

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 490**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2008** **E 08870171 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 2231144**

54 Título: **Nanodispersión**

30 Prioridad:

**24.12.2007 IN MU25272007**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.10.2014**

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH  
COMPANY LIMITED (100.0%)  
17/B Mahal Industrial Estate Off Mahakali Caves  
Road Andheri (East)  
Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es:

**KHOPEDE, AJAY JAYSINGH;  
BHOWMICK, SUBHAS BALARAM y  
ARULSUDAR, N.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 509 490 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

## Nanodispersión

5 La presente invención se relaciona con una 'nanodispersión' de un derivado de taxano y proceso para su preparación.

## Antecedentes de la invención

10 Hay una serie de fármacos que son poco solubles o insolubles en soluciones acuosas. Tales fármacos son desafíos en términos de tener una pobre biodisponibilidad oral o en términos de formularlos para el suministro de fármacos especialmente a través de la vía intravenosa. Si un fármaco se administra por vía intravenosa, las partículas deben ser lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los capilares de manera segura sin causar embolias. Para la administración intravenosa, se reconoce como seguro el hecho de administrar fármacos en forma de solución, emulsión, liposomas, nanodispersiones y similares. Otro requisito que debe cumplirse al formular un sistema de suministro de fármacos, especialmente para fármacos hidrófobos es que la formulación debe ser físicamente estable sin agregación o cristalización sustancial del fármaco o cambio en la apariencia de la formulación en el almacenamiento a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo deseado.

20 Un ejemplo de un fármaco poco soluble incluye los derivados del taxano, que se conocen bien por su actividad contra el cáncer. Un derivado de taxano o un taxoide es un producto natural diterpenoide complejo derivado principalmente a partir de la corteza de Tejo Occidental, *Taxus brevifolia* y esencialmente tiene un esqueleto de taxano. Los taxanos se han usado para producir varios fármacos quimioterapéuticos. Actualmente dos derivados de taxanos paclitaxel y docetaxel están disponibles comercialmente como potentes agentes anti-tumorales.

25 Los derivados de taxano exhiben una solubilidad muy baja en agua y en la mayoría de los solventes farmacéuticamente aceptables limitando así su administración a los pacientes. Debido a esta propiedad intrínseca desfavorable, la inyección de TAXOL, inyección de paclitaxel comercializada comercialmente se formula como una solución no acuosa en Cremophor TM EL (un aceite de ricino polietoxilado) y alcohol deshidratado. Sin embargo, el uso de un solubilizante como Cremophor TM EL en grandes cantidades conduce a diversos efectos adversos, tales como reacciones hipersensibles e hipertensas serias o fatales, bradiarritmia, anemia, neutropenia y/o neuropatía periférica. Por lo tanto todos los pacientes que reciben paclitaxel son premedicados con esteroides, antihistamínicos y antagonistas del receptor H2 y después el paclitaxel se infunde sólo muy lentamente durante un periodo de al menos 3 horas o más.

35 En vista de estos problemas asociados con las formulaciones de Taxol, los investigadores han tratado de preparar formulaciones de taxol sin usar Cremophor EL.

40 La patente de Estados Unidos núm. 6537579 describe composiciones de agentes farmacológicamente activos sustancialmente insolubles en agua tal como el paclitaxel, en que el agente farmacológicamente activo existe en la forma de partículas suspendidas recubiertas con proteína (que actúa como un agente estabilizante). En particular, las proteínas y el agente farmacológicamente activo en un medio dispersante biocompatible se someten a alto cizallamiento, en ausencia de cualquiera de los surfactantes convencionales, y además en ausencia de cualquier material de núcleo polimérico para las partículas. El procedimiento produce partículas con un diámetro de menos de aproximadamente 1 micra. El sistema de partículas producido de acuerdo con la invención puede convertirse en un polvo seco redispersable que comprende nanopartículas del fármaco insoluble en agua recubierto con una proteína, y proteína libre a las que se unen moléculas del agente farmacológico.

50 La patente de Estados Unidos núm.6017948 se refiere a una composición que comprende paclitaxel en la forma de una solución de paclitaxel en un solvente no acuoso, miscible en agua, farmacéuticamente aceptable (como N-metil pirrolidona) y que además comprende un solubilizante farmacéuticamente aceptable (tal como triacetina), con la disposición de que el aceite de ricino polietoxilado (Cremophor) se excluye de la composición. En modalidades preferidas, una gran cantidad de solvente por ejemplo 4000 mg de NMP (ejemplo 1) o combinación de 2000 mg de NMP y 2000 mg de etanol (ejemplo 2) se usaron para solubilizar 10 mg de paclitaxel bajo agitación moderada. Si una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco se suministra a través de tales composiciones, esto se asociará con la entrada de cantidades excesivas de etanol, solventes no acuosos o solubilizantes en el cuerpo.

55 La patente de Estados Unidos núm.6046230 se refiere a una formulación estable para inyección que contiene paclitaxel y dos solubilizantes - oleato de oxietileno sorbitol y monoéster de ácido graso (oxietilen glicol)<sup>15-20</sup> junto con componentes adicionales tales como povidona y polietilenglicol. El solubilizante principal usado en la formulación poliéster oleico de sorbitol polietoxilado, que es un producto de adición del óxido de etileno de ácido oleico derivado de la oleína de palma, tiene una propiedad inherente de solidificar a temperaturas inferiores a 10°C, lo que es inadecuado para solubilizar el

paclitaxel cuando se usa solo. Sin embargo cuando se combina con un solubilizante auxiliar mono éster de ácido graso de polietilenglicol, los dos solubilizantes juntos presentan una buena solubilidad en agua y en alcohol anhidro y se mantienen en fase fluida incluso a bajas temperaturas. Por tanto, el uso de dos solubilizantes juntos es obligatorio. Además es un criterio esencial que el valor HLB de los solubilizantes que cumplen las características deseadas debe ser tan alto como 15 pero no menor que 13. La formulación resultante es una solución.

La solicitud del PCT núm. WO 2006/133510 describe una formulación farmacéutica líquida para administración parenteral que comprende docetaxel o una sal farmacéuticamente aceptable de este; uno o más glicoles y un sistema solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación tiene una lectura del pH metro en el intervalo de 2.5 a 7.0. Las modalidades de la invención implican el uso de una cantidad muy alta de surfactantes (aproximadamente 25% v/v de polisorbato 80 o 30% v/v de Cremophor) que a su vez puede conducir a efectos secundarios tóxicos. La solicitud no describe el perfil de eficacia y toxicidad de las formulaciones. Además la formulación descrita por la solicitud '510 es una solución de un fármaco en un sistema solvente no acuoso que en mezcla con un diluyente de infusión (NaCl al 0.9% o solución de dextrosa al 5%) produce una solución de infusión. En ninguna parte del proceso se forma un sistema de administración de fármacos o nanodispersión novedoso. Además la estabilidad de las soluciones de la formulación después de diluirlas con diluyente de infusión es de muy corto período de aproximadamente 4 a 6 horas lo que puede limitar su eficacia de administración.

