agua para precipitar el paclitaxel o docetaxel y generar una pre-suspensión y (3) homogeneizar la pre-suspensión para obtener una forma estable del paclitaxel o docetaxel con los tamaños deseados dentro de los intervalos arriba definidos. Los pasos de mezclado y de homogeneización se pueden llevar a cabo en etapas consecutivas o de forma simultánea.
- 25 Las categorías de los procesos se distinguen en base a las propiedades físicas del paclitaxel o del docetaxel determinadas mediante estudios de difracción de rayos X, estudios de calorimetría diferencial de barrido (*differential scanning calorimetry* - DSC) u otros estudios adecuados realizados antes y después del paso de homogeneización. En la primera categoría de procesos, antes del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel en pre-suspensión adoptan una forma amorfa, semicristalina o una forma líquida superenfriada con un cierto tamaño de partícula efectivo medio. Después del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel está en forma cristalina con un tamaño de partícula efectivo medio esencialmente igual o inferior al de la pre-suspensión.
- 30 En la segunda categoría de procesos, antes del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel están en forma cristalina y tienen un cierto tamaño de partícula efectivo medio. Después del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel está en forma cristalina y con un tamaño de partícula efectivo medio esencialmente igual al de antes del paso de homogeneización, pero después del paso de homogeneización los cristales son menos propensos a formar agregados.
- 35 La menor tendencia del paclitaxel o docetaxel a formar agregados se observa mediante dispersión luminosa dinámica láser y microscopía óptica.
- 40 En la tercera categoría de procesos, antes del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel están en forma cristalina friable y tienen un cierto tamaño de partícula efectivo medio. El término "friable" quiere decir que las partículas son frágiles y se descomponen muy fácilmente en partículas más pequeñas. Después del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel está en forma cristalina con un tamaño de partícula efectivo medio inferior al de los cristales de la pre-suspensión. Si se dan los pasos necesarios para poner el paclitaxel o el docetaxel en forma cristalina friable, el paso de homogeneización posterior se puede llevar a cabo de forma más rápida y eficaz que en caso de un compuesto de paclitaxel o docetaxel con una morfología cristalina menos friable.
- 45 En la cuarta categoría de procesos, la primera solución y el segundo disolvente se someten simultáneamente al paso de homogeneización. Por consiguiente, no se miden las propiedades físicas del paclitaxel o del docetaxel antes y después del paso de homogeneización.
- 50 Estas cuatro categorías de proceso se describirán por separado posteriormente. No obstante, se ha de entender que las condiciones de proceso, tales como la selección de agentes tensioactivos o de combinaciones de agentes tensioactivos, la cantidad de tensioactivo utilizado, la temperatura de reacción, la velocidad de mezcla de las soluciones, la velocidad de precipitación y similares se pueden seleccionar para posibilitar el procesamiento de cualquier fármaco bajo una cualquiera de las categorías descritas a continuación.
- 55 La primera categoría de procesos, al igual que la segunda, la tercera y la cuarta categoría de procesos se pueden dividir además en dos subcategorías, los Métodos A y B, mostrados esquemáticamente en las FIG. 1 y 2.
- El primer disolvente de acuerdo con la presente invención es un disolvente o una mezcla de disolventes en que el compuesto orgánico de interés es relativamente soluble y que es miscible en el segundo disolvente. Estos disolventes incluyen, de forma no limitativa, compuestos próticos miscibles en agua en los cuales un átomo de

hidrógeno de la molécula está unido a un átomo electronegativo tal como oxígeno, nitrógeno u otro elemento de los Grupos VA, VIA y VIIA de la Tabla Periódica de los Elementos. Ejemplos de estos disolventes incluyen, de forma no limitativa, alcoholes, aminas (primarias o secundarias), oximas, ácidos hidroxámicos, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, amidas y ureas.

- 5 Otros ejemplos de primer disolvente también incluyen disolventes orgánicos apróticos. Algunos de estos disolventes apróticos pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua, pero sólo pueden actuar como aceptores de protones porque carecen de grupos donadores de protones efectivos. Una clase de disolventes apróticos es aquella de los disolventes apróticos dipolares, de acuerdo con la definición de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2ª edición, 1997): disolventes con una permitividad relativa (o constante dieléctrica) comparativamente alta, superior a aproximadamente 15, y un momento dipolar permanente considerable, que no puede donar átomos de hidrógeno adecuadamente lábiles para formar enlaces de hidrógeno fuertes, por ejemplo sulfóxido de dimetilo.

- 15 Los disolventes apróticos dipolares se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en: amidas (totalmente sustituidas, con nitrógeno sin átomos de hidrógeno unidos), ureas (totalmente sustituidas, sin ningún átomo de hidrógeno unido a nitrógeno), éteres, éteres cíclicos, nitrilos, cetonas, sulfonas, sulfóxidos, fosfatos totalmente sustituidos, ésteres fosfonato, fosforamidas, nitrocompuestos y similares. Como miembros de esta clase se pueden mencionar: sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 2-pirrolidinona, 1,3-dimetilimidazolidinona (DMI), dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), dioxano, acetona, tetrahidrofurano (THF), tetrametilensulfona (sulfolano), acetonitrilo y hexametilfosforamida (HMPA), nitrometano, entre otros.

- 20 También se pueden seleccionar disolventes que sean generalmente no miscibles en agua, pero con solubilidad en agua suficiente a volúmenes pequeños (menos del 10%) para actuar como un primer disolvente miscible en agua a estos pequeños volúmenes. Como ejemplos se incluyen hidrocarburos aromáticos, alquenos, alcanos y aromáticos halogenados, haloalquenos y haloalcanos. Los compuestos aromáticos incluyen, de forma no limitativa, benceno (sustituido o no sustituido) y arenos mono- o poli-cíclicos. Ejemplos de bencenos sustituidos incluyen, de forma no limitativa, xilenos (orto, meta o para) y tolueno. Ejemplos de alcanos incluyen, de forma no limitativa, hexano, neopentano, heptano, isooctano y ciclohexano. Ejemplos de aromáticos halogenados incluyen, de forma no limitativa, clorobenceno, bromobenceno y clorotolueno. Ejemplos de haloalcanos y haloalquenos incluyen, de forma no limitativa, tricloroetano, cloruro de metileno, dicloruro de etileno (EDC) y similares.

