

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 134**

51 Int. Cl.:

**C08G 69/40** (2006.01)  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 47/48** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C08G 81/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**C08G 69/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09750688 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 2287230**

54 Título: **Derivado polimérico de docetaxel, método de preparación del mismo y sus usos**

30 Prioridad:

**23.05.2008 JP 2008135933**  
**12.03.2009 JP 2009060129**

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

**19.02.2013**

73 Titular/es:

**NANOCARRIER CO., LTD. (100.0%)**  
**4-19, Kashiwa-no-ha 5-chome**  
**Kashiwa-shi, Chiba 277-0882, JP**

72 Inventor/es:

**HARADA, MITSUNORI;**  
**SAITO, HIROYUKI y**  
**KATO, YASUKI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 396 134 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**

Derivado polimérico de docetaxel, método de preparación del mismo y sus usos.

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un derivado polimérico de docetaxel, así como a un método de preparación del derivado y usos del derivado.

**Antecedentes**

10 El docetaxel es un agente anticancerígeno a base de taxano semisintetizado a partir de un extracto de agujas de *Taxus baccata*. Promueve la polimerización tubular para formar micro túbulos estables y previene la depolimerización de éstos. También forma fascículos de micro túbulos morfológicamente anormales en las células. Se conoce que detiene la mitosis a través de estos efectos.

15 En general, los agentes anticancerígenos a base de taxano son poco solubles en agua, y por tanto requieren el uso de solventes orgánicos especiales para su administración a humanos. Para superar el problema de tal baja solubilidad en agua, se han desarrollado métodos para mejorar la solubilidad en agua de un agente anticancerígeno a base de taxano encapsulándolo en un copolímero de bloques que tenga un segmento hidrófilo y un segmento hidrófobo para formar micelas poliméricas a través de su interacción hidrófoba (Documentos de patentes 1 y 2)

El documento de patente 3 divulga que la solubilidad en agua de hidrocloruro de doxorubicina se puede mejorar enlazando a éste con un copolímero de bloques que incluya polietilenglicol y ácido poliaspártico vía un enlace amida.

20 El documento de patente 4 divulga un derivado polimérico del SN-38 en el cual el grupo hidroxil fenólico del SN-38 se enlaza con un copolímero de bloques que tiene polietilenglicol y ácido poliglutámico vía un enlace éster.

El documento de patente 5 divulga un derivado polimérico de un taxano como es docetaxel, en el cual el grupo hidroxilo alcohólico de taxano se enlaza con un copolímero de bloques que incluye polietilenglicol y ácido poliaspártico.

**Referencias del estado de la técnica.**

25 Documentos de patentes.

Documento de patente 1: EP1127570 A

Documento de patente 2: WO2004/082718

Documento de patente 3: JP02-300133 A

Documento de patente 4: WO2004/039869

30 Documento de patente 5: WO2007/111211

**Descripción de la invención****Problemas a resolver mediante la invención**

Sin embargo, a pesar de la existencia de los documentos del estado de la técnica antes mencionados, todavía existe la necesidad en un derivado de docetaxel de efectos colaterales reducidos y eficacia incrementada.

35 En vista de los problemas anteriores, la presente invención se llevó a cabo para reducir aún más los efectos colaterales del docetaxel y mejorar su eficacia.

**Medios para resolver los problemas**

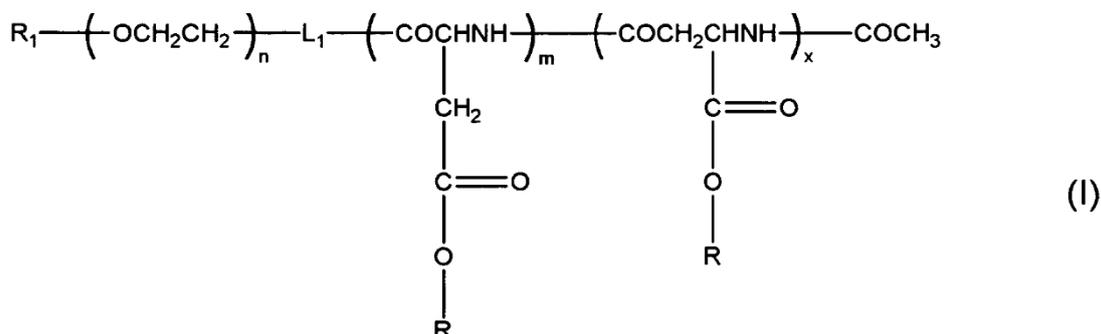
40 Los solicitantes de la presente invención esperaban que una formulación de liberación sostenida, una forma de dosificación que regule la cantidad en que se libere el medicamento después de su administración, pudiera ser efectivo en términos de reducción de los efectos colaterales, debido a que un incremento repentino de la concentración del medicamento liberado inmediatamente después de la administración de un agente anticancerígeno podría provocar la aparición de efectos colaterales. Los solicitantes de la presente invención también consideraron que tal forma de dosificación pudiera prolongar la duración de la acción de un taxano como es docetaxel sobre células tumorales mejorando por tanto la eficacia de éste.

45 Además, después de esfuerzos intensivos y extensivos para desarrollar un agente anticancerígeno con efectos colaterales reducidos y eficacia incrementada, los solicitantes de la presente invención han encontrado que la velocidad de liberación del docetaxel a partir de un derivado polimérico de docetaxel se puede controlar ajustando la

relación y/o el número de moléculas de docetaxel enlazadas con un copolímero de bloques y han logrado obtener un derivado polimérico novedoso de docetaxel que encapsula un alto contenido de docetaxel para completar, con esto la presente invención.

Los objetos de la invención se ilustran a continuación:

- 5 (1) un método de preparación de un derivado polimérico de docetaxel proporcionado por un enlace éster entre al menos un grupo hidroxilo de docetaxel y un grupo carboxilo de una cadena lateral de ácido aspártico de un copolímero de bloques que tiene polietilenglicol y ácido poliaspártico. El método incluye un paso de ajuste de la relación y/o el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques para controlar así la velocidad de liberación de docetaxel del derivado polimérico de docetaxel resultante;
- 10 (2) el método según (1), en donde el ajuste incluye (i) el ajuste a 28% o más de la relación del número de moléculas de docetaxel enlazadas con respecto al número total de unidades de repetición de ácido aspártico por molécula del copolímero de bloques, y/o (ii) el ajuste a 29%, o menos, del número de moléculas de docetaxel enlazadas por molécula del copolímero de bloques a 11 o más, para controlar así la velocidad de liberación de docetaxel a partir del derivado polimérico de docetaxel resultante en un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4, a 37°C en 24 horas;
- 15 (3) un derivado polimérico de docetaxel proporcionado por un enlace éster entre al menos un grupo hidroxilo de docetaxel y un grupo carboxilo de ácido aspártico de una cadena lateral de un copolímero de bloques que tenga polietilenglicol y ácido poliaspártico, en donde (i) la relación del número de moléculas enlazadas de docetaxel con respecto al número total de unidades de repetición de ácido aspártico por molécula del copolímero de bloques sea de 28% o más, y/o (ii) el número de moléculas enlazadas de docetaxel por molécula del copolímero de bloques sea 11 o más;
- 20 (4) el derivado polimérico de docetaxel según (3), en donde la velocidad de liberación de docetaxel en un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4 a 37°C en 24 horas sea 29% o menos;
- (5) El derivado polimérico de docetaxel según (3) o (4), representado por la fórmula (I):



- 25 Donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, L<sub>1</sub> es un grupo ligante, R es un átomo de hidrógeno o una molécula de docetaxel de la que al menos un grupo hidroxilo de docetaxel forma el enlace éster, n es un número entero de 40 a 450, y m+x es un número entero de 35 a 60, siempre que de 0% a 90% de m+x sea x, y que cuando x sea superior a 0, las unidades de (COHNH) y unidades de (COCH<sub>2</sub>CHNH) estén presentes al azar; y
- (6) un agente anticancerígeno que comprende el derivado polimérico de docetaxel según (3) a (5)
- 30 Según la presente invención, se puede proporcionar un derivado polimérico de docetaxel que tenga un efecto colateral reducido y una excelente eficacia como medicamento.