La solicitud de patente de Estados Unidos US2002/0058060 (de aquí en lo adelante denominada como la solicitud de patente '060) describe liposomas que contienen sustancias hidrófobas y dos fosfolípidos con diferentes temperaturas de transición de fase y materiales que forman liposomas como el colesterol y lípidos modificados con polímeros hidrófilos. La relación del fármaco con respecto a los fosfolípidos y los materiales que forman liposomas varía para obtener diferentes formulaciones liposomales. La solicitud de patente '060 indica varios intentos de formular liposomas de taxanos que tienen una elevada relación fármaco:lípido, mediante el uso de dos clases de fosfolípidos especificadas, de manera que se reduce la cantidad total de lípido usada, ya que la inyección de una cantidad excesiva de lípidos en el cuerpo conduce a cierto grado de toxicidad.

La solicitud de patente de Estados Unidos US 2006/188566 describe el docetaxel en nanopartículas o composiciones análogas de este. Las composiciones, que comprenden un docetaxel en nanopartículas o un análogo de este y al menos un estabilizador de superficie, pueden usarse en el tratamiento del cáncer.

Así es evidente a partir de la materia anterior que el problema principal asociado con la formulación de una composición de taxano es la hidrofobicidad de los taxanos, que

- (a) hace que sea difícil formular una composición que contenga la forma solubilizada del fármaco y que sea estable, sin ninguna agregación o cristalización sustancial del fármaco o cambio de la apariencia de la formulación hasta un período de tiempo deseado.
- (b) requiere el uso de gran cantidad de solubilizantes, fosfolípidos y surfactantes.

Además, los estudios de toxicidad del TAXOL (solución comercializada de paclitaxel en Cremophor y Alcohol) muestran un valor de LD<sub>50</sub> de 7.5-12.0 mg/kg como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6753006 que es bajo, lo que indica que el fármaco administrado en forma de solución tiene muy índice terapéutico bajo e incluso una dosis moderada puede mostrar efectos secundarios serios y reacciones tóxicas.

Así existe una necesidad de una formulación inyectable de un derivado de taxano que

- (a) evite el uso de gran cantidad de excipientes,
- (b) evite el uso de Cremophor,
- (c) libere el fármaco a través de un sistema de administración novedoso, que muestre un mayor valor de LD<sub>50</sub>, lo que minimiza los efectos secundarios tóxicos asociados con la administración del fármaco en forma de solución y
- (d) supere las limitaciones del fármaco asociadas con su naturaleza hidrófoba y que sea estable, sin agregación o cristalización sustancial del fármaco o cambio en la apariencia de la formulación, por el período de tiempo deseado durante la administración y durante el almacenamiento.

Hemos desarrollado una nanodispersión de la reivindicación 1. La presente invención proporciona una formulación que evita el uso de Cremophor, implica el uso de cantidades mucho más reducidas de aditivos (fosfolípidos) y suministra el fármaco en forma de nanopartículas, lo que minimiza así las reacciones tóxicas y los efectos secundarios asociados con la administración del fármaco. El valor de LD<sub>50</sub> observado para las formulaciones de la presente invención es 342.5 mg/kg que es mucho mayor que el valor de LD<sub>50</sub> de 7.5-12.0 mg/kg de la solución de TAXOL<sup>®</sup> comercializada como se describe en la patente de Estados Unidos núm.6753006. Además la formulación de la presente invención es estable, sin agregación o

cristalización sustancial del fármaco o cambio en la apariencia de la formulación, por el período de tiempo deseado durante la administración y durante el almacenamiento.

Objetivos de la invención

5 El objeto de la presente invención es proporcionar una nanodispersión de un derivado de taxano que sea estable durante un período de tiempo deseado antes de y durante la administración por vía parenteral.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nanodispersión que no muestre signos de agregación o cambio en la apariencia al almacenarlo por más de 4 horas a temperatura ambiente.

15 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un pre-concentrado de derivado de taxano que sea estable químicamente y no muestre ningún signo de agregación o cambio en la apariencia al almacenarlo durante al menos 3 meses a temperatura ambiente y que tras la dilución con un vehículo líquido acuoso de una nanodispersión estable.

20 Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar un kit que tiene dos recipientes, el primer recipiente comprende el pre-concentrado del derivado de taxano en un solvente miscible en agua y un segundo recipiente que comprende un vehículo líquido acuoso, de tal manera que al adicionar el contenido del segundo recipiente en el contenido del primer recipiente o viceversa, se forma una nanodispersión estable que es adecuada para la administración intravenosa solamente con la aplicación de poca agitación o sacudidas.

25 Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar un kit que tiene más de dos recipientes, por ejemplo, dos recipientes, el primer recipiente comprende una forma liofilizada de la nanodispersión y un segundo recipiente que comprende un vehículo líquido acuoso, de tal manera que al adicionar el contenido del segundo recipiente en el contenido del primer recipiente o viceversa, se forma una nanodispersión estable que es adecuada para la administración intravenosa solamente con la aplicación de poca agitación o sacudidas.

30 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método de tratamiento del cáncer, dicho método comprende administrar las composiciones de nanodispersión a los pacientes que lo necesitan.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una nanodispersión de la reivindicación 1.

35 La presente invención proporciona además una solución de la reivindicación 10.

La presente invención proporciona además nanopartículas de la reivindicación 11.

Breve descripción de las figuras

40 **Figura 1:** Representa un informe comparativo del cambio en el volumen tumoral con el tiempo (en días) de un xenoinjerto de tumor mamario humano (MX-1) implantado en ratones Balb/c desnudos hembras para la muestra control, la muestra de referencia (ABRAXANE<sup>®</sup>) y la muestra de prueba (Composición del Ejemplo 12a de la presente invención) según el estudio detallado en el Ejemplo 27.

45 **Figura 2:** Representa un informe comparativo del cambio en el volumen tumoral con el tiempo (en días) de un xenoinjerto de tumor mamario humano (MX-1) implantado en ratones desnudos atímicos hembras para la muestra control, la muestra de referencia (ABRAXANE<sup>®</sup>) y la muestra de prueba (Composición del Ejemplo 9 de la presente invención) según el estudio detallado en el Ejemplo 28.

50 **Figura 3:** Representa un informe comparativo del cambio en el volumen tumoral con el tiempo (en días) de un xenoinjerto de tumor de colon humano (HT-29) implantado en ratones desnudos atímicos machos para la muestra control, la muestra de prueba (Composición del Ejemplo 9 de la presente invención) y dos muestras de referencia (ABRAXANE<sup>®</sup> y ONCOTAXEL<sup>®</sup>) según el estudio detallado en el Ejemplo 29.

55 **Figura 4:** La figura 4 (a) indica un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión del Ejemplo 9 en el momento inicial y la Figura 4 (b) indica el histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión de paclitaxel del Ejemplo 9 cuando se almacena a temperatura ambiente durante 24 horas.