- 30 Ejemplos de todas las clases de disolventes arriba indicadas incluyen, de forma no limitativa: N-metil-2-pirrolidinona (también llamada N-metil-2-pirrolidona), 2-pirrolidinona (también llamada 2-pirrolidona), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, ácido acético, ácido láctico, metanol, etanol, isopropanol, 3-pentanol, n-propanol, alcohol bencílico; glicerol, butilenglicol (butanodiol), etilenglicol, propilenglicol, monoglicéridos mono- y diacilados (como caprilato de glicerilo), dimetil isosorbida, acetona, dimetilsulfona, dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrametilensulfona (sulfolano), acetonitrilo, nitrometano, tetrametilurea, hexametilfosforamida (HMPA), tetrahidrofurano (THF), dioxano, dietil éter, terc-butil metil éter (TBME), hidrocarburos aromáticos, alquenos, alcanos, aromáticos halogenados, haloalquenos, haloalcanos, xileno, tolueno, benceno, benceno sustituido, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, clorobenceno, bromobenceno, clorotolueno, tricloroetano, cloruro de metileno, dicloruro de etileno (EDC), hexano, neopentano, heptano, isooctano, ciclohexano, polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG-4, PEG-8, PEG-9, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-120, PEG-75, PEG-150), ésteres de polietilenglicol (por ejemplo dilaurato de PEG-4, dilaurato de PEG-20, isoestearato de PEG-6, palmitoestearato de PEG-8, palmitoestearato de PEG-150), sorbitanos de polietilenglicol (tal como sorbitano isoestearato de PEG-20), monoalquil éteres de polietilenglicol (por ejemplo dimetil PEG-3 éter, dimetil PEG-4 éter), polipropilenglicol (PPG), alginato de polipropileno, PPG-10 butanodiol, PPG-10 metilglucosa éter, PPG-20 metilglucosa éter, PPG-15 estearil éter, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol y glicofuroil (polietilenglicol tetrahidrofurfuril alcohol éter). Un primer disolvente preferente es N-metil-2-pirrolidinona. Otro primer disolvente preferente es ácido láctico.

El segundo disolvente es un disolvente acuoso. Este disolvente acuoso puede ser directamente agua. Este disolvente también puede contener tampones, sales, agente(s) tensioactivo(s), polímeros solubles en agua y combinaciones de estos excipientes.

50 Método A

- En el Método A (véase la FIG. 1), primero se disuelve el fármaco en el primer disolvente para crear una primera solución. El fármaco se puede añadir en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% (p/v) y aproximadamente el 50% (p/v), dependiendo de la solubilidad del fármaco en el primer disolvente. Puede ser necesario calentar el concentrado a aproximadamente 30°C-aproximadamente 100°C para asegurar la disolución total del fármaco en el primer disolvente.

- 55 Se proporciona un segundo disolvente acuoso con uno o más modificadores superficiales opcionales, tales como agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o una molécula con actividad superficial biológica, que se añade al mismo. Agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, de forma no limitativa, alquil sulfonatos, alquil fosfatos, alquil fosfonatos, laurato de potasio, estearato de trietanolamina, lauril-sulfato de sodio, dodecilsulfato de

sodio, alquil polioxietilen sulfatos, alginato de sodio, sulfosuccinato de dioctil-sodio, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales, gliceril ésteres, carboximetilcelulosa de sodio, ácido cólico y otros ácidos biliares (por ejemplo ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido taurocólico, ácido glicodesoxicólico) y sales de los mismos (por ejemplo desoxicolato de sodio, etc.). Agentes tensioactivos catiónicos adecuados incluyen, de forma no limitativa, compuestos de amonio cuaternarios, como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, quitosanos, cloruro de laurildimetilbencilamonio, clorhidratos de acilcarnitina o haluros de alquilpiridinio. Como agentes tensioactivos aniónicos se pueden utilizar fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, diacil-glicero-fosfoetanolamina (tal como dimiristoil-glicero-fosfoetanolamina (DMPE), dipalmitoil-glicero-fosfoetanolamina (DPPE), diestearoil-glicero-fosfoetanolamina (DSPE) y dioleoil-glicero-fosfoetanolamina (DOPE)), fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, lisofosfolípidos, fosfolípidos de huevo o de semillas de soja, o combinaciones de los mismos. El fosfolípido puede estar o no en forma de sal, estar hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o ser natural, semisintético o sintético. El fosfolípido también puede estar conjugado con un polímero soluble en agua o hidrófilo. Un polímero preferente es polietilenglicol (PEG), también conocido como monometoxipolietilenglicol (mPEG). Los pesos moleculares del PEG pueden variar, por ejemplo, de 200 a 50.000. Algunos PEG utilizados comúnmente comerciales incluyen PEG 350, PEG 550, PEG 750, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000 y PEG 5000. El fosfolípido o el conjugado PEG-fosfolípido también puede incorporar un grupo funcional que se puede unir de forma covalente a un ligando, incluyendo, de forma no limitativa, proteínas, péptidos, carbohidratos, glicoproteínas, anticuerpos o agentes farmacéuticamente activos. Estos grupos funcionales se pueden conjugar con los ligandos, por ejemplo mediante formación de enlaces amida, disulfuro o tioéter, o por unión biotina/ estreptavidina. Ejemplos de los grupos funcionales de unión de ligando incluyen, de forma no limitativa, hexanoilamina, dodecanilamina, 1,12-dodecanodicarboxilato, tioetanol, 4-(p-paleimidofenil)butiramida (MPB), 4-(p-maleimidometil)ciclohexanocarboxamida (MCC), 3-(2-piridilditio)propionato (PDP), succinato, glutarato, dodecanoato y biotina.

Como agentes tensioactivos no iónicos adecuados se incluyen: polioxietilen éteres de alcoholes grasos (Macrogol y Brij), polioxietilen-sorbitano ésteres de ácidos grasos (polisorbatos), polioxietilen ésteres de ácidos grasos (MYrij), sorbitan ésteres (Span), monoestearato de glicerol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, arilalquil poliéter alcoholes, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros), polioxaminas, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, polisacáridos, incluyendo almidón y derivados de almidón como hidroxietilalmidón (HES), alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona. En una forma preferente de la invención, el agente tensioactivo no iónico es un copolímero de polioxietileno y polioxipropileno, preferentemente un copolímero en bloques de propilenglicol y etilenglicol. Estos polímeros se venden bajo el nombre comercial POLOXAMER, a veces también denominados PLUROMC®, por diversos proveedores, incluyendo Spectrum Chemical y Rugger. Entre los polioxietilen ésteres de ácidos grasos están incluidos aquellos con cadenas alquilo cortas. Un ejemplo de agente tensioactivo de este tipo es SOLUTOL® HS 15, polietileno-660-hidroxiestearato, producido por BASF Aktiengesellschaft.