**Breve descripción de las figuras**

- 35 La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de liberación de medicamento de derivados poliméricos de docetaxel. Los círculos negros indican el porcentaje de docetaxel liberado a partir de un derivado polimérico de docetaxel en el cual 14 moléculas de docetaxel están enlazadas por molécula del polímero (14DTX: Ejemplo 1). Los cuadrados blancos indican el porcentaje de docetaxel liberado a partir de un derivado polimérico de docetaxel en el cual 12 moléculas de docetaxel están enlazadas por molécula del polímero (12DTX: Ejemplo 2). Los triángulos negros indican el porcentaje de docetaxel liberado a partir de un derivado polimérico de docetaxel en el cual 5 moléculas de docetaxel están enlazadas por molécula del polímero (5DTX: Ejemplo Comparativo 1).
- 40 La Figura 2 es la representación de las relaciones de liberación del medicamento en 24 horas después de comenzado el experimento respecto a la cantidad de docetaxel enlazado con el polímero, basándose en los resultados del ensayo de liberación del medicamento mostrados en la Figura 1. Se determinó una línea de regresión a partir de los tres puntos.

La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio farmacocinético en el cual se administró a ratones el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) del Ejemplo 1 o una solución de docetaxel. Los círculos negros indican las concentraciones de docetaxel total en el plasma al administrar 50 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX. Los cuadrados blancos indican las concentraciones de docetaxel liberadas a partir de PEG-pAsp-14DTX. Los triángulos negros indican las concentraciones de docetaxel en el plasma al administrar 10 mg/kg de docetaxel disueltos en 10% de sacarosa. Cada punto representa el promedio de tres ejemplos y cada barra representa una desviación estándar.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los cambios en el volumen del tumor al administrar el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) del Ejemplo 1 a ratones que portan células humanas PC-3 de cáncer de próstata. Los círculos negros, triángulos blancos, cuadrados blancos y cuadrados negros indican cambios en el volumen del tumor de un grupo de control (no tratado), que recibe solución DMSO de docetaxel, 15 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX, y 20 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX, respectivamente. Cada flecha negra representa un punto en el tiempo al administrar la solución DMSO de docetaxel y 15 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX. Cada flecha blanca representa un punto en el tiempo al administrar 20 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX.

La Figura 5 es un gráfico que muestra los cambios en el peso corporal de ratones que portan células humanas PC-3 de cáncer de próstata al administrar a los ratones el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) del Ejemplo 1. Los círculos negros indican cambios en el peso corporal de un grupo al que se le administró una solución DMSO de docetaxel. Los cuadrados blancos indican cambios en el peso corporal de un grupo al que se le administraron 15 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX. Los cuadrados negros indican cambios en el peso corporal de un grupo al que se le administraron 20 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX. Cada flecha negra representa un punto en el tiempo al administrar la solución DMSO de docetaxel y 15 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX. Cada flecha blanca representa un punto en el tiempo al administrar 20 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX.

La Figura 6 es un gráfico que muestra los cambios en el volumen del tumor al administrar el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) del Ejemplo 1 a ratones que portan células humanas MDA-MB-231 de cáncer de mamas. Los círculos negros indican el grupo de control (no tratado). Los cuadrados negros indican un grupo al que se le administró PEG-pAsp-14DTX. Cada flecha representa un punto en el tiempo al administrar PEG-pAsp-14DTX.

La Figura 7 es un gráfico que muestra los cambios en el peso corporal al administrar el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) del ejemplo 1 a ratones que portan células humanas MDA-MB-231 de cáncer de mamas. Los círculos negros indican el grupo de control (no tratado). Los cuadrados negros indican el grupo al que se le administró PEG-pAsp-14DTX. Cada flecha representa un punto en el tiempo al administrar PEG-pAsp-14DTX.

La Figura 8 es un gráfico que muestra los cambios en el peso corporal al administrar el derivado polimérico de docetaxel (30 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX) del Ejemplo 1, el derivado polimérico de docetaxel (22 mg/kg de PEG-pAsp-5DTX) del Ejemplo Comparativo 1, y una solución de docetaxel (15 mg/kg), a ratones sanos. Los círculos blancos indican el grupo de control (no tratado). Los círculos negros indican el grupo al que se le administró PEG-pAsp-14DTX del Ejemplo 1. Los triángulos negros indican el grupo al que se le administró PEG-pAsp-5DTX del Ejemplo Comparativo 1. Los cuadrados blancos indican el grupo al que se le administró la solución de docetaxel.

### Descripción de las realizaciones

La presente invención proporciona un método de preparación de un derivado polimérico de docetaxel proporcionado por un enlace éster entre al menos un grupo hidroxilo de docetaxel y un grupo carboxilo de una cadena lateral de ácido aspártico de un copolímero de bloques que incluye polietilenglicol y ácido poliaspártico. El método incluye un paso de ajuste de la relación y/o el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques para controlar así la velocidad de liberación de docetaxel a partir del derivado polimérico de docetaxel resultante.

El copolímero de bloques de la presente invención no está limitado ya que incluye al menos un polietilenglicol y al menos un ácido poliaspártico. En adición al polietilenglicol y al ácido poliaspártico, puede incluir también uno o más de otros bloques, pero aún en este caso, generalmente de 90% o más, preferiblemente de 97% o más, y más preferiblemente de 99% o más del peso total del copolímero de bloques debe estar compuesto por polietilenglicol y ácido poliaspártico.

El método de preparación de un copolímero de bloques de base, al cual se enlace el docetaxel vía un enlace éster, puede ser cualquier método siempre que éste pueda producir un copolímero de bloques deseado. Los ejemplos de un método así incluyen el método descrito en el documento de Patente 3. Específicamente éste se puede obtener al hacer reaccionar un material iniciador como es MeO-PEG-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> con N-carboxi-β-bencil-L-aspartato (BLA-NCA) en un solvente orgánico deshidratado hasta alcanzar un grado de polimerización predeterminado (el número de unidades de aminoácidos, esto es, m+x en la ecuación), y retirando entonces los grupos bencilo a través de la hidrólisis alcalina.

El término "derivado polimérico de docetaxel" tal como se utiliza aquí significa una estructura en la cual al menos uno de cuatro grupos hidroxilo presentes en las posiciones 1, 7, 10 y 13 de 3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato en docetaxel se enlaza vía un enlace éster a un grupo carboxilo presente en un copolímero de

bloques. Cuando dos o más grupos hidroxilo de docetaxel se enlazan al copolímero de bloques vía enlaces éster, las estructuras posibles pueden incluir (i) una molécula de docetaxel enlazada vía los enlaces éster con dos o más grupos carboxilo de un único copolímero de bloques o (ii) dos o más copolímeros de bloques entrecruzados vía una molécula de docetaxel, y el “derivado polimérico de docetaxel” incluye ambas estructuras.

5 Los ejemplos del método de enlace de docetaxel al copolímero de bloques incluyen, pero no se limitan a, un método en el cual el copolímero de bloques se hace reaccionar con docetaxel en un solvente orgánico utilizando un agente de condensación tal como dicitclohexil carbodiimida (DCC) y diisopropil carbodiimida (DIPIC) de forma que un grupo carboxilo de ácido poliaspártico se condense con un grupo hidroxilo de docetaxel. Los procedimientos y condiciones específicas de tal método se describen, por ejemplo, en los Ejemplos 1 y 2 y en el Ejemplo Comparativo 1 a  
10 continuación.