60 **Figura 5:** La figura 5 (a) indica un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión del Ejemplo 24D en el momento inicial y la Figura 5 (b) indica el histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión de docetaxel del ejemplo 24D cuando se almacena a temperatura ambiente durante 8 horas.

## Descripción detallada de la invención

5 La nanodispersión de la presente invención está desprovista de excipientes tóxicos como el Cremophor e implica el uso de cantidades mucho más reducidas de aditivos (como surfactantes y fosfolípidos) necesarios para formular una nanodispersión estable de un derivado de taxano, lo que minimiza así las reacciones tóxicas asociadas.

10 Las nanopartículas o partículas de tamaño nanométrico en sí mismas ofrecen muchas ventajas en términos de suministro eficiente de fármacos. Se ha entendido que ya sea la incorporación de un fármaco en un vehículo de suministro o la unión del fármaco al vehículo pueden ofrecer muchas ventajas en comparación con la administración del fármaco en su forma libre. La incorporación del fármaco en el vehículo puede afectar la distribución específica en los tejidos, en particular la acumulación preferencial en un determinado tejido de interés o en un sitio de la enfermedad, al dirigir el fármaco a un tipo de célula particular, disminuir la interacción con los componentes sanguíneos, mayor protección del fármaco de una degradación prematura y aumentar el tiempo de circulación. Las nanopartículas es uno de tales importantes vehículos de suministro de fármacos. Las nanopartículas tienen una especificidad diseñada, lo que les permite suministrar una mayor concentración del agente farmacéutico a un lugar deseado o sitio de acción objetivo (Kayser y otros, Current Pharmaceutical Biotechnology, 2005, 6, número de páginas 3-5). El suministro dirigido de fármacos es importante en muchas aplicaciones, especialmente cuando la toxicidad del fármaco, si se suministra sistémicamente, es un problema. El suministro dirigido de fármacos puede ayudar a eliminar o al menos minimizar los efectos secundarios tóxicos y reducir las cantidades de dosificación necesarias, entre otras características beneficiosas. Existen diferentes enfoques para dirigir los fármacos al sitio de acción. Un enfoque muy simple, pero limitado en su aplicabilidad es la inyección directa en el sitio objetivo, por ejemplo inyección en el tejido tumoral. Otro enfoque es usar sistemas específicos de portadores para diferentes vías de administración (por ejemplo transferosomas para el suministro tópico), microesferas o nanopartículas para la administración oral y parenteral. Fuera de las vías parenterales, la inyección intravenosa se usa más frecuentemente. Tras una administración i.v., las partículas son reconocidas por macrófagos del hígado y del bazo y preferentemente son absorbidos por los macrófagos del hígado. Este efecto puede aprovecharse para dirigir a los portadores cargados con el fármaco hacia el hígado y el bazo o en general a los macrófagos para tratar infecciones del MPS (sistema fagocítico mononuclear) o RES (sistema retículo endotelial) y este fenómeno de direccionamiento se denomina frecuentemente "direccionamiento pasivo". Es posible escapar del reconocimiento de MPS/RES al modificar la superficie de los portadores con porciones de polietilenglicol (PEG) o polímeros que contienen cadenas de PEG tal como Poloxamina 908. Esto aumenta el período de circulación del portador en el torrente sanguíneo tras una inyección intravenosa. Los portadores circulantes normales así como también los largos pueden ser equipados con una porción de direccionamiento (lectinas o anticuerpos monoclonales o azúcares como la manosa/galactosa, etc.) generalmente denominada como un ligando. Estos ligandos dirigen a los portadores que contienen el fármaco a las células objetivo deseadas que portan los receptores adecuados para los ligandos. Este suministro específico a un sitio, logrado mediante el uso de un ligando de direccionamiento, implica un proceso activo; por lo tanto se denomina además como "direccionamiento activo". Las nanopartículas que tienen un tamaño específico, pueden dirigirse pasivamente a tumores sólidos a través de un fenómeno que aprovecha los rasgos característicos de la biología del tumor. Los tejidos tumorales tienen vasos sanguíneos fenestrados, mayor permeabilidad y mal drenaje linfático. Contrario a esto, las células endoteliales vasculares en los tejidos normales tienen una menor permeabilidad a las nanopartículas en comparación con los tejidos tumorales. Esto permite que los nanoportadores se acumulen en el tumor. El efecto se conoce como Permeabilidad Aumentada y Efecto de Retención o Efecto EPR (Nanoparticle Technology for drug delivery, editado por Ram B. Gupta y Uday B. Kompella, publicado por Taylor y Francis, 2005, página 539). Además, las nanopartículas menores de 200 nm evaden de manera más eficaz el sistema reticuloendotelial y permanecen en circulación durante mucho tiempo (Nanoparticle Technology for drug delivery, editado por Ram B. Gupta y Uday B. Kompella, publicada por Taylor y Francis, 2005, página 540).

50 El término nanopartícula como se usa en la presente, significa cualquier partícula que tiene dimensiones controladas del orden de los nanómetros. Las nanopartículas como se reivindica en la presente invención pueden ser una nanopartícula polimérica (matriz de polímero que atrapa el fármaco) y/o una nanovesícula polimérica (vesícula polimérica estabilizada de tamaño nanométrico que encapsula el fármaco) y/o una nanocápsula polimérica (membrana polimérica que rodea el fármaco en el núcleo) y/o partículas del fármaco de tamaño nanométrico estabilizadas mediante surfactantes, y similares que tienen un tamaño promedio inferior a 300 nm. El tamaño de partícula de las nanopartículas se determina mediante el uso de métodos convencionales para medir y expresar el tamaño de partícula como el análisis de tamaño de partícula de Malvern, tamizaje, microscopía óptica de dispersión de luz, análisis de imágenes, sedimentación y otros métodos conocidos por un experto en la materia. La información de la distribución del tamaño de partículas puede obtenerse a partir de los valores  $D_{10}$ ,  $D_{50}$ , y  $D_{90}$ , tal como puede generarse a partir de una determinación del tamaño de partícula de Malvern. Sin desear estar unidos a ninguna teoría, los solicitantes creen que el suministro de fármacos a través de una nanodispersión que comprende nanopartículas que tienen un tamaño promedio menor que 300 nm, conduce a una mayor internalización y acumulación del fármaco en los tejidos y células tumorales objetivos. Tales mayores niveles de internalización proporcionan una estrategia de tratamiento potente para curar tumores asociados con cáncer.

De conformidad con una modalidad de la presente invención, el tamaño de partícula de las nanopartículas está en el intervalo de 10 nm a 275 nm. En modalidades preferidas de la presente invención, el tamaño de partícula es menos que 200 nm. En las modalidades más preferidas de la presente invención, el tamaño de partícula está en el intervalo de 10 nm a 200 nm.

El principal mecanismo de acción de la clase de fármacos de taxano es la inhibición de la función del microtúbulo. Esto lo hace al estabilizar la tubulina unida a GDP en el microtúbulo. Los microtúbulos son esenciales para la división celular, y por lo tanto los taxanos detienen esta - denominada "mitosis congelada".