Las moléculas biológicas de actividad superficial incluyen moléculas tales como albúmina, caseína, hirudina u otras proteínas apropiadas. También se incluyen moléculas biológicas polisacáridas, que consisten, de forma no limitativa, en almidones, heparina y quitosanos.

También puede ser deseable añadir un agente de ajuste del pH al segundo disolvente, tal como hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, tampón tris o citrato, acetato, lactato, meglumina o similares. El segundo disolvente debe tener un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11.

Para las formas de dosificación orales se pueden utilizar uno o más de los siguientes excipientes: gelatina, caseína; lecitina (fosfatidas), goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monestearato de glicerilo, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, sorbitan ésteres, alquil polioxietilen éteres, por ejemplo macrogol éteres tales como cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino-polioxietileno, sorbitan-polioxietilen ésteres de ácidos grasos, por ejemplo Tweens™ comercialmente disponibles, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio-aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP). La mayor parte de estos excipientes se describe detalladamente en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, 1986. Los modificadores superficiales son comerciales y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas. También se pueden utilizar combinaciones de dos o más modificadores superficiales.

En una forma preferente de la invención, el método para preparar partículas pequeñas de paclitaxel o docetaxel incluye los pasos de añadir la primera solución al segundo disolvente. La velocidad de adición depende del tamaño del lote y de la cinética de precipitación del paclitaxel o docetaxel. Típicamente, para un proceso de laboratorio a pequeña escala (preparación de 1 litro), la velocidad de adición oscila entre aproximadamente 0,05 cc por minuto y aproximadamente 10 cc por minuto. Durante la adición, las soluciones deben estar bajo agitación constante. Mediante microscopía óptica se observa que se forman partículas amorfas, sólidos semicristalinos o un líquido superenfriado para crear una pre-suspensión. El método también incluye el paso de someter la pre-suspensión a

una homogeneización para convertir las partículas amorfas, el líquido superenfriado o el sólido semicristalino a un estado sólido cristalino más estable. Las partículas resultantes tendrán un tamaño de partícula efectivo medio, medido por métodos de dispersión de luz dinámicos (por ejemplo espectroscopía de fotocorrelación, difracción láser, dispersión de luz láser de ángulo bajo (LALLS), dispersión de luz láser de ángulo medio (MALLS), métodos de oscurecimiento de luz (por ejemplo el método de Coulter), reología, o microscopía (óptica o electrónica) dentro de los márgenes arriba indicados). En la cuarta categoría de procesos, la primera solución y el segundo disolvente se combinan realizando simultáneamente el paso de homogeneización.

El paso de homogeneización puede incluir homogeneización por flujo en contracorriente. La muestra se puede enfriar o calentar durante esta etapa. En una forma preferente de la invención, el paso de homogeneización se realiza en un homogeneizador de ranura de pistón tal como el vendido por Avestin Inc. bajo la denominación EmulsiFlex-C160.

Dependiendo de la velocidad de homogeneización, puede ser deseable ajustar la temperatura de la muestra de proceso en un intervalo de aproximadamente -30°C a +30°C. Alternativamente, para conseguir el cambio de fase deseado en el sólido procesado, también puede ser necesario calentar la pre-suspensión a una temperatura entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 100°C durante el paso de homogeneización.

Método B

El Método B difiere del Método A en los aspectos indicados a continuación. La primera diferencia es que se añade un agente tensioactivo o una combinación de agentes tensioactivos a la primera solución. Los agentes tensioactivos se pueden seleccionar de entre los grupos de agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos, así como los modificadores biológicos de actividad superficial arriba indicados.

Ejemplo Comparativo entre el Método A y el Método B y USPN 5.780.062

La Patente de Estados Unidos nº 5.780.062 da a conocer un proceso para preparar partículas pequeñas de un compuesto orgánico disolviendo primero el compuesto en un primer disolvente adecuado miscible en agua. Se prepara una segunda solución disolviendo un polímero y un anfífilo en un disolvente acuoso. La primera solución se añade después a la segunda para formar un precipitado que consiste en el compuesto orgánico y un complejo polímero-anfífilo. La Patente 5.780.062 no describe la utilización del paso de aportación de energía de esta invención en los Métodos A y B. La falta de estabilidad se evidencia típicamente por una rápida formación de agregados y el crecimiento de las partículas. En algunos casos, las partículas amorfas se recrystalizan en grandes cristales. La aportación de energía a la pre-suspensión del modo arriba descrito produce típicamente partículas con menores tasas de formación de agregados y crecimiento y una ausencia de recrystalización durante el almacenamiento del producto.

Los Métodos A y B se distinguen además del proceso de la Patente 5.780.062 por la ausencia de un paso de formación de un complejo polímero-anfífilo antes de la precipitación. En el Método A no se puede formar ningún complejo de este tipo, ya que no se añade ningún polímero a la fase diluyente (acuosa). En el método B, el agente tensioactivo, que también puede actuar como anfífilo, o el polímero, se disuelve con el compuesto orgánico en el primer disolvente. Esto impide la formación de complejos anfífilo-polímero antes de la precipitación. En la Patente 5.780.062, la precipitación con éxito de partículas pequeñas se basa en la formación de un complejo anfífilo-polímero antes de la precipitación. La Patente 5.780.062 explica que el compuesto orgánico hidrófobo interacciona con el complejo anfífilo-polímero, reduciendo así la solubilidad de estos agregados y provocando la precipitación. En la presente invención se ha demostrado que la inclusión del agente tensioactivo o polímero en el primer disolvente (Método B) conduce, tras adición subsiguiente al segundo disolvente, a la formación de un material particulado más uniforme y fino que el producido mediante el proceso resumido de la Patente 5.780.062.