El término “la relación de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques” tal como se utiliza aquí expresa la relación del número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques con respecto al número total de unidades de repetición de ácido aspártico por molécula del copolímero de bloques. El término “el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques” tal como se utiliza aquí expresa el número  
15 de moléculas enlazadas al copolímero de bloques por molécula del copolímero de bloques.

Los inventores de la presente invención han encontrado que la velocidad de liberación de un derivado polimérico de docetaxel se puede controlar ajustando la relación y/o el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques. Específicamente, como la relación de las moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques es superior, y como el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques es superior, la  
20 velocidad de liberación de docetaxel a partir del derivado polimérico resultante de docetaxel se hace más lenta, dando como resultado el mejoramiento de la propiedad de liberación sostenida del derivado polimérico de docetaxel. Este descubrimiento ha facilitado la preparación de un derivado polimérico de docetaxel con efectos colaterales reducidos y una excelente eficacia medicamentosa.

Específicamente, la relación del número de moléculas enlazadas de docetaxel con respecto al número total de unidades de repetición de ácido aspártico por molécula del copolímero de bloques se debe ajustar preferiblemente a 28% o más, más preferiblemente 30% o más y de mayor preferencia 32% o más, y el número de moléculas enlazadas de docetaxel por molécula del copolímero de bloques se debe ajustar preferiblemente a 11 o más, más preferiblemente 12 o más, y de mayor preferencia 13 o más.

Se debe señalar que los valores antes mencionados significan generalmente promedios de dos o más polímeros.

30 Al ajustar la relación y/o el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques como se explicó anteriormente, es posible controlar la velocidad de liberación del docetaxel a partir del derivado polimérico de docetaxel en 24 horas preferiblemente a 29% o menos, más preferiblemente 23% o menos y de mayor preferencia 15% o menos.

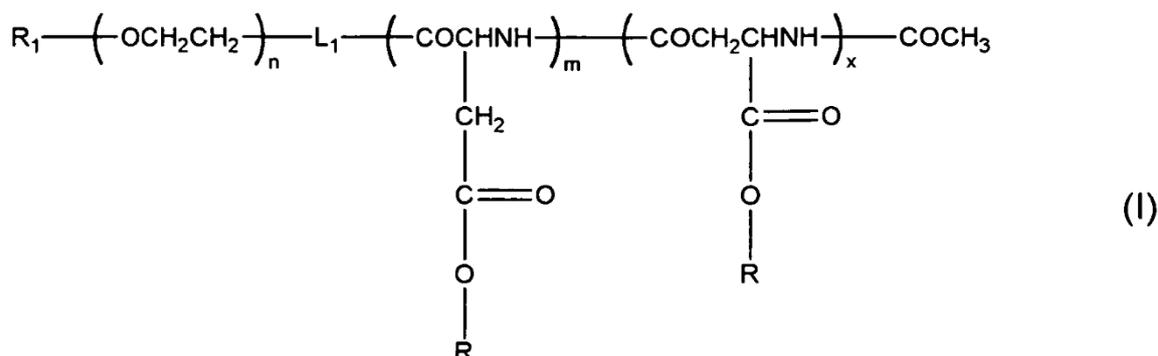
35 El término “velocidad de liberación” tal como se utiliza aquí significa la velocidad de liberación de docetaxel medida a 37°C en un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4.

Los ejemplos del método de ajuste de la relación y/o el número de moléculas de docetaxel enlazadas al copolímero de bloques incluyen pero no se limitan a, un método que incluye el ajuste de la relación de la cantidad utilizada del copolímero de bloques con respecto a la del docetaxel cuando se unen el copolímero de bloques y el docetaxel.

40 Los derivados poliméricos de docetaxel que se pueden producir mediante el método de la presente invención incluyen derivados poliméricos novedosos de docetaxel, que también forman parte de la presente invención.

El derivado polimérico de docetaxel de la presente invención es un derivado polimérico de docetaxel proporcionado por un enlace éster entre al menos un grupo hidroxilo del docetaxel y un grupo carboxilo en una cadena lateral de ácido aspártico de un copolímero de bloques que incluye polietilenglicol y ácido poliaspártico, en el cual (i) la relación de moléculas de docetaxel enlazadas con respecto al número total de unidades de repetición de ácido aspártico por  
45 molécula del copolímero de bloques es 28% o más, y/o (ii) el número de moléculas enlazadas de docetaxel por molécula del copolímero de bloques es 11 o más.

El derivado polimérico de docetaxel de la presente invención puede ser representado preferiblemente por la fórmula (I):



5 donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,  $L_1$  es un grupo ligante,  $R$  es un átomo de hidrógeno o una molécula de docetaxel de la que al menos un grupo hidroxilo de docetaxel forma el enlace éster,  $n$  es un número entero de 40 a 450, y  $m+x$  es un número entero de 35 a 60, siempre que de 0% a 90% de  $m+x$  sea  $x$ , y que cuando  $x$  sea superior a 0, estén presentes al azar unidades de  $(COCHNH)$  y unidades de  $(COCH_2CHNH)$ .

El grupo ligante  $L_1$  en la fórmula (I) puede ser cualquier grupo siempre que este pueda enlazar el polietilenglicol con el ácido poliaspártico, del cual un ejemplo preferido es  $R_5(CH_2)_pR_6$ , en donde  $R_5$  es O,  $R_6$  es NH, y  $p$  es un número entero del 1 al 6.

10 En la fórmula (I),  $n$  es un número entero de 40 a 450, preferiblemente un entero de 60 a 410, y más preferiblemente un entero de 110 a 340, y  $m+x$  es un número entero de 35 a 60, preferiblemente un número entero de 36 a 50. Los valores numéricos de  $n$ ,  $m$  y  $x$  son valores medios.

15 El derivado polimérico de docetaxel de la presente invención puede formar una micela polimérica con un polímero soluble en agua como es polietilenglicol como capa externa en el agua. Considerando su uso en humanos, el diámetro de partícula de la micela polimérica puede ser preferiblemente de 10  $\mu m$  o más pequeño y más preferiblemente 5  $\mu m$  o más pequeño.

Específicamente, éste debe ser preferiblemente de 200 nm o menor para uso, por ejemplo en administración intravenosa.

20 El derivado polimérico de docetaxel de la presente invención se debería utilizar preferiblemente en formulaciones farmacéuticas, específicamente en agentes anticancerígenos. Los ejemplos de formulaciones que contienen el derivado polimérico de docetaxel de la presente invención incluyen, pero no se limitan a una solución y una formulación liofilizada, de preferencia la última. En cualquier caso, las formulaciones pueden contener cualesquiera ingredientes adicionales utilizados comúnmente en la formulación de medicamentos, tales como diluyentes, excipientes, agentes isotónicos y agentes modificadores del pH.

25 El derivado polimérico de docetaxel de la presente invención se puede administrar mediante cualquier vía pero se debe administrar preferiblemente de forma parenteral, como son de manera subcutánea, intravenosa, intraarterial, o localmente, siendo específicamente la inyección intravenosa la de preferencia.

30 El derivado polimérico de docetaxel de la presente invención se puede administrar según cualquier dosificación que se considere apropiada, en dependencia de varias condiciones incluyendo el régimen de dosificación y la edad, sexo y las condiciones del paciente. En general, la dosis diaria debiera ser, pero no se limita a, de 1 a 1 000  $mg/m^2$ , preferiblemente de 10 a 700  $mg/m^2$  en términos de docetaxel.

### Ejemplos

La presente invención se explicará ahora con referencia a ejemplos específicos, aunque de ningún modo la presente invención se limita a estos ejemplos. Se debe notar que el docetaxel puede también ser llamado aquí "DTX".

35 También se debe hacer notar que el derivado polimérico de docetaxel puede ser representado por la abreviatura del polímero con el sufijo "-DTX". Por ejemplo, se puede representar un derivado polimérico en el cual se enlaza el docetaxel con un copolímero de bloques de polietilenglicol-ácido aspártico por "PEG-pAsp-DTX".