El paclitaxel es un producto natural con actividad antitumoral. El paclitaxel se obtiene a través de un proceso semisintético a partir de *Taxus brevifolia* y/o *Taxus baccata*. El nombre químico del paclitaxel es 5 $\alpha$ ,20-epoxi-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4, 10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina. El paclitaxel está disponible en los Estados Unidos de América como de inyección TAXOL®. El paclitaxel está indicado como terapia de primera línea y posterior para el tratamiento del carcinoma avanzado de ovario. Como terapia de primera línea, el paclitaxel se indica en combinación con cisplatino. El paclitaxel se indica también para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos administrado en forma consecutiva a la quimioterapia estándar de combinación que contiene doxorubicina. El paclitaxel también se indica para el tratamiento del cáncer de mama después del fracaso de la quimioterapia de combinación para la enfermedad metastásica o recaída dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El paclitaxel, en combinación con cisplatino, se indica además para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos para la cirugía potencialmente curativa y/o terapia de radiación. El paclitaxel también está indicado para el tratamiento de segunda línea del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA.

Docetaxel es otro agente antineoplásico que pertenece a la familia de los taxoides. Se prepara mediante un procedimiento semisintético a partir de un precursor extraído de la biomasa renovable de las agujas de las plantas de tejo. El nombre químico para el docetaxel es (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina,N-terc-butiléster, 13-éster con 5 $\beta$ -20-epoxi-1,2 $\beta$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato. El docetaxel está disponible en los Estados Unidos de América como concentrado para inyección TAXOTERE®. El docetaxel como agente único está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia previa basada en platino. El docetaxel en combinación con cisplatino se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico no reseables, que no recibieron previamente quimioterapia para esta afección. El docetaxel en combinación con prednisona se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógeno (refractario a hormonas). El docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo se indica para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, que incluyen adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. El docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo se indica para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado inoperable de cabezal y cuello. Las modalidades de la presente invención comprenden paclitaxel en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 15.0 mg/ml, con mayor preferencia de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 10.0 mg/ml 1.5 mg/ml a aproximadamente 5.0 mg/ml. Docetaxel se usa en las modalidades de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 10.0 mg/ml, con mayor preferencia de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.7 mg/ml.

La nanodispersión que comprende nanopartículas puede comprender adicionalmente un agente terapéuticamente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, un agente anti-histamínico, un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, un antagonista del receptor de H<sub>2</sub>, una vitamina y mezclas de estos. Los agentes antiinflamatorios que pueden usarse en las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse de fármacos antiinflamatorios esteroideos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Las modalidades de la presente invención comprenden preferentemente fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como glucocorticoides. Los ejemplos de glucocorticoides que pueden usarse en las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse de cortisol o hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, budesonida, triamcinolona y similares y mezclas de estos. En una modalidad preferida de la presente invención, se usa dexametasona como el agente antiinflamatorio. El agente antihistamínico o antagonistas de la histamina que pueden usarse en las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse de agentes antihistamínicos primera generación tales como etilendiaminas (mepiramina, antazolina), etanolaminas (difenhidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato), alquilaminas (feniramina, clorfeneramina, dexclorfeniramina, triprolidina), piperazinas (ciclicina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina), tricíclicos y tetracíclicos (prometazina, alimemazina, ciproheptadina, azatadina, ketotifeno) y similares; agentes antihistamínicos de segunda generación tales como acrivastina, astemizol, cetirizina, loratidina, mizolastina, terfenadina, azelastina, levocabastina, olapatidina y similares; agentes antihistamínicos de tercera generación tales como levocetirizina, desloratidina, fexofenadina y similares y mezclas de estos.

El antagonista de 5-HT<sub>3</sub> que puede usarse en las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse de ondansetrón, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetrón, alosetron, cilansetrón y similares y mezclas de estos. El antagonista del receptor de H<sub>2</sub> o antagonista de H<sub>2</sub> que puede usarse en las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse de cimetidina, ranitidina, nizatidina, famotidina, roxatidina, burimamida, metiamida y similares y mezclas de estos. Las vitaminas que pueden usarse en las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse de vitaminas solubles en grasa tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K y vitaminas solubles en agua tales como vitamina C y vitamina B que incluyen vitamina (B1: tiamina; B2: riboflavina; B3: niacina; B5: ácido panntoténico; B7: biotina; B9: ácido fólico; B12: cianocobalamina) y mezclas de estas. En una modalidad de la presente invención la vitamina usada es Vitamina D.

Las nanopartículas presentes en la nanodispersión de la presente invención comprenden uno o más polímeros solubles en agua. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen, pero sin limitarse a, polivinilpirrolidona, poloxómero, polietilenglicol, alcohol polivinílico, alginato sódico, hialuronato de sodio, goma gelana, carragenina, goma xantano, sulfato de dextrano, sulfato de condroitina, pectinatos, heparinas, copolímeros de ácido metacrílico, sulfato de dermatan, polímeros celulósicos tales como carboximetil celulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilo celulosa y similares y mezclas de estos.

Las nanopartículas presentes en la nanodispersión de la presente invención comprenden un polímero en donde el polímero es seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, ácido poliglútamico o su sal y ácido hialurónico o su sal.

La polivinilpirrolidona es un polímero de amida terciario que tiene unidades de monómero dispuestas linealmente de 1-vinilo-2-pirrolidona, de aquí en adelante designadas PVP, y conocidas además como Povidona. Se encuentra comercialmente disponible como una serie de productos con pesos moleculares promedio en el intervalo de aproximadamente 10,000 a aproximadamente 700,000. Los distintos productos se comercializan de conformidad con los pesos moleculares promedio designados valores K; por ejemplo GAF Corporation suministra PVP que tienen los siguientes valores K:

Valor K	Peso molecular promedio
15	aproximadamente 10,000
30	aproximadamente 40,000
60	aproximadamente 160,000
90	aproximadamente 360,000

Otro proveedor, BASF proporciona diferentes grados de polivinilpirrolidona soluble en agua como Kollidon con grados que tienen, por ejemplo, un peso molecular de 2000 a 3000 (Kollidon 12 PF), 7000-11,000 (Kollidon 17 PF), 28,000-34,000 (Kollidon 25), 1,000,000-1,500,000 (Kollidon 90 F). En las modalidades la polivinilpirrolidona se usa como un polímero soluble en agua. Los grados de polivinilpirrolidona adecuados para la presente invención incluyen grados con un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 45,000, de preferencia, de aproximadamente 4,000 a aproximadamente 30,000. De conformidad con una modalidad de la presente invención, la cantidad de polímero usado en la nanodispersión está en el intervalo de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 20% p/v. El polímero se usa preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 5.0% p/v. Con la máxima preferencia, se usa en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1.0 % p/v.

La nanodispersión de la presente invención comprende ácido caprílico y sulfato de colesterilo como un surfactante. El término surfactante es una mezcla de "agente superficie activo". Los surfactantes son moléculas, que comprenden una parte soluble en agua (hidrófilo) y una soluble en lípidos (lipofílico).