La suspensión de fármaco resultante de la aplicación de los procesos descritos en esta invención se puede administrar directamente como solución inyectable, siempre que en la formulación se utilice agua para inyección y se aplique un medio apropiado para su esterilización. La esterilización se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica, como esterilización por vapor o térmica, radiación gamma y similares. Otros métodos de esterilización, en especial para partículas en las que más del 99% de las partículas tiene un tamaño inferior a 200 nm, también incluirían primero una prefiltración a través de un filtro de 3,0 micras, seguida de una filtración por un filtro de partículas de 0,45 micras, seguida a su vez por una esterilización por vapor o térmica o por una filtración estéril a través de dos filtros de membrana de 0,2 micras redundantes. Otro medio de esterilización es la filtración estéril del concentrado preparado a partir del primer disolvente que contiene el fármaco y opcionalmente uno o más agentes tensioactivos y la filtración estéril del diluyente acuoso. Ambos se combinan después en un recipiente de mezcla estéril, preferentemente en un entorno estéril y aislado. Después se lleva a cabo la mezcla, la homogeneización y el procesamiento adicional de la suspensión bajo condiciones asépticas.

Otro procedimiento de esterilización consistiría en la esterilización térmica o en autoclave dentro del propio homogeneizador, antes, durante o después del paso de homogeneización. El procesamiento después de este tratamiento térmico se llevaría a cabo bajo condiciones asépticas.

- Opcionalmente se puede producir una suspensión libre de disolventes eliminando el disolvente después de la precipitación. Esto se puede llevar a cabo por centrifugación, diálisis, diafiltración, fraccionamiento por campo de fuerza, filtración a alta presión, ósmosis inversa u otras técnicas de separación conocidas. La eliminación completa de la N-metil-2-pirrolidona se llevó a cabo típicamente mediante uno a tres procesos de centrifugación sucesivos; después de cada centrifugación (18.000 rpm durante 30 minutos) se decantó y descartó el sobrenadante. Después se añadió un volumen fresco del vehículo de suspensión sin el disolvente orgánico a los sólidos restantes y la mezcla se dispersó por homogeneización. Alternativamente, las partículas libres de disolventes se pueden formular en diferentes formas de dosificación según se desee para las diversas vías de administración, como oral, pulmonar, nasal, tópica, intramuscular y similares.
- Además, cualquier excipiente no deseado, tal como los agentes tensioactivos, puede sustituirse por un excipiente más deseable mediante el uso de los métodos de separación descritos en el párrafo anterior. El disolvente y el primer excipiente se pueden descartar con el sobrenadante después de la centrifugación o filtración. Después se puede añadir un volumen fresco del vehículo de suspensión sin el disolvente y sin el primer excipiente. Alternativamente se puede añadir un nuevo agente tensioactivo. Por ejemplo, una suspensión consistente en un fármaco, N-metil-2-pirrolidona (disolvente), poloxámero 188 (primer excipiente), desoxicolato de sodio, glicerol y agua se puede sustituir por fosfolípidos (nuevo agente tensioactivo), glicerol y agua después de la centrifugación y la retirada del sobrenadante.

I. Primera categoría de procesos

- En general, los métodos de la primera categoría de procesos incluyen el paso de disolver el paclitaxel o el docetaxel en un primer disolvente miscible en agua, seguido del paso de mezclar esta solución con un disolvente acuoso para formar una pre-suspensión en la que el paclitaxel o el docetaxel está en forma amorfa, semicristalina o como líquido superenfriado, determinada mediante estudios de difracción de rayos X, DSC, microscopía óptica u otras técnicas analíticas, y con un tamaño de partícula efectivo medio dentro de uno de los intervalos de tamaño de partícula efectivo arriba indicados. El paso de mezclado va seguido de un paso de homogeneización.

II. Segunda categoría de procesos

- Los métodos de la segunda categoría de procesos incluyen esencialmente los mismos pasos que los métodos de la primera categoría de procesos, pero difieren en los siguientes aspectos. Una difracción de rayos X, DSC u otras técnicas analíticas adecuadas de la pre-suspensión el paclitaxel o docetaxel en una forma cristalina que tiene un tamaño de partícula efectivo medio. Después del paso de homogeneización, el paclitaxel o el docetaxel tienen esencialmente el mismo tamaño de partícula efectivo medio que antes del paso de homogeneización, pero muestran menor tendencia a formar agregados de partículas más grandes en comparación con los de las partículas de la pre-suspensión. Sin vincularse a ninguna teoría en concreto, se cree que las diferencias en la estabilidad de las partículas se puede deber a un reordenamiento de las moléculas del agente tensioactivo en la interfaz sólido-líquido.

III. Tercera categoría de procesos

- Los métodos de la tercera categoría modifican los dos primeros pasos de los métodos de la primera y la segunda categoría de procesos para asegurar que el paclitaxel o el docetaxel en la pre-suspensión se encuentra en una forma friable con un tamaño de partícula efectivo medio determinado (por ejemplo como agujas finas y placas delgadas). Las partículas friables se pueden formar por la selección de disolventes adecuados, agentes tensioactivos o combinaciones de agentes tensioactivos, según la temperatura de las soluciones individuales, la velocidad de mezcla y la velocidad de precipitación y similares. La friabilidad también se puede aumentar mediante la introducción de defectos en la red (por ejemplo planos de disociación) durante los pasos de mezcla de la primera solución con el disolvente acuoso. Éstos surgirían por cristalización rápida, tal como la que se produce en el paso de precipitación. En el paso de homogeneización, estos cristales friables se convierten en cristales estabilizados cinéticamente y con un tamaño de partícula efectivo medio inferior que el de la pre-suspensión. El concepto, "estabilizado cinéticamente" significa que las partículas tienen una escasa tendencia a la formación de agregados en comparación con aquellas que no están estabilizadas cinéticamente. En este caso, el paso de homogeneización conduce a la descomposición de las partículas friables. Asegurando que las partículas de la pre-suspensión están en estado friable, el paclitaxel o el docetaxel se pueden preparar más fácil y rápidamente en una partícula con el intervalo de tamaño deseado en comparación con el procesamiento de un compuesto orgánico donde no se han dado los pasos necesarios para su transformación en una forma friable.

IV. Cuarta categoría de procesos

Los métodos de la cuarta categoría de procesos incluyen los pasos de la primera categoría de procesos, excepto que el paso de mezcla se lleva a cabo simultáneamente con el paso de homogeneización.