40 Adicionalmente, se debe notar que cuando se conoce el número  $n$  de moléculas enlazadas de docetaxel por molécula de un derivado polimérico, el derivado polimérico se puede representar utilizando el número  $n$  de enlace, como es "PEG-pAsp-nDTX" o simplemente "nDTX". Por ejemplo PEG-pAsp-DTX en el cual el número de enlace de docetaxel por molécula es 14, se puede representar por "PEG-pAsp-14DTX" o simplemente "14DTX".

### Ejemplo 1

## Síntesis de 14DTX

## Síntesis de un derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX).

Se disuelven 560 mg de PEG-pAsp-Ac (el peso molecular promedio de PEG: 10000, el número promedio de los residuos de ácido aspártico: 40, la cadena lateral de ácido aspártico es un grupo carboxilo) que es un copolímero de bloques de metoxipoli(etilenglicol)-ácido poliaspártico (siempre que un terminal del ácido poliaspártico se haya acetilado), sintetizado según el método descrito en el documento 3 de patente, en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida seca (DMF) (Kanto Kagaku), a la que se añadió 1,0 g de trihidrato de docetaxel previamente liofilizado (ScinoPharm Taiwán, Ltd.). Posteriormente, se añadieron según la secuencia 140 mg de 4-dimetilaminopiridina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd) y 177  $\mu$ l de *N,N'*-diisopropil carbodiimida (Kokusan Kagaku), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para cristalizar el polímero, que se filtró entonces por succión. El polímero se suspendió en 100 ml de agua purificada para preparar una micela polimérica. La solución se diluyó cinco veces en agua purificada y fue ultra filtrada (Labscale TFF System producida por Millipore, MWCO=100 000). El procedimiento de ultra filtración se repitió cinco veces, y la solución se liofilizó. El polímero obtenido se disolvió en 10 ml de DMF seca, y entonces se agregó gota a gota a 500 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para cristalizar el polímero que entonces se filtró por succión. Adicionalmente, el polvo de polímero tal como estaba se colocó en 500 ml de la misma mezcla de solventes, se filtró por succión y se secó a presión reducida durante toda la noche para obtener 672 mg de un polvo amarillo pálido de PEG-pAsp-DTX. Se pesó un mg de éste y se disolvió en 10 ml de una solución de una mezcla de agua purificada y etanol (relación de volumen 1:1). Basándose en la absorbancia de la solución a 233 nm, se calculó que la cantidad de docetaxel enlazado era de 14 moléculas por polímero.

## Propiedad de liberación del 14DTX

A 950  $\mu$ l de un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4 previamente calentado a 37°C, se añaden, para comenzar un experimento de liberación del medicamento, 50  $\mu$ l de la micela de PEG-pAsp-14DTX (14DTX: la relación del número de moléculas enlazadas de docetaxel con respecto al número total de ácido aspártico es de 35%) obtenida por el método anteriormente descrito (la concentración final de DTX es 10  $\mu$ g/ml). En el transcurso del tiempo, se recolectaron 50  $\mu$ l de la muestra y el volumen líquido se complementó con el mismo tampón. La concentración de DTX libre en la muestra recolectada se determinó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). La velocidad de liberación (%) del medicamento se calculó en base al contenido de medicamento determinado a partir de la absorbancia a 233 nm durante la preparación de la micela. Como resultado, se observó una liberación del medicamento de 3,0% a las 3 horas, de 9% a las 24 horas y de 10,7% a las 48 horas después del comienzo del experimento.

**Ejemplo 2**

## Síntesis de 12DTX

Se disolvió un gramo de copolímero de bloques PEG-pAsp-Ac metoxipoli(etilenglicol)-ácido poliaspártico (la cadena lateral del ácido aspártico es un grupo carboxilo), obtenido al tratar un copolímero benciléster de metoxipoli(etilenglicol)-ácido poliaspártico PEG-PBLA-Ac (siempre que un extremo del ácido poliaspártico se haya acetilado, siendo el peso molecular medio de PEG: 10000, el número medio de residuos de ácido aspártico: 40) con una mezcla de bromuro de hidrógeno y ácido acético (25% HBr/AcOH: Kokusan Kagaku) y desprotegiendo entonces el benciléster, en 20 ml de DMF seca (Kanto Kagaku), al que se añadieron 2,2 g de anhidrato de docetaxel (ScinoPharm Taiwán, Ltd). Posteriormente se añadieron según la secuencia 340 mg de 4-dimetilaminopiridina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 440  $\mu$ l de *N,N'*-diisopropil carbodiimida (Kokusan Kagaku), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para cristalizar el polímero que se filtró entonces por succión. El polímero se suspendió en 300 ml de agua purificada para preparar una micela polimérica. La solución se llevó a un volumen de 500 ml en agua purificada y ultrafiltrada (Labscale TFF System producida por Millipore, MWCO= 100 000). Se repitió el procedimiento cinco veces y se liofilizó la solución. El polímero obtenido se disolvió en 20 ml de DMF seca, y entonces se añadió gota a gota a 500 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para cristalizar el polímero, que se filtró entonces por succión. El polvo del polímero tal como estaba se suspendió en 500 ml de la misma mezcla de solventes, se filtró por succión, se secó a presión reducida durante toda la noche a temperatura ambiente para obtener 1,22 g de un polvo amarillo pálido de PEG-pAsp-DTX. Se pesó un mg de éste y se disolvió en 10 ml de una mezcla de agua purificada y etanol (relación de volumen 1:1). Basándose en la absorbancia de la solución a 233 nm se calculó la cantidad de docetaxel enlazado como de 12 moléculas por polímero.

## 55 Propiedad de liberación del 12DTX

A 950  $\mu$ l de un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4, que ha sido previamente calentado a 37°C, se añaden, para comenzar un experimento de liberación de medicamento, 50  $\mu$ l de micela de PEG-pAsp-12DTX (12DTX: la relación del número de moléculas enlazadas de docetaxel con respecto al número total de ácido aspártico es de

30%) obtenida por el método anteriormente descrito (la concentración final de DTX es 10 µg/ml). En el transcurso del tiempo, se recolectaron 50 µl de la muestra y en su lugar el volumen líquido se rellenó con el mismo tampón. La concentración de DTX libre en la muestra recolectada se determinó mediante HPLC y la velocidad de liberación (%) del medicamento se determinó al igual que en el Ejemplo 1. Como resultado, se observó una liberación del medicamento de 7,8% a las 3 horas, de 24,1% a las 24 horas y de 31,7% a las 48 horas después del comienzo del experimento.

### Ejemplo Comparativo 1

#### Síntesis de 5DTX

Se disuelven 500 mg de PEG-pAsp-Ac (el peso molecular promedio de PEG: 12000, el número promedio de los residuos de ácido aspártico: 40, la cadena lateral de ácido aspártico es un grupo carboxilo), que es un copolímero de bloques de metoxipolietilenglicol-ácido poliaspártico (siempre que un terminal del ácido aspártico se haya acetilado) sintetizado según el método descrito en el documento 3 de Patente, en 10 ml de DMF seca (Kanto Kagaku), a la que se añadieron 1,05 g de trihidrato de docetaxel (ScinoPharm Taiwán, Ltd.). Posteriormente, se añadieron según la secuencia 150 mg de 4-dimetilaminopiridina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd) y 200 µl de *N,N'*-diisopropil carbodiimida (Kokusan Kagaku) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para cristalizar el polímero, que se filtró entonces por succión. El polímero se suspendió en 100 ml de agua purificada para preparar una micela polimérica. La solución se diluyó cinco veces en agua purificada y fue ultra filtrada (Labscale TFF System, producido por Millipore, MWCO=100 000). El procedimiento de ultra filtración se repitió cinco veces, y la solución se liofilizó. El polímero obtenido se disolvió en 10 ml de DMF seca, y entonces se agregó gota a gota a 500 ml de una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para cristalizar el polímero que se filtró por succión. Adicionalmente, el polvo de polímero se colocó tal como estaba, en 500 ml de la misma mezcla de solventes, se filtró por succión, se secó a presión reducida durante toda la noche para obtener 520 mg de un polvo amarillo pálido de PEG-pAsp-DTX. Se pesó 1 mg de éste y se disolvió en 10 ml de una mezcla de agua purificada y etanol (relación de volumen 1:1). Basándose en la absorbancia de la solución a 233 nm, se obtuvo que la cantidad de docetaxel enlazado era de 5 moléculas por polímero.