El ácido caprílico, conocido además como ácido octanoico puede usarse en las modalidades en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 5.0% p/v, con mayor preferencia de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1.0%p/v y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 0.5 % p/v. El sulfato de colesterilo se usa en las modalidades de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 5.0% p/v, con mayor preferencia de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1.0% p/v y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 0.5% p/v.

Sorprendentemente se ha encontrado que esta mezcla particular de surfactantes proporciona una nanodispersión de derivados de taxano que permanece estable durante más de 6 horas incluso a bajas relaciones de surfactante con respecto

a los derivados del taxano. En la nanodispersión de la presente invención, la relación de surfactante a derivado de taxanos aproximadamente 1: 5 a aproximadamente 1: 10. La nanodispersión de la presente invención se mantiene estable por al menos 6 horas particularmente, se encontró que la nanodispersión que comprende paclitaxel se mantiene estable por 24 horas mientras que se encontró que la nanodispersión que comprende docetaxel se mantiene estable por 8 horas.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente bajas cantidades de lecitinas/fosfolípidos y/o sus derivados. Por el término 'bajas cantidades' como se utiliza en la presente se entiende que la relación de fosfolípidos a derivado de taxano es aproximadamente 1: 4 a aproximadamente 1: 10, que aun si los fosfolípidos se usan estos se usan en una cantidad muy inferior, es decir, comparado con la cantidad de derivado de taxano la cantidad de fosfolípidos es muy baja. Generalmente, las composiciones de la materia anterior que son liposomales, requieren grandes cantidades de fosfolípidos en comparación con la cantidad del fármaco.

En algunas modalidades cuando se usan fosfolípidos en pequeñas cantidades, los ejemplos de tales fosfolípidos, incluyen, pero sin limitarse a, lecitinas naturales, lecitina hidrogenada o parcialmente hidrogenada o esfingolípidos. Las lecitinas naturales a su vez son mezclas de diferentes fosfolípidos. Los fosfolípidos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención se seleccionan de fosfatidilcolina, (dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dilauriloilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-fosfatidilcolina, 1-miristoil-2-palmitoil fosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-miristoil fosfatidilcolina, 1-estearoil-2-palmitoil fosfatidilcolina); fosfatidiletanolamina (dimiristoil fosfatidiletanolamina, dipalmitoil fosfatidiletanolamina, distearoil fosfatidiletanolamina, lisofatidiletanolamina); esfingomielinas (esfingomielina cerebral, dipalmitoil esfingomielina); lisolecitina; cerebrósidos y similares y mezclas de estos. Otros derivados de polietilenglicol de lípidos tales como polietilenglicol-distearoil fosfatidiletanolamina (PEG-DSPE), metoxipolietilenglicol-distearoil fosfatidilcolina m-PEG-DSPC y similares y mezclas de estos pueden usarse también en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, los butilenosidos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención son m-PEG-DSPE (metoxi polietilenglicol-disteroil fosfatidiletanolamina).

En una modalidad de la presente invención, el fosfolípido usado es - mPEG-DSPE. Se usa en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 10.0% p/v, con mayor preferencia de aproximadamente 0.01 % p/v a aproximadamente 5.0% p/v y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.03% p/v a aproximadamente 0.5 % p/v.

El solvente no acuoso usado en las composiciones de la presente invención es uno en el cual el derivado de taxano es relativamente soluble. El solvente no acuoso es miscible en agua o solventes acuosos. Los ejemplos de dichos solventes miscible en agua usado en la presente invención incluye, pero sin limitarse a, alcoholes tales como etanol, n-propanol, isopropanol; glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol y sus derivados; polietilenglicoles como PEG 400 o PEG 3350; polipropilenglicol y sus derivados tales como PPG-10 butanodiol, PPG-10 éter de metil glucosa, PPG-20 éter de metil glucosa, PPG- 15 éter estearílico; glicerina; glicofurol y similares y mezclas de estos.

En una modalidad de la presente invención, el solvente no acuoso puede ser seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, polietilenglicoles y/o mezclas de estos. En modalidad preferida de la presente invención, una mezcla de etanol y PEG (polietilenglicol) se usa como el solvente soluble en agua. El etanol se usa en la composición de nanodispersión de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 5% p/v, con mayor preferencia de aproximadamente 0.05% p/v a aproximadamente 0.5% p/v y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.1% p/v a aproximadamente 0.25% p/v. Los polietilenglicoles que se usan preferentemente, incluyen PEG-400 y PEG-3350. PEG-400 se usa en las modalidades de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 20.0% p/v, con mayor preferencia de aproximadamente 0.05% p/v a aproximadamente 5.0% p/v y con la máxima preferencia de aproximadamente 1.0% p/v a aproximadamente 2.5% p/v. PEG-3350 se usa en las modalidades de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 10.0% p/v, con mayor preferencia de aproximadamente 0.05% p/v a aproximadamente 5.0% p/v y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.1% p/v a aproximadamente 3% p/v.

Generalmente, es deseable que un pre-concentrado de taxano es decir la solución tras la dilución con el vehículo acuoso produce una nanodispersión que permanece estable durante al menos aproximadamente 4 horas. Este tiempo es el tiempo durante el cual la nanodispersión puede administrarse al paciente en la forma de infusión. Así, siempre es deseable lograr una estabilidad mínima de 4 horas de la nanodispersión de la presente invención. El vehículo puede comprender adicionalmente aproximadamente 5% a aproximadamente 10.0 % p/v de solución de dextrosa en agua para inyección o cualquier otro vehículo líquido acuoso intravenoso farmacéuticamente aceptable y mezclas de estos. Una de las modalidades de la presente invención en donde el derivado de taxano es paclitaxel, el vehículo acuoso comprende además 5 % de solución de dextrosa para mejorar esta estabilidad pero pueden estar presentes estabilizadores adicionales en la fase acuosa. Los ejemplos de estos estabilizadores son hetaalmidón, dextrano, hialuronato de sodio, glutatión, omitin-L-aspartato y similares y mezclas de estos. En otra modalidad, se encontró que el uso de 0.01 % de arginina en 5 % de solución de dextrosa dio una nanodispersión de docetaxel que fue estable por 8 horas, mientras que el uso de 1 % de



5 histidina en 5 % de solución de dextrosa resultó en una nanodispersión de docetaxel que fue estable por 5 horas. En modalidades en donde se usa docetaxel como el derivado de taxano, el vehículo acuoso puede comprender además hetaalmidón, dextrano, hialuronato de sodio, glutatión, ornitina-aspartato, aminoácidos tales como histidina, arginina y similares y mezclas de estos. Estos estabilizadores adicionales pueden estar presentes en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 5% del vehículo acuoso. En una modalidad preferida, se encontró que el uso de 0.5 % de hetaalmidón en 5 % solución de dextrosa para una nanodispersión de docetaxel fue estable en términos de tamaño de partícula por más de 5 horas.