Control del polimorfismo

- La presente invención también proporciona pasos adicionales para controlar la estructura cristalina del paclitaxel o docetaxel con el fin de producir finalmente una suspensión del compuesto en el intervalo de tamaño deseado y con

una estructura cristalina deseada. El concepto "estructura cristalina" se refiere a la disposición de los átomos dentro de la celdilla unitaria del cristal. Los compuestos que pueden cristalizar en diferentes estructuras cristalinas se denominan polimorfos. La identificación de formas polimórficas es un paso importante en la formulación de fármacos, ya que diferentes formas polimórficas del mismo fármaco pueden mostrar diferencias de solubilidad, actividad terapéutica, biodisponibilidad y estabilidad en suspensión. Por consiguiente, es importante controlar la forma polimórfica del compuesto para asegurar la pureza del producto y la reproducibilidad de un lote a otro.

Los pasos para controlar la forma polimórfica del compuesto incluyen la siembra de la primera solución, del segundo disolvente o de la pre-suspensión para asegurar la producción de la forma polimórfica deseada. La siembra incluye utilizar un compuesto semilla o aportar energía. En una forma preferente de la invención, el compuesto semilla es un compuesto farmacéuticamente activo con la forma polimórfica deseada. Alternativamente, el compuesto semilla también puede ser una impureza inerte, un compuesto con una estructura no relacionada con la forma polimórfica deseada pero con características que pueden hacer que dicho compuesto sirva como patrón de un núcleo cristalino o un compuesto orgánico de estructura similar a la de la forma polimórfica deseada.

El compuesto semilla puede precipitar a partir de la primera solución. Este método incluye el paso de añadir el compuesto orgánico en una cantidad suficiente para superar la solubilidad del compuesto orgánico en el primer disolvente con el fin de crear una solución supersaturada. Se trata la solución supersaturada para precipitar el compuesto orgánico en la forma polimórfica deseada. El tratamiento de la solución supersaturada incluye envejecer la solución durante un período de tiempo, hasta que se observa la formación de uno o más cristales para crear una mezcla de siembra. También es posible aportar energía a la solución supersaturada para que el compuesto orgánico precipite en la solución con la forma polimórfica deseada. La energía se puede aportar de diferentes modos, incluyendo los pasos de aportación de energía arriba descritos. Además se puede aportar energía por calentamiento o exponiendo la pre-suspensión a fuentes de energía electromagnética, haz de partículas o haz electrónico. La energía electromagnética incluye energía luminosa (ultravioleta, visible o infrarroja) o radiación coherente tal como la proporcionada por un láser, energía microondas tal como la proporcionada por un máser (amplificación de microondas mediante la emisión estimulada de radiación), energía electromagnética dinámica u otras fuentes de radiación. También está prevista la utilización de ultrasonidos, campos eléctricos estáticos o campos magnéticos estáticos o combinaciones de éstos, como fuente de aportación de energía.

En una forma preferente de la invención, el método para producir cristales semilla a partir de una solución supersaturada envejecida incluye los pasos de (i) añadir cierta cantidad de un compuesto orgánico al primer disolvente orgánico para crear una solución supersaturada; (ii) envejecer la solución supersaturada para formar cristales detectables con el fin de crear una mezcla de siembra; y (iii) mezclar la mezcla de siembra con el segundo disolvente para precipitar el compuesto orgánico con el fin de crear una pre-suspensión. La pre-suspensión se puede procesar después tal como se describe detalladamente más arriba para obtener una suspensión acuosa del compuesto orgánico con la forma polimórfica deseada y en el intervalo de tamaño deseado.

La siembra también se puede llevar a cabo aportando energía a la primera solución, al segundo disolvente o a la pre-suspensión, siempre que el líquido o los líquidos expuestos contengan el compuesto orgánico o un material de siembra. La energía se puede añadir del modo arriba descrito en relación con la solución supersaturada.

Suspensiones submicrónicas de agentes antineoplásicos

Los métodos arriba descritos en esta solicitud se pueden utilizar para preparar formulaciones que contengan suspensiones de partículas submicrónicas de paclitaxel o docetaxel, insoluble en agua. En general, estas formulaciones permiten una alta carga del fármaco, con un contenido de un 1-20% p/v del mismo. Con estas formulaciones también se pueden obtener cargas del fármaco superiores al 20% p/v. La misma formulación se puede administrar por diversas vías, por ejemplo oral, parenteral y pulmonar.

Las partículas de paclitaxel o docetaxel se pueden formular tanto para eliminar cromóforos como excipientes como para lograr una forma de dosificación con las características de largo tiempo en circulación. Las partículas formuladas con modificadores superficiales polietilenglicol (PEG) funcionales se pueden utilizar para evitar la opsonización de las partículas y absorción consiguiente por el sistema reticuloendotelial (SER). Además, también se pueden utilizar partículas con un tamaño inferior a 200 nm, y en particular inferior a 150 nm, para aumentar el tiempo en circulación y para focalizar tumores mediante permeabilidad a través de vasculatura tumoral fenestrada.

Un primer disolvente miscible en agua preferente es N-metil-2-pirrolidinona. Preferentemente, las partículas tienen un tamaño efectivo medio inferior a aproximadamente 400 nm, de forma especialmente preferente inferior a 200 nm y de forma totalmente preferente inferior a aproximadamente 150 nm.

El fosfolípido utilizado puede ser natural o sintético. Ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen, de forma no limitativa, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, diacil-glicero-fosfoetanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, lisofosfolípidos, fosfolípido de huevo o de semillas de soja o combinaciones de los mismos. La diacil-glicero-fosfoetanolamina se puede seleccionar de entre: dimiristoil-glicero-fosfoetanolamina (DMPE), dipalmitoil-glicero-fosfoetanolamina (DPPE), diestearoil-glicero-fosfoetanolamina (DSPE), dioleoil-glicero-fosfoetanolamina (DOPE) o similares.

En una realización preferente, el polímero soluble en agua o hidrófilo que se conjuga con el fosfolípido es polietilenglicol (PEG), por ejemplo, de forma no limitativa, PEG 350, PEG 550, PEG 750, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000 y PEG 5000. También se pueden utilizar otros conjugados de polímeros hidrófilos, por ejemplo dextrano, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), poliglutamato y similares.