#### Propiedad de liberación de 5DTX

A 950 µl de un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4 previamente calentado a 37°C, se añaden, para comenzar un experimento de liberación de medicamento, 50 µl de la micela de PEG-pAsp-5DTX (5DTX: la relación del número de moléculas enlazadas de docetaxel con respecto al número total de ácido aspártico es de 12,5%) obtenida por el método anteriormente descrito (la concentración final de DTX es 10 µg/ml). En el transcurso del tiempo, se recolectaron 50 µl de la muestra y el volumen líquido se complementó con el mismo tampón. La concentración de DTX libre en la muestra recolectada se determinó mediante HPLC, y la velocidad de liberación (%) del medicamento se calculó en base al procedimiento del Ejemplo 1. Como resultado, se observó una liberación de medicamento de 21,9% a la hora después del comienzo del experimento. La velocidad de liberación del medicamento fue de 28,6% a las 2 horas, de 68,0% a las 24 horas y de 75,1% a las 48 horas.

En la Figura 1 se muestra el comportamiento en función del tiempo de la velocidad de liberación obtenida en los Ejemplos de Trabajo 1 y 2, y en el Ejemplo Comparativo 1. También, en la Figura 2 se muestra una línea obtenida a través del trazado de la velocidad de liberación del medicamento en 24 horas en relación con la cantidad de docetaxel enlazado.

### Ejemplo 3

#### Estudio farmacocinético utilizando PEG-pAsp-14DTX en ratones

##### 1. Preparación de una micela polimérica

Diez miligramos en términos de DTX del derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX), obtenidos en el Ejemplo 1, se pesaron con precisión en un vial de muestra al que se añadió 1 ml de agua purificada para suspender la muestra. Después de agitar a 4°C durante todo el día y noche, se sonificó con enfriamiento por hielo durante 10 minutos utilizando un Biodisruptor (Nihon Seiki Seisakusho, Unidad de Alta Potencia), se filtró con un filtro de 0,22 µm (Millipore, Millex, marca registrada GP PES), y se recolectó el filtrado. El filtrado se filtró mediante gel (GE Healthcare Bioscience, PD-10, con una solución de elución de 10% de sacarosa) y la fracción de micela polimérica recolectada (con un tamaño medio de partícula de 120 nm) se utilizó en el siguiente experimento.

##### 2) Experimento animal

A ratones Balb/c machos (Charles River Laboratories Japan, Inc; de 7 semanas de edad), se les administró con anestesia por la vena de la cola una dosis de DTX de 50 mg/kg (n=3) de la micela polimérica DTX anterior (equivalente a una concentración de docetaxel de 5 mg/ml). Como el control, se les administró de manera similar la solución de docetaxel a 10 mg/kg (n=3). Sin embargo, la solución de docetaxel se preparó disolviendo 20 mg de inyección (Sanofi-Aventis K.K.) de Taxotere (marca registrada,) en una solución reconstituyente (10 mg/ml de 13%

de etanol) diluyendo entonces diez veces con una solución de sacarosa al 10%. En cada punto del tiempo, se sacrificó un ratón, y se recolectó la sangre en anestesia de éter a los 5 minutos, 1, 6, 24 y 48 horas después de la administración. Se centrifugó la sangre a 4°C, se recolectó el plasma y se almacenó a -30°C hasta su uso para medición.

5 3) Determinación de niveles de plasma de DTX

a) Determinación de la concentración total de DTX

El DTX en la forma de enlace polimérico se hidrolizó a una forma libre, y se determinó el DTX total como sigue. A 50 µl del plasma recolectado se añadieron en este orden 200 µl de una solución acuosa de 50 mg/ml de NaHCO<sub>3</sub>, 400 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% y 300 µl de diclorometano y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, después de la centrifugación a temperatura ambiente (Funakoshi, Chibitan, 10000 rpm, por un minuto), se recolectó la fase orgánica. A la fase acuosa remanente, se añadieron de nuevo 300 µl de diclorometano y se agitó vigorosamente durante un minuto a temperatura ambiente. La fase orgánica se recolectó mediante una centrifugación similar, combinada con la fase orgánica anteriormente recolectada y se evaporó hasta secarla a presión reducida en un evaporador con centrifugación. A la muestra seca, se añadieron 100 µl de paclitaxel/50% de acetonitrilo (20 µg/ml) y se disolvió a ésta. Esto se cargó en un vial de muestra para HPLC y se analizó mediante HPLC con la siguiente condición. El contenido de DTX se calculó en base a la relación del área del pico de DTX con relación al área del pico obtenida a partir de paclitaxel que se utilizó como el estándar interno.

b) Determinación de concentración de DTX libre

A 50 µl del plasma recolectado, se añadieron en este orden 20 µl de paclitaxel/50% de acetonitrilo (20 µg/ml) como el estándar interno y 300 µl de acetato de etilo agitando vigorosamente durante un minuto a temperatura ambiente. Posteriormente, después de centrifugación (Funakoshi, Chibitan, 10000 rpm, por un minuto) a temperatura ambiente; se recolectó la fase orgánica. A la fase orgánica restante se añadieron 300 µl de acetato de etilo agitando vigorosamente durante un minuto a temperatura ambiente. La fase orgánica se recolectó mediante una centrifugación similar, combinada con la fase orgánica previamente recolectada, y se evaporó hasta secarla a presión reducida en un evaporador con centrifugación. A la muestra secada, se añadieron 100 µl de acetonitrilo al 50%, y se disolvió. Esto se cargó en un frasco HPLC de muestra y se analizó mediante HPLC.

c) Condición analítica

La condición HPLC es la siguiente. A menos que se especifique lo contrario, el análisis HPLC con respecto al DTX se llevó a cabo de la misma condición:

30 Sistema: Waters Alliance System

Columna: Tosoh TSK-gel ODS-80TM (4,6 Φ x 150 mm) (40°C).

Fase móvil: Agua/acetonitrilo= 55/45

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Detección: UV (233 nm)

35 Volumen de inyección: 20 µl

4) Resultados de la medición de los cambios en los niveles de plasma en el transcurso del tiempo

El resultado se muestra en la Figura 3. Al contrario de la solución de docetaxel que desaparece rápidamente, el PEG.pAsp-14DTX después de su administración permaneció a niveles elevados como DTX total durante un largo período de tiempo. Se demostró que, en el caso del derivado polimérico de la micela de docetaxel, el docetaxel permaneció a niveles elevados en el plasma como DTX total durante un largo período de tiempo. También, después de la administración de la micela polimérica, se detectó DTX libre en el plasma. La concentración de DTX libre se mantuvo alrededor de 1/100 de la concentración total de DTX en el transcurso del tiempo.