10 La nanodispersión de los derivados de taxano de la presente invención puede prepararse típicamente por cualquiera de los procesos enumerados más abajo:

15 1) El ingrediente terapéuticamente activo (derivado de taxano y/u otros agentes), polímero(s) y surfactante(s) seleccionados a partir de ácidos grasos o sus sales, esteroles o sus derivados o sus sales y mezclas de estos se disuelven en un solvente miscible en agua tal como etanol y/o PEG, junto con agitación y calentamiento para obtener una solución concentrada del fármaco. La solución así obtenida se filtra a través de un filtro de membrana. A esta solución, se añade lentamente un vehículo líquido acuoso (solución de dextrosa al 5%) y la mezcla se sacude/agita, lo que conduce así a la formación de la nanodispersión de la presente invención. La nanodispersión así formada opcionalmente se homogeniza y/o sonica, se filtra o se liofiliza. El polvo liofilizado del medicamento puede reconstituirse con el medio acuoso, lo que re-conforma la nanodispersión de la presente invención, antes de la administración a los pacientes.

20 2) El derivado de taxano, polímero(s) y surfactante(s) seleccionados de ácidos grasos o sus sales, esteroles o sus derivados o sus sales y mezclas de estos se disuelven en un solvente miscible en agua tal como etanol y/o PEG junto con agitación y calentamiento para obtener una solución concentrada del fármaco. La solución así obtenida se filtra a través de un filtro de membrana y se añade a un medio acuoso (solución de dextrosa al 5%) y la mezcla se sacude/agita, lo que conduce así a la formación de la nanodispersión de la presente invención. La nanodispersión así formada opcionalmente se homogeniza y/o sonica, se filtra o se liofiliza. El polvo liofilizado del medicamento puede reconstituirse con el medio acuoso, lo que re-conforma la nanodispersión de la presente invención, antes de la administración a los pacientes.

30 3) El derivado de taxano y el(los) surfactante(s) que comprenden una mezcla de ácidos grasos o sus sales y esteroles o sus derivados o sus sales se disuelven en solvente miscible en agua tal como etanol y/o PEG al calentar ligeramente a 40°C en un matraz de fondo redondo, y el solvente se evapora para formar una película delgada del fármaco. El(los) polímero(s) se disuelve(n) en una cantidad requerida de un medio acuoso y esta solución se añade a la película con agitación y sacudidas suaves durante 3-4 horas, lo que conduce así a la formación de la nanodispersión de la presente invención. La nanodispersión así formada opcionalmente se homogeniza y/o sonica, se filtra o se liofiliza. El polvo liofilizado del medicamento puede reconstituirse con el medio acuoso, lo que re-conforma la nanodispersión de la presente invención, antes de la administración a los pacientes.

40 Como la nanodispersión de la presente invención es una nanodispersión coloidal del derivado de taxano que comprende nanopartículas que tienen un tamaño promedio menor que 300 nm, se analizó la estabilidad física y química. Se observó que las partículas no se agregan tras el almacenamiento a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas y la nanodispersión no muestra signos de cambio en la apariencia, por lo que se infiere que la nanodispersión es estable durante el período de tiempo deseado antes y durante la administración.

45 Además, cuando se probó una solución de un derivado de taxano y/u otros agentes en solvente miscible en agua, se observó que la solución permanece estable física y químicamente durante al menos un período de 3 meses, sin cambio significativo en el ensayo del fármaco y sin agregación sustancial o cambio en la apariencia de la formulación. Las observaciones se ilustran en los próximos ejemplos.

50 La nanodispersión de la presente invención puede proporcionarse como un kit que tiene dos o más recipientes, por ejemplo, dos recipientes, en donde el primer recipiente comprende una solución de un derivado de taxano, un polímero y un surfactante que comprende una mezcla de ácidos grasos o sus sales y esteroles o sus derivados o sus sales en un solvente miscible en agua, y un segundo recipiente que comprende un vehículo líquido acuoso, de manera que la adición de los contenidos del segundo recipiente a los contenidos del primer recipiente o viceversa, con poca agitación o sacudidas, resulta en la formación de una nanodispersión de la presente invención y es adecuada para la administración intravenosa. Un recipiente adicional puede contener un tercer componente para mezclar antes de la formación de la nanodispersión de taxano o después que se forma la nanodispersión de dicho taxano.

60 La presente invención proporciona además un kit que tiene dos recipientes, el primer recipiente que comprende una forma liofilizada de la nanodispersión y un segundo recipiente que comprende un vehículo líquido acuoso de manera que antes de

la administración a los pacientes, los contenidos del segundo recipiente pueden añadirse a los contenidos del primer recipiente o viceversa con poca agitación o sacudidas, lo que resulta en la formación de la nanodispersión de la presente invención.

5 La administración de la nanodispersión de la presente invención a los pacientes que la necesiten, proporcionará un método eficaz para el tratamiento de varios tipos de cánceres conocidos en la materia.

La eficacia y la toxicidad de la nanodispersión de la presente invención se compararon con los productos taxel disponibles comercialmente, tales como Abraxane<sup>®</sup>, Oncotaxel<sup>®</sup> y similares. La eficacia se evaluó en base a los siguientes parámetros:

- 10
1. Evaluación del tumor: Los tumores se evaluaron para la reducción en el volumen tumoral (mm<sup>3</sup>) con respecto al tiempo en días. Los tumores se evaluaron durante un período de tiempo de 42 días.
  2. T/C en por ciento= (volumen tumoral del grupo tratado con el fármaco en el día X/ volumen tumoral promedio del grupo tratado con el fármaco en el día X) x 100
  - 15 3. Regresión tumoral: La regresión tumoral en tumores animales experimentales modela importantes puntos finales de relevancia clínica. La regresión tumoral se registró como parcial (PR) si el volumen tumoral disminuyó a menos del 50% del volumen tumoral al inicio del tratamiento sin caer por debajo de un tamaño medible, o como completa (CR) si la carga tumoral se ha vuelto impalpable.
  - 20 4. El retraso del crecimiento tumoral específico (SGD) se define como la relación de la diferencia en el tiempo de los tumores tratados con el fármaco y los controles para alcanzar un volumen dado (v) y el tiempo para que los tumores controles alcancen el mismo volumen (V) en donde V es un volumen tumoral después de dos duplicaciones de volumen a partir del volumen inicial del tumor al comienzo del tratamiento y Tv es el tiempo para que los grupos tratados con el fármaco o el control alcancen el volumen dado. Si el valor V no se logró en el animal del grupo de prueba o de referencia hasta el día 45, el mismo valor \* día 45) se consideró en Tv para ese animal. La prueba se considera eficaz si el parámetro SGD es mayor que 1.
  - 25 5. Se calcularon los cambios de peso corporal como (peso del animal en el día X- peso del animal en el día 0 para el peso del animal en el día 0) X 100.
  - 30 6. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan Meier. Los valores de p <0.05 se consideraron significativos.

A pesar de que, la eficacia de la nanodispersión de la presente invención se evaluó mediante los parámetros mencionados anteriormente, cualquier otro método de prueba adecuado o similar puede adaptarse para determinar la eficacia de la nanodispersión. Se encontró que la nanodispersión probada de la presente invención fue eficaz como se ejemplifica en los ejemplos 27, 28 y 29.