- 5 Un segundo modificador superficial se mezcla en el primer disolvente miscible en agua o en el segundo disolvente, o en ambos el primer disolvente miscible con agua y el segundo disolvente. El segundo modificador superficial puede ser necesario para estabilizar adicionalmente las partículas. El segundo modificador superficial se puede seleccionar de entre agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y modificadores biológicos con actividad superficial, tal como se describen detalladamente más arriba en esta solicitud. Un segundo modificador superficial preferente es un poloxámero, por ejemplo poloxámero 188.

El tamaño de las partículas producidas se puede controlar mediante la temperatura a la que se realiza la homogeneización, tal como se muestra en el Ejemplo 1. En una realización, la homogeneización se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C o superior, por ejemplo a aproximadamente 40°C o aproximadamente 70°C.

- 15 Los métodos también pueden incluir la retirada del primer disolvente miscible en agua de la suspensión para formar una suspensión acuosa de partículas esencialmente libre de disolventes. En una realización preferente, el primer disolvente miscible en agua se retira simultáneamente con la homogeneización.

- 20 El método también puede incluir la eliminación de toda la fase líquida de la suspensión para formar un polvo seco particulado. El polvo seco se puede administrar a un sujeto vía pulmonar o se puede resuspender en un diluyente apropiado, por ejemplo un diluyente adecuado para la administración parenteral u oral. Las partículas también se pueden formular para su administración oral. Las formulaciones para las administraciones parenteral y oral son bien conocidas por los expertos en la técnica. La misma formulación se puede utilizar para su administración a un sujeto por diversas vías, por ejemplo, de forma no limitativa, parenteral, oral, pulmonar, tópica, oftálmica, nasal, bucal, rectal, vaginal y transdérmica.

- 25 El método también puede incluir la esterilización de la composición tal como se describe más arriba en esta solicitud. Métodos para esterilizar composiciones farmacéuticas incluyen, de forma no limitativa, filtración, esterilización térmica e irradiación gamma. La esterilización térmica se puede por calor dentro del homogeneizador, sirviendo éste como fuente de calentamiento, y presión para la esterilización.

- 30 En una realización preferente, las partículas son insolubles. La solubilidad de las partículas se puede analizar mediante cinética de disolución utilizando el % de transmisión a 400 nm como medida de disolución. Las partículas no son solubles cuando el % de transmisión no vuelve al 95% o más del valor inicial.

- 35 En otras realizaciones preferentes, las partículas no forman agregados bajo condiciones de sollicitación ni durante el almacenamiento. Los ejemplos de condiciones de sollicitación incluyen, de forma no limitativa, oscilación térmica, ciclos reiterados de congelación-descongelación, agitación y centrifugación. Los métodos de prueba de sollicitación para partículas son bien conocidos en la técnica. En Novel Injectable Formulations of Insoluble Drugs, Pace y col., Pharm Tech, March 1999, pp 116-134, se describen detalladamente métodos de prueba de sollicitación típicos. La agregación se puede estimar midiendo el tamaño de partícula antes y después de 1 minuto de sonicación y comparando la diferencia mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ agregación} = \frac{(P_{99} - P_{99S}) \times 100}{P_{99S}}$$

- 40 donde P_{99} representa el percentil 99 de la distribución de tamaño de las partículas antes de la sonicación y P_{99S} representa el percentil 99 de la distribución de tamaño de las partículas después de la sonicación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Proceso de microprecipitación y homogeneización para producir partículas de paclitaxel

- 45 **Ejemplo A:**

Una solución de paclitaxel en NMP se precipitó en una solución de agente tensioactivo que contenía un 0,5% de poloxámero 188 y un 0,05% de mPEG-DSPE (con un 2% de glicerina como agente de tonicidad), a baja temperatura (< 10°C). La suspensión tenía un volumen total de 10 ml, con una concentración de fármaco del 1% (p/v). La homogeneización a alta presión se llevó a cabo inmediatamente después de la precipitación, a una presión de ~25.000 psi y una temperatura de 40°C. Después de la homogeneización (20 minutos), se examinó el tamaño de partícula de la suspensión utilizando dispersión de luz. El tamaño medio de las partículas era de 186 nm.

Ejemplo B:

Una solución de paclitaxel en NMP se precipitó en una solución de agente tensioactivo que contenía un 0,5% p/v de poloxámero 188 y un 0,05% p/v de mPEG-DSPE (con un 2% de glicerina como agente de tonicidad), a baja temperatura (< 10°C). La suspensión tenía un volumen total de 20 ml, con una concentración de fármaco del 1% (p/v). La homogeneización a alta presión se llevó a cabo inmediatamente después de la precipitación, a una presión de ~25.000 psi y una temperatura de 40°C. Después de 30 minutos de homogeneización, se examinó el tamaño de partícula de la suspensión utilizando dispersión de luz. El tamaño medio de las partículas era de 204 nm.

Ejemplo C:

Una solución de paclitaxel en NMP se precipitó en una solución de agente tensioactivo que contenía un 0,5% de poloxámero 188 y un 0,05% de mPEG-DSPE (con un 2% de glicerina como agente de tonicidad), a baja temperatura (< 10°C). La suspensión tenía un volumen total de 10 ml, con una concentración de fármaco del 1% (p/v). La homogeneización a alta presión se llevó a cabo inmediatamente después de la precipitación, a una presión de ~25.000 psi y una temperatura de 70°C. Después de la homogeneización, se examinó el tamaño de partícula de la suspensión utilizando dispersión de luz. El tamaño medio de las partículas era de 158 nm. Aproximadamente un 45% de las partículas tenían un tamaño inferior a 150 nm.

Ejemplo 2: Características de la disolución de partículas submicrónicas de paclitaxel

Una de las características deseables de formulaciones submicrónicas de fármacos antineoplásicos consiste en que no se disuelvan con el fin de facilitar un largo tiempo de circulación cuando se administran a un sujeto. Dos formulaciones de partículas de paclitaxel preparadas según los métodos descritos en el Ejemplo 1 se analizaron en cuanto a su solubilidad mediante cinética de disolución utilizando el % de transmisión a 400 nm como medida de la disolución. Las partículas no son solubles si el % de transmisión no vuelve al 100% después de la adición de la suspensión. Una formulación contiene los modificadores superficiales poloxámero 188 (P188) y mPGB-DSPE. La otra formulación contiene únicamente el modificador superficial mPGB-DSPE. Los resultados se muestran en la FIG. 3. En ambos casos, el % de transmisión no aumentó después de la caída inicial a aproximadamente el 60%, lo que indica que las partículas no se disuelven.