**Ejemplo 4**

(Ensayo de eficacia del medicamento utilizando células PC-3 de cáncer humano de próstata)

45 Utilizando el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) obtenido en el Ejemplo 1, se llevó a cabo el siguiente experimento. Se compraron células PC-3 de ATCC a través de Summit Pharmaceuticals International Corporation. Las células PC-3 se cultivaron en un medio RPMI1640 + 10% FBS en un 5% de CO<sub>2</sub> y 37°C y haciéndolas crecer hasta el número requerido de células para un injerto heterólogo. Las células se suspendieron en suero fisiológico y se inocularon de manera subcutánea en el lomo de ratones machos desnudos (Balb nu/nu, de 5 semanas de edad, Charles River Laboratories, Japan, Inc.) hasta 3 x 10<sup>6</sup> células/100 µl por ratón. Entonces, los ratones desnudos se conservaron durante 15 días, y se comenzó la administración de medicamento cuando el

volumen del tumor alcanzó  $81,6 \pm 5,0 \text{ mm}^3$  (media  $\pm$  SE, en el cual SE representa el error estándar, lo mismo será válido en lo adelante). El programa de administración consistió en la administración por la vena de la cola cada cuatro días por un total de tres veces. Para los siguientes cuatro grupos (n=8), se determinaron los cambios en el volumen del tumor y peso corporal en el transcurso del tiempo: (1) grupo de control (no tratado), (2) 15 mg/kg de una solución de DMSO del grupo docetaxel, (3) 15 mg/kg del grupo PEG-pAsp-14DTX, y (4) 20 mg/kg del grupo PEG-pAsp-14DTX (la dosificación fue la cantidad convertida de docetaxel mg/kg/inyección). En (4) 20 mg/kg del grupo PEG-pAsp-14DTX, no se observó la reducción del peso corporal, la cual es un efecto colateral, y por tanto la administración adicional se llevó a cabo durante cuatro veces más. Para el volumen del tumor, la dimensión mayor (a, mm) y la dimensión menor (b, mm) se midieron con un calibre electrónico (Mitsutoyo Corporation), y se calculó el volumen según la siguiente ecuación:

**[Ecuación 1]**

$$\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)} = a \times b^2 / 2$$

Los cambios en el volumen del tumor se muestran en la Figura 4 y los correspondientes al peso corporal se muestran en la Figura 5.

Cualquiera administrado del grupo de administración de 15 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX y de administración de 20 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX suprimió el crecimiento del tumor en comparación con el grupo de control. En los 15 mg/kg de la solución DMSO del grupo de docetaxel el crecimiento de tumor también se suprimió marcadamente y se observó una marcada reducción en el peso corporal.

Por otra parte, en el grupo de administración de 20 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX no se observó reducción en el peso corporal después de la administración de tres veces y por esto se llevaron a cabo cuatro administraciones adicionales, pero tampoco se observó la reducción del peso corporal.

Esto demostró que el PEG-pAsp-14DTX tiene un efecto colateral muy bajo y un efecto terapéutico excelente.

**Ejemplo 5**

(Ensayo de eficacia de medicamento utilizando células MDA-MB-231 de cáncer humano de mamas)

Utilizando el derivado polimérico de docetaxel (PEG-pAsp-14DTX) obtenido en el Ejemplo 1, se llevó a cabo el siguiente experimento. Se compraron células MDA-MB-231 en ECAC a través de DS Pharma Biomedical Co., Ltd. Las células MDA-MB-231 se cultivaron en el medio RPMI16r40 + 10% FBS con un 5% de CO<sub>2</sub> y a 37°C, y se hicieron crecer hasta el número de células requerido para el injerto heterólogo. Las células se suspendieron en suero fisiológico y se inocularon de manera subcutánea en el lomo de ratones machos desnudos (Balb nu/nu, de 5 semanas de edad, Charles River Laboratories, Japan, Inc.) hasta  $3 \times 10^6$  células/100  $\mu$ l por ratón. Entonces, los ratones se conservaron durante 21 días, y se comenzó la administración de medicamento cuando el volumen del tumor alcanzó  $70,8 \pm 3,7 \text{ mm}^3$  (media  $\pm$  SE). El programa de administración consistió en la administración por la vena de la cola cada cuatro días por un total de tres veces. Para los dos grupos siguientes (n=8), los cambios en el volumen del tumor y el peso corporal en el transcurso del tiempo se midieron durante tres veces por semana: (1) el grupo de control (no tratado), (2) 10 mg/kg de PEG-pAsp-14DTX (la dosificación fue la cantidad convertida de docetaxel en mg/kg/inyección). El volumen del tumor se midió tal como se describió y calculó en el Ejemplo 2. Los cambios en el volumen del tumor se muestran en la Figura 6, y los correspondientes al peso corporal se muestran en la Figura 7.

**Ejemplo 6**

(Ensayo sobre cambios en el peso corporal utilizando ratones sanos)

A ratones machos normales (ratones Balb/c, de 6-7 semanas de edad, Charles River Laboratories, Japan, Inc) se les administraron tres muestras de (i) una solución de docetaxel, (ii) PEG-pAsp-14DTX (Ejemplo 1), y (iii) PEG-pAsp-5DTX (Ejemplo Comparativo 1) a la vena de la cola cada cuatro días para un total de tres veces, y se compararon los cambios temporales de su peso corporal en el transcurso de cuatro semanas después de la administración. La solución de docetaxel se preparó disolviendo 20 mg de inyección (Sanofi Aventis K.K.O) de Taxotere (marca registrada) en una solución reconstituyente de etanol al 13% (10 mg/ml) diluyendo entonces diez veces en una solución de sacarosa al 10% (1 mg/ml).

Los cambios temporales en el peso corporal de cada grupo de administración (n=1 a 2), calculados por el peso corporal al comienzo de la administración tomado como 100%, se muestran en la Figura 8. La administración durante tres veces de la solución de 15 mg/kg de docetaxel provocó una pérdida de peso corporal con una proporción máxima de 24,1% en el día 14 después del comienzo de la administración en comparación con la del comienzo de la administración. La administración durante tres veces de 22 mg/kg de PEG-pAsp-5DTX (Ejemplo Comparativo 1) provocó una pérdida de peso con una proporción máxima de 29,8% en el día 15 después del comienzo de la administración y mostró cambios relativamente similares a los del grupo de administración de la solución. Por otra parte, el PEG-pAsp-14DTX (Ejemplo 1) mostró cambios en el peso corporal que no fueron

significativamente diferentes a los del grupo no tratado, aunque la dosificación a 30 mg/kg durante tres veces es alrededor de 1,4 veces superior a la de la dosificación del Ejemplo Comparativo 1. Estos resultados demostraron que el PEG-pAsp-14DTX provoca una pérdida marginal de peso corporal y puede suprimir los efectos colaterales a un mínimo.

5 **Aplicabilidad industrial**

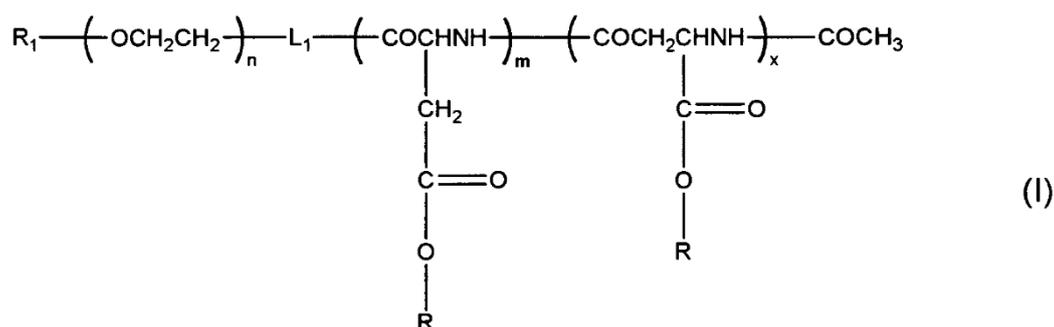
La presente invención puede utilizarse preferiblemente en el campo de las formulaciones farmacéuticas tales como agentes anticancerígenos en los cuales se utilizan los derivados poliméricos del docetaxel.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado polimérico de docetaxel proporcionado por un enlace éster entre al menos un grupo hidroxilo de docetaxel y un grupo carboxilo en una cadena lateral de ácido aspártico de un copolímero de bloques que comprende polietilenglicol y ácido poliaspártico, en donde (i) la relación del número de moléculas enlazadas de docetaxel con respecto al número total de unidades de repetición de ácido aspártico por molécula del copolímero de bloques es de 28% o más, y/o (ii) el número de moléculas enlazadas de docetaxel por molécula del copolímero de bloques es 11 o más.