35 La toxicidad de la nanodispersión de la presente invención se determinó al administrar la prueba a Ratones CD-1 por vía Intravenosa. Después de la última inyección, los animales se observaron durante 1 h, y entre 4 - 6 h después de la dosificación. Después de eso, los ratones se observaron dos veces al día para los síntomas clínicos y la mortalidad durante 15 días. Los pesos corporales de todos los animales supervivientes se registraron en los días 1, 7 y 14 después de la dosificación. El día 15, se realizó la necropsia de los animales supervivientes y se registró la patología macroscópica, en caso necesario. Los resultados de los estudios de toxicidad se han descritos en detalles en los Ejemplos 25 y 26 para la nanodispersión de paclitaxel y la nanodispersión de docetaxel, respectivamente.

45 Si bien la presente invención se describe en general anteriormente, aspectos adicionales se discuten y se ilustran más aún con referencia a los ejemplos más abajo. Sin embargo, los ejemplos se presentan meramente para ilustrar la invención y no deben considerarse como limitaciones de ésta.

#### EJEMPLO 1 - 5

50 Las nanodispersiones de la presente invención se describen en la Tabla 1 más abajo.

#### TABLA 1

55

60

S. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)				
		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
1	Paclitaxel	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
2	sulfato de colesteroilo	0.01	0.01	0.01	0.02	0.04
3	ácido caprílico	0.0125	0.0125	0.0125	0.025	0.05
4	polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.125	0.0625	0.0325	0.125	0.125
5	Etanol	0.14825	0.14825	0.14825	0.14825	0.14825
6	PEG-400	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
7	dextrosa (5 %)	csp 100.0	csp. 100.0	csp 100.0	csp. 100.0	csp 100.0

20 Procedimiento:

- Fármaco, sulfato de colesteroilo, ácido caprílico y PVP K-30 se pesaron con precisión en un frasco.
- Los contenidos se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto y PEG-400 con agitación y calentamiento a 45°C para obtener una solución.
- La solución se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.2µ.
- La solución de dextrosa (5 %) se añadió después lentamente al frasco que contenía la solución del fármaco y se agitó suavemente para dar una nanodispersión transparente a translúcida.
- El pH de la nanodispersión se verifica mediante el uso de un pH metro (Mettler Toledo-seven easy).
- El tamaño de partículas de la nanodispersión se mide con el analizador de partículas (Nano-ZS, Malvern)

30 La apariencia visual, el pH y el tamaño de las partículas de las composiciones observadas se resumen en la Tabla 2 más abajo.

35 **TABLA 2**

Observación					
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Apariencia					
Inicial	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida
24 horas a RT	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida	Dispersión casi transparente a translúcida
<b>pH</b>	3.86	4.0	4.0	4.0	4.0
Tamaño de partícula (nm)					
Inicial	127	146	179	136	122
3horas	134	148	156	138	158
24horas	128	154	158.2	169	X

Se puede observar que las nanodispersiones de la presente invención son físicamente estables, sin agregación sustancial o cambios en la apariencia de la formulación al almacenarla por 24 horas a temperatura ambiente.

5 La composición de nanodispersión de estos ejemplos contiene 150 mg/100 ml de paclitaxel. Para la dosis humana de aproximadamente 300 mg de paclitaxel para una persona de 70 kg, puede administrarse al paciente 200 ml de cada composición de nanodispersión. Por lo tanto 20 a 80 mg de sulfato de colesteroilo, 25 a 100 mg de ácido caprílico, 65 a 250 mg de PVP y aproximadamente 300mg de etanol se administra con una dosis única para adultos de la composición de paclitaxel de los Ejemplos 1 a 5. Por lo tanto la composición de la presente invención proporciona partículas de tamaño nanométrico con cantidades muy bajas de excipientes co-administrados con el agente activo.

15 Las composiciones farmacéuticas como se describe en los ejemplos 6-7 más abajo son soluciones concentradas que deben diluirse varias veces con un diluyente (solución de dextrosa al 5% p/v) para obtener una nanodispersión de la presente invención antes de la administración al paciente.

Aunque la invención se ha descrito en términos de modalidades y aplicaciones particulares, el experto en la materia, a la luz de esta enseñanza, puede generar modalidades y modificaciones adicionales sin apartarse del espíritu o excederse del alcance de la invención reivindicada. Cabe destacar que las modalidades de la presente invención descritas anteriormente, particularmente cualquiera de las modalidades "preferidas", son meramente ejemplos posibles de la invención de las implementaciones, meramente expuestas para una comprensión clara de los principios de la invención.

20 En consecuencia, debe entenderse que los dibujos y descripciones en la presente se prefieren a manera de ejemplo para facilitar la comprensión de la invención y no debe interpretarse que limitan el alcance de esta.

25 **EJEMPLO 6-7**

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención como solución concentrada del derivado de taxano se describen en la Tabla 3 más abajo.

30 **TABLA 3**

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( %p/p)	
		Ejemplo 6 (fármaco conc:60mg/gm)	Ejemplo 7 (fármaco conc:100mg/gm)
1	Paclitaxel	6.0	10.0
2	sulfato de colesteroilo	0.400	0.66
3	ácido caprílico	0.500	0.830
4	polivinilpirrolidona (PVP) K-30	5.0	4.16
5	Etanol	6.0	10.0
6	PEG-400	csp 100.0	csp 100.0

50 **Procedimiento:**

- Fármaco, sulfato de colesteroilo, ácido caprílico y PVP K-30 se pesaron con precisión en un recipiente de vidrio.
- Los contenidos se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto y PEG-400 con agitación y calentamiento a 45 °C para obtener una solución concentrada del fármaco.
- La solución se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.2µ.
- 55 • La solución del ejemplo-6 se llenó en frascos (1 gm por frasco que contiene 60 mg del fármaco) y se cargaron para la estabilidad.

60 Las muestras estables se analizaron en forma de nanodispersión. La solución de dextrosa (5 % p/v) (40 ml) se añadió lentamente al frasco que contenía el concentrado del fármaco (60 mg de fármaco) con agitación suave para dar una nanodispersión transparente a translúcida del fármaco que tienen una dilución de 1.5 mg/ml. La nanodispersión se analizó

con las siguientes pruebas: Apariencia, Ensayo de Fármacos, pH (Mettler Toledo-seven easy, pH metro) y tamaño de Partícula (analyzer Nano-ZS, Malvern), descritos en la tabla 4.