Ejemplo 3: Estabilidad de partículas submicrónicas de paclitaxel bajo condiciones de sollicitación y durante el almacenamiento

La estabilidad de las partículas submicrónicas de paclitaxel preparadas en el Ejemplo A del Ejemplo 1 se analizó utilizando pruebas de sollicitación acelerada y almacenamiento a 5°C durante un mes. Como se muestra en las FIG. 4 y 5, tanto el tamaño de partícula medio como el percentil 99 permanecieron virtualmente inalterados. Tampoco se observó agregación alguna de la formulación, incluso después de todas las pruebas de sollicitación. La agregación se estimó midiendo el tamaño de partícula antes y después de 1 minuto de sonicación y comparando la diferencia mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ agregación} = \frac{(P_{99} - P_{99S}) \times 100}{P_{99S}}$$

donde P_{99} representa el percentil 99 de la distribución del tamaño de partícula antes de la sonicación y P_{99S} representa el percentil 99 de la distribución del tamaño de partícula después de la sonicación.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar una composición farmacéutica de partículas submicrónicas de paclitaxel o docetaxel, siendo la solubilidad del paclitaxel o docetaxel mayor en un primer disolvente miscible en agua que en un segundo disolvente que es acuoso, incluyendo el método los pasos de:
 - 5 i) mezclar un primer modificador superficial que comprende un fosfolípido conjugado con un polímero soluble en agua o hidrófilo en el primer disolvente miscible en agua o en el segundo disolvente o en ambos, el primer disolvente miscible en agua y el segundo disolvente;
 - 10 ii) mezclar un segundo modificador superficial seleccionado de entre el grupo consistente en agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y modificadores biológicos con actividad superficial, en el primer disolvente miscible en agua o en el segundo disolvente o en ambos, el primer disolvente miscible con agua y el segundo disolvente;
 - iii) disolver el paclitaxel o el docetaxel en el primer disolvente miscible en agua para formar una solución;
 - iv) mezclar la solución con el segundo disolvente para definir una pre-suspensión de partículas; y
 - 15 v) homogeneizar la pre-suspensión para formar una suspensión de partículas pequeñas con un tamaño de partícula efectivo medio inferior a aproximadamente 1.000 nm.
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el fosfolípido es natural o sintético.
3. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el fosfolípido es fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, diacil-glicero-fosfoetanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, lisofosfolípidos, fosfolípido de huevo o de semillas de soja o combinaciones de los mismos.
- 20 4. Método según la reivindicación 3, caracterizado porque la diacil-glicero-fosfoetanolamina se selecciona de entre el grupo consistente en dimiristoil-glicero-fosfoetanolamina (DMPE), dipalmitoil-glicero-fosfoetanolamina (DPPE), diestearoil-glicero-fosfoetanolamina (DSPE) y dioleoil-glicero-fosfoetanolamina (DOPE).
- 25 5. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero soluble o hidrófilo que se conjuga con el fosfolípido es polietilenglicol (PEG).
6. Método según la reivindicación 5, caracterizado porque el PEG se selecciona de entre el grupo consistente en PEG 350, PEG 550, PEG 750, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000 y PEG 5000.
7. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero soluble en agua o hidrófilo que se conjuga con el fosfolípido se selecciona de entre el grupo consistente en dextrano, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA) y poliglutamato.
- 30 8. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el segundo modificador superficial es un copolímero de oxietileno y oxipropileno.
9. Método según la reivindicación 8, caracterizado porque el copolímero de oxietileno y oxipropileno es un copolímero en bloques.
- 35 10. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el modificador superficial es poloxámero.
11. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el primer disolvente miscible en agua es N-metil-2-pirrolidinona.
12. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la homogeneización se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C o superior.
- 40 13. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas pequeñas tienen un tamaño de partícula efectivo medio inferior a aproximadamente 400 nm.
14. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas pequeñas tienen un tamaño de partícula efectivo medio inferior a aproximadamente 200 nm.
- 45 15. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas pequeñas tienen un tamaño de partícula efectivo medio inferior a 150 nm.
16. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque adicionalmente comprende la esterilización de la composición.

17. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque la esterilización de la composición incluye el filtrado estéril de la solución y el segundo disolvente antes de la mezcla y la realización de los pasos posteriores bajo condiciones asépticas.
- 5 18. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque la esterilización de la composición incluye el filtrado estéril de las partículas.
19. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque la esterilización incluye esterilización térmica.
20. Método según la reivindicación 19, caracterizado porque la esterilización térmica se realiza con calor dentro del homogeneizador, sirviendo el homogeneizador como fuente de calentamiento y presión para la esterilización.
- 10 21. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque la esterilización incluye irradiación gamma.
22. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque adicionalmente comprende la retirada del primer disolvente miscible en agua de la suspensión.
23. Método según la reivindicación 22, caracterizado porque la retirada del primer disolvente miscible en agua se realiza por filtración.
- 15 24. Método según la reivindicación 23, caracterizado porque la filtración se lleva a cabo por ultrafiltración de corriente transversal.
25. Método según la reivindicación 22, caracterizado porque la retirada del primer disolvente miscible en agua se realiza se realiza simultáneamente con la homogeneización.
- 20 26. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque adicionalmente comprende la eliminación de la fase líquida de la suspensión para formar un polvo seco de partículas.
27. Método según la reivindicación 26, caracterizado porque la eliminación de la fase líquida se realiza mediante un método seleccionado de entre el grupo consistente en evaporación, evaporación rotatoria, liofilización, criodesecación, diafiltración, centrifugación, fraccionamiento por campo de fuerza, filtración a alta presión y ósmosis inversa.
- 25 28. Método según la reivindicación 26, caracterizado porque adicionalmente comprende la adición de un diluyente al polvo seco.
29. Método según la reivindicación 28, caracterizado porque el diluyente es adecuado para la administración parenteral de las partículas.
- 30 30. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la composición se formula para la administración por una vía seleccionada de entre el grupo consistente en: parenteral, oral, pulmonar, tópica, oftálmica, nasal, bucal, rectal, vaginal y transdérmica.
31. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas son insolubles.
32. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas no forman agregados bajo condiciones de sollicitación ni durante el almacenamiento.
- 35 33. Composición farmacéutica de partículas submicrónicas de paclitaxel o de docetaxel obtenida mediante el método según la reivindicación 1.
34. Composición farmacéutica según la reivindicación 33, caracterizada porque las partículas submicrónicas son de paclitaxel.