2. El derivado polimérico de docetaxel según la reivindicación 1, en donde la velocidad de liberación de docetaxel en un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4, a 37°C en 24 horas es 29% o menos.

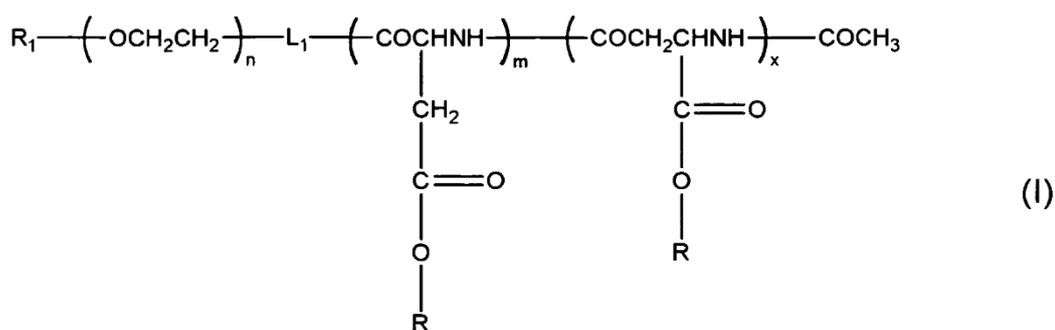
3. El derivado polimérico de docetaxel según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I):



donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,  $L_1$  es un grupo ligante,  $R$ , es un átomo de hidrógeno o una molécula de docetaxel de la cual al menos un grupo hidroxilo forma el enlace éster,  $n$  es un número entero de 40 a 450, y  $m+x$  es un número entero de 35 a 60, siempre que de 0% a 90% de  $m+x$  sea  $x$ , y que cuando  $x$  sea superior a 0, estén presentes al azar unidades de  $(COCHNH)$  y unidades de  $(COCH_2CHNH)$ .

en donde (i) la relación del número de grupos  $R$  que corresponden a moléculas de docetaxel con respecto a  $m+x$  se ha ajustado a 28% o más, y/o (ii) el número de grupos  $R$  que corresponden a moléculas de docetaxel se ha ajustado a 11 o más.

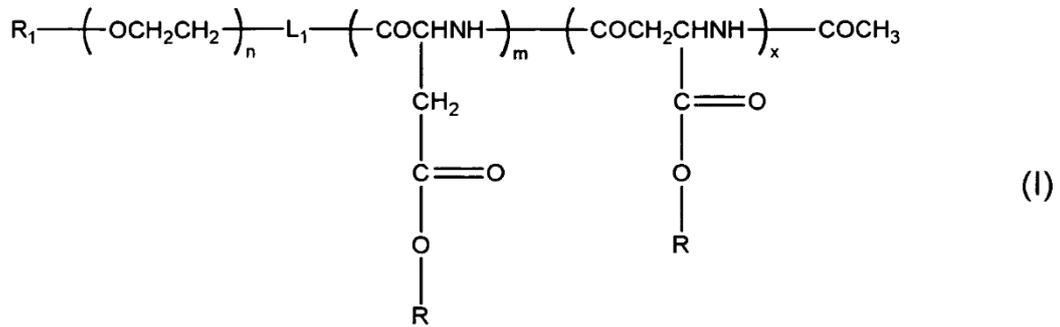
4. El derivado polimérico de docetaxel según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I):



donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,  $L_1$  es un grupo ligante,  $R$  es un átomo de hidrógeno o una molécula de docetaxel de la cual al menos un grupo hidroxilo forma el enlace éster,  $n$  es un número entero de 40 a 450, y  $m+x$  es un número entero de 35 a 60, siempre que de 0% a 90% de  $m+x$  sea  $x$ , y que cuando  $x$  sea superior a 0, estén presentes al azar unidades de  $(COCHNH)$  y unidades de  $(COCH_2CHNH)$ .

en donde (i) la relación del número de grupos  $R$  que corresponden a moléculas de docetaxel con respecto a  $m+x$  se ha ajustado a 28% o más, y/o (ii) el número de grupos  $R$  que corresponden a moléculas de docetaxel se ha ajustado a 11 o más, en donde la velocidad de liberación de docetaxel en un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4, a 37°C en 24 horas se ha inhibido a 29% o menos.

5. El derivado polimérico de docetaxel según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I):



5 donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, L<sub>1</sub> es un grupo ligante, R es un átomo de hidrógeno o una molécula de docetaxel de la cual al menos un grupo hidroxilo forma el enlace éster, n es un número entero de 40 a 450, y m+x es un número entero de 35 a 60, siempre que de 0% a 90% de m+x sea x, y que cuando x sea superior a 0, estén presentes al azar unidades de (COCHNH) y unidades de (COCH<sub>2</sub>CHNH).

en donde (i) la relación del número de grupos R correspondientes a moléculas de docetaxel con respecto a m+x se ha ajustado a 28% o más, y/o (ii) el número de grupos R correspondientes a moléculas de docetaxel se ha ajustado a 11 o más, en donde la velocidad de liberación de docetaxel en un tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 7,4, a 37°C en 24 horas se ha inhibido a 29% o menos, y

10 en donde cuando el derivado polimérico de docetaxel se formula en la forma de una micela polimérica con una capa externa hecha de un polímero soluble en agua que tiene un diámetro de partícula de 200 nm o menor y se administra de forma intravenosa a un animal, la micela presenta efectos anti tumorales a la vez que previene la pérdida de peso corporal del animal después de la administración.

15 6. Un agente anticancerígeno que comprende el derivado polimérico de docetaxel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

Fig. 1

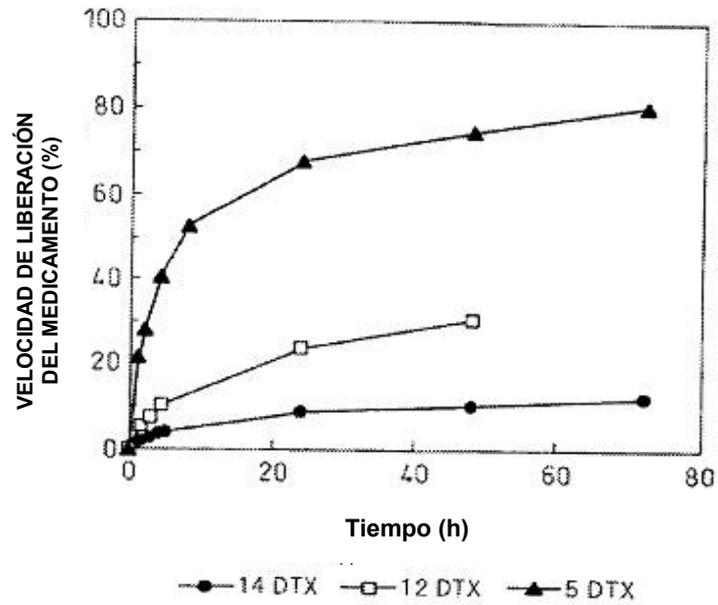


Fig. 2

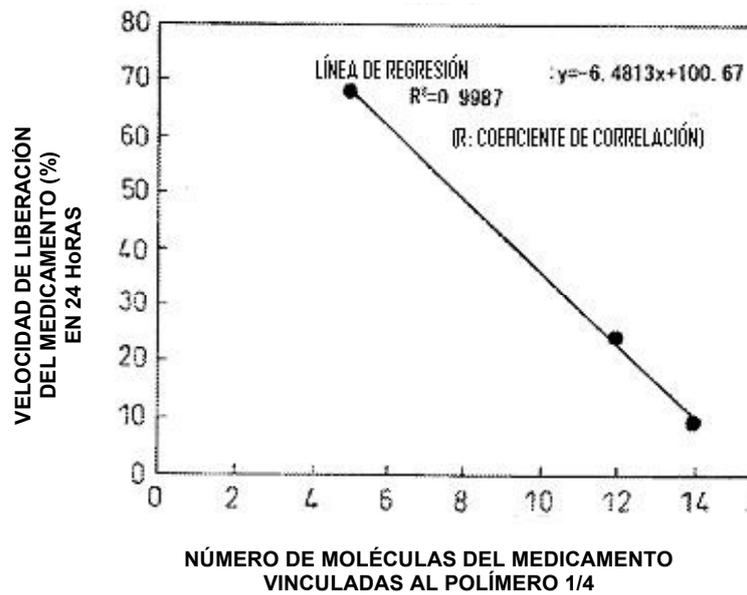


Fig. 3

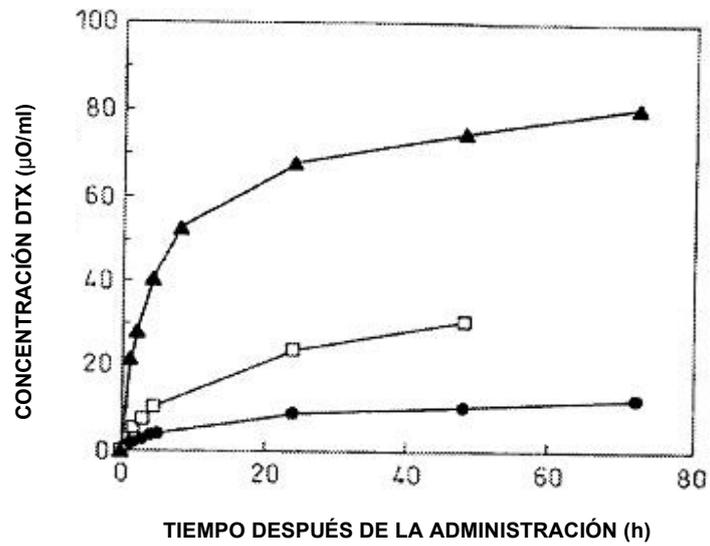


Fig. 4

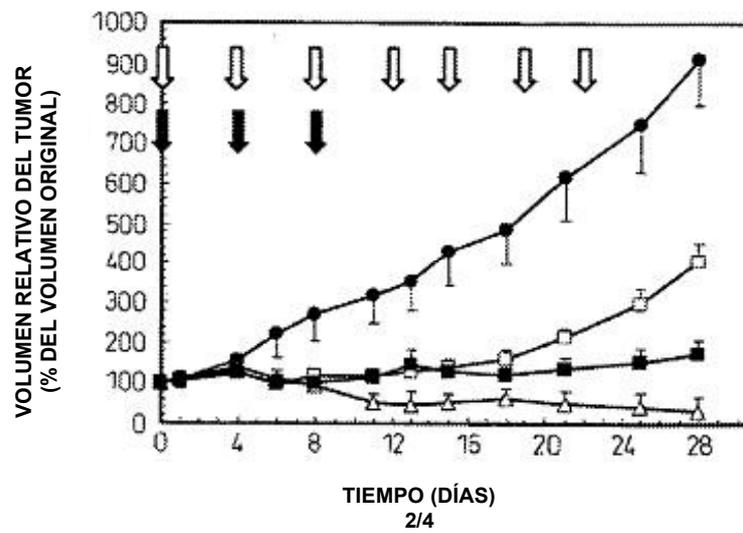


Fig. 5

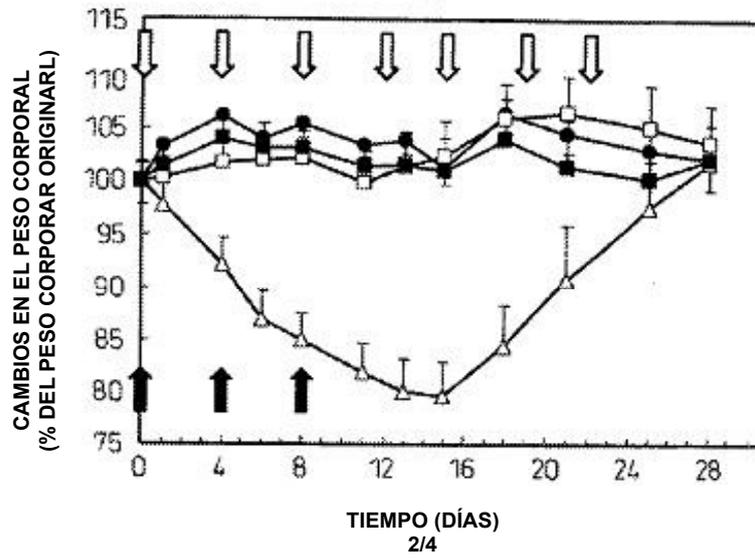


Fig. 6

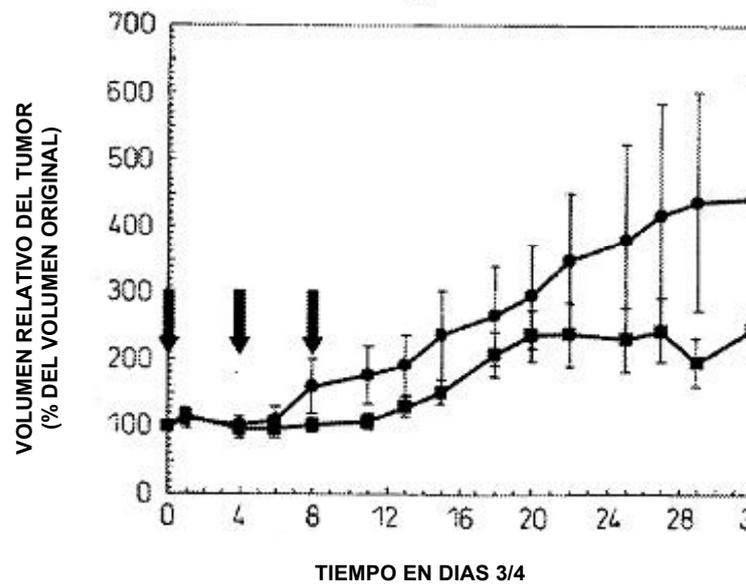


Fig. 7

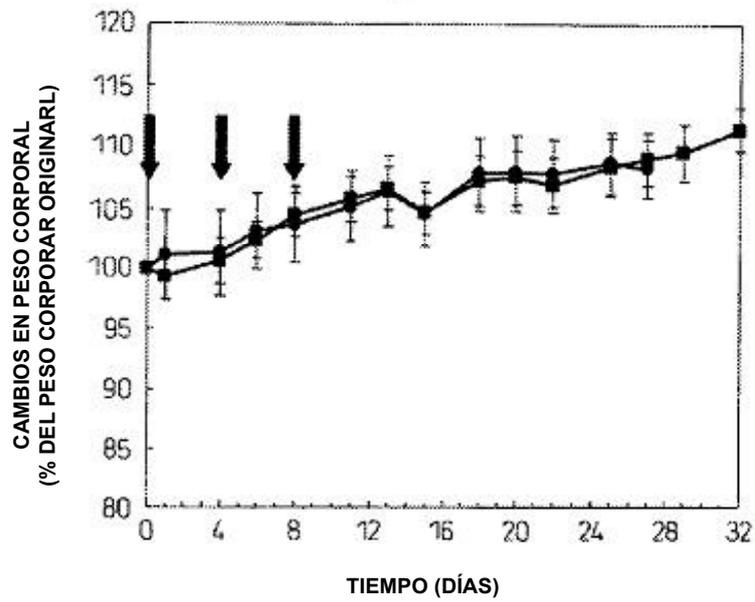


Fig. 8