FIG. 1: Método A

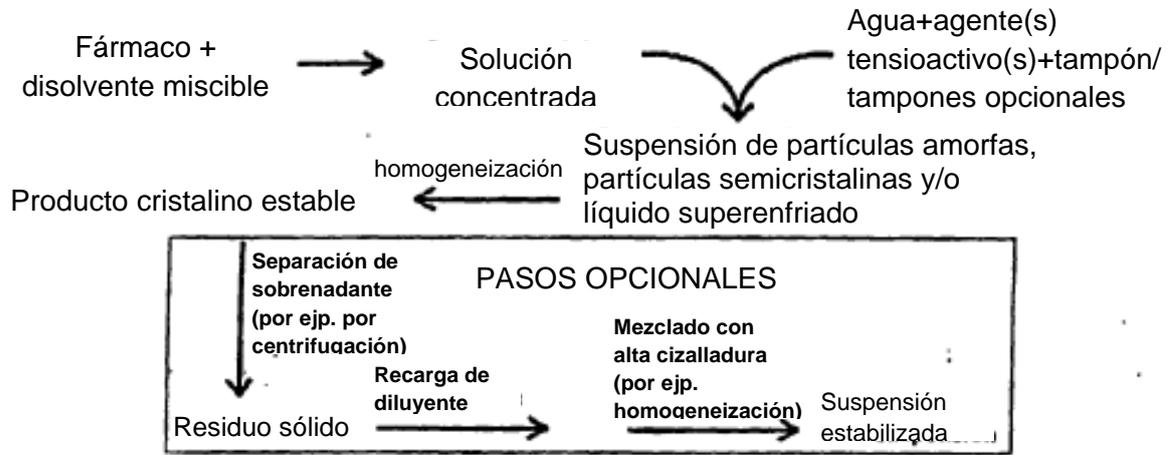


FIG. 2: Método B

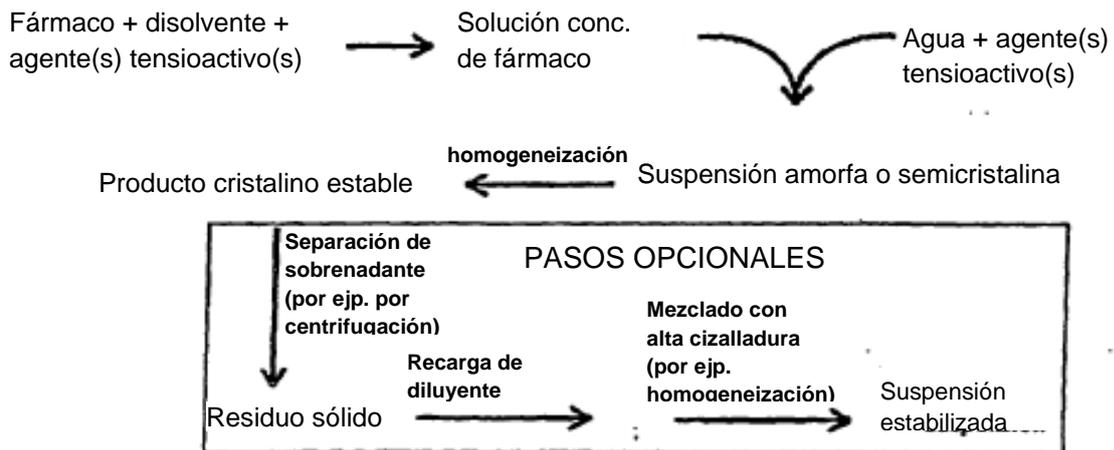


FIG. 3: Disolución de dos formulaciones de paclitaxel submicrónico

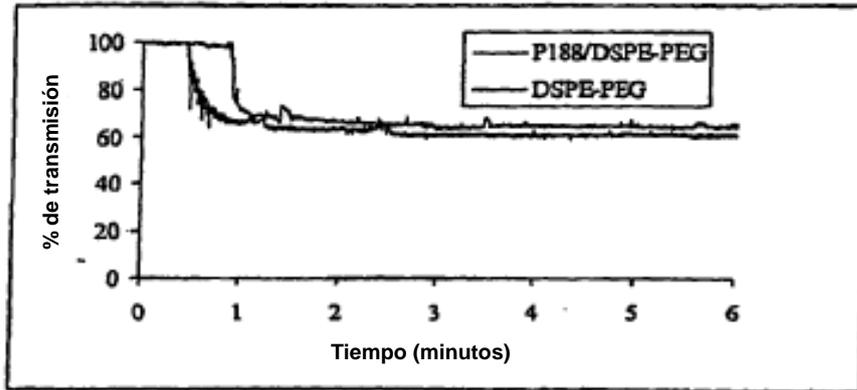


FIG. 4: Efecto de diversas condiciones de sollicitación en el tamaño de partículas submicrónicas de paclitaxel

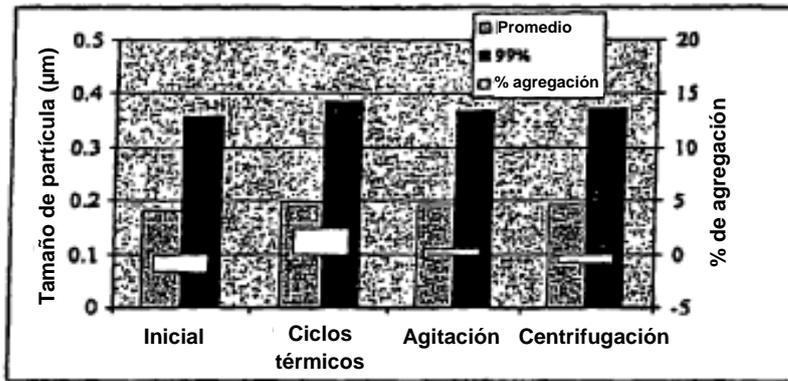


FIG. 5: Efecto del almacenamiento en el tamaño de partículas submicrónicas de paclitaxel