**TABLA 4: Datos de estabilidad del Ejemplo-6**

Condición de estabilidad	Solución concentrada del fármaco	Nanodispersión				
		Apariencia	Ensayo del fármaco	pH	Tamaño de partícula (nm)	
					Inicial	Después de 24h
<b>Inicial</b>	líquido viscoso, incoloro, claro	Nanodispersión casi transparente a translúcida	96.59	3.97	152	146
<b>25°C/60 % RH</b>						
1 M	-do-	-do-	93.55	4.00	133	149
3 M	-do-	-do-	94.07	4.00	165	162
<b>Refrigeración 2-8°C</b>						
1 M	-do-	-do-	94.86	3.96	132	127
3 M	-do-	-do-	94.47	3.99	159	165

No hubo ningún cambio en el ensayo de paclitaxel durante tres meses por lo que se infiere que la formulación es químicamente estable. Además, se puede observar que las composiciones de la presente invención son físicamente estables, sin agregación sustancial o cambios en la apariencia de la formulación al almacenarla.

**EJEMPLO 8**

Las composiciones farmacéuticas de la invención que usan PVP K-12 se describen en la Tabla 5 más abajo. El procedimiento para la preparación de la nanodispersión es el mismo que en el ejemplo 1-7.

**TABLA 5**

Núm. M.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Paclitaxel	0.15
2	sulfato de colesteroilo	0.01
3	ácido caprílico	0.0125
4	polivinilpirrolidona (PVP) K-12	0.125
5	Etanol	0.14825
6	PEG-400	2.0
7	dextrosa (5 %)	csp 100.0

La apariencia visual, el pH y el tamaño de las partículas de las composiciones se observaron y se resumen en la Tabla 6 más abajo.

**TABLA 6**

<b>Observaciones</b>	
<b>Apariencia</b>	
Inicial	Dispersión casi transparente a translúcida
24 horas a RT	Dispersión casi transparente a translúcida
<b>pH</b>	4.0
<b>Tamaño de partícula (nm)</b>	
Inicial	164
1h	169
3h	179
5h	177
24h	177

RT: temperatura ambiente

Se puede observar que las composiciones de la presente invención son físicamente estables, sin agregación sustancial o cambios en la apariencia de la formulación al almacenarla por 24 horas a temperatura ambiente.

**EJEMPLO 9**

Las composiciones de la presente invención como solución concentrada del derivado de taxano se describen en la Tabla 7 más abajo.

**TABLA 7**

<b>TABLA 7</b>	<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad ( %p/p) (fármaco conc:100mg/gm)</b>
<b>Sr. No.</b>		
1	Paclitaxel	10.0
2	sulfato de colesteroilo	0.66
3	ácido caprílico	0.83
4	polivinilpirrolidona (PVP) K-12	8.33
5	Etanol	10.0
6	PEG-400	csp 100.0

Las muestras de estabilidad se analizaron como se describe más abajo y los datos de estabilidad se proporcionan en la Tabla 8.

El ensayo de fármacos se realizó en la solución concentrada del fármaco. Mientras para otras observaciones, la solución de dextrosa (5 % p/v) (40 ml) se añadió lentamente al frasco que contenía el concentrado del fármaco (60 mg del fármaco) con agitación suave para obtener una nanodispersión del fármaco de transparente a translúcida que tiene una dilución de 1.5 mg/ml. La nanodispersión se analizó después con las siguientes pruebas: Apariencia, pH (Mettler Toledo-seven easy, pH metro) y tamaño de Partícula (analizador Nano-ZS, Malvern).

TABLA 8: Datos de estabilidad del Ejemplo 9

Condición de estabilidad	Pre concentrado		Nanodispersión				
	Apariencia	Ensayo	Apariencia	pH	Tamaño de partícula (nm)		
					Inicial	Después de 8h	Después de 24h
<b>Inicial</b>	líquido viscoso, incoloro, claro	97.02	Nanodispersión casi transparente a translúcida	3.87	149	156	160
<b>25°C/60 % RH</b>							
1 M	-do-	97.81	-do-	3.90	159	225	246
3M	-do-	99.08	-do-	3.74	146	153	160
12 M	-do-	100.32	-do-	3.8	110	115	114
<b>Refrigeración 2-8°C</b>							
1 M	-do-	98.02	-do-	3.92	140	150	150
3 M	-do-	98.02	-do-	3.72	97.9	109	111
12 M	-do-	99.10	-do-	3.75	113	119	113
RH: Humedad Relativa							

No hubo ningún cambio en el ensayo de paclitaxel durante 3 meses por lo que se infiere que la formulación es químicamente estable en almacenamiento. Además, se puede observar que las composiciones de la presente invención son físicamente estables, sin agregación sustancial o cambios en la apariencia de la formulación al almacenarla a varias condiciones de almacenamiento. La Figura 4 (a) indica un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión en el momento inicial y la Figura 4 (b) indica el histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión de paclitaxel del Ejemplo 9 cuando se almacena a temperatura ambiente durante 24 horas. Los histogramas indican que después de un almacenamiento a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas, el tamaño de partícula promedio fue casi constante lo que muestra la naturaleza estable de la nanodispersión.

**EJEMPLO 10**

Una composición farmacéutica de la presente invención que contiene PEG-3350 se describe en la Tabla 9.

TABLA 9

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Paclitaxel	0.15
2	Sulfato de colesterilo	0.01
3	Ácido caprílico	0.0125
4	Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.0625
5	Etanol ( %v/v)	2.5
6	PEG-3350	0.5
7	Dextrosa (5 %)	csp 100.0

Preparación:

- Fármaco, sulfato de colesteroilo, ácido caprílico, PVP K-30 y PEG 3350 se pesaron en un frasco.
- Los contenidos del frasco se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto con agitación y calentamiento a 45°C hasta que se obtiene una solución clara.
- La solución etanólica anterior se añadió lentamente a la solución de dextrosa (5 %) con agitación para formar una nanodispersión.
- El pH de la nanodispersión se verifica mediante el uso de un pH metro (Mettler Toledo-seven easy).
- El tamaño de partículas de la nanodispersión se mide con el analizador de tamaño de partículas (Nano-ZS, Malvern).
- La nanodispersión se filtra a través de un filtro de membrana de 0.2µ.
- Con 20 ml de la nanodispersión anterior se llenaron viales y se liofilizaron (Virtis).

La apariencia visual y el tamaño de partículas de la nanodispersión antes de la liofilización se observó inmediatamente después que se preparó la nanodispersión y a 24 y 48 horas después del almacenamiento a temperatura ambiente (RT). Estos se resumen en la Tabla 10 más abajo:

**TABLA 10**

Observación	Apariencia	Tamaño de partícula (nm)
Inicial	Nanodispersión translúcida	128
24 horas a RT	Nanodispersión translúcida	132
48 horas a RT	Nanodispersión translúcida	137
RT: temperatura ambiente		

Se puede observar que la composición de la presente invención es físicamente estable sin agregación sustancial o cambios en la apariencia de la formulación al almacenarla por 24 a 48 horas a temperatura ambiente.

**Reconstitución de la pastilla liofilizada:** Después de la liofilización, la pastilla obtenida en el vial se dispersa al inyectar agua para inyección (20 ml) con agitación suave para obtener una nanodispersión de paclitaxel que tiene una concentración de 1.5 mg/ml.

Los contenidos por frasco y las características de la nanodispersión reconstituida se dan respectivamente en la Tabla 11 y 12 más abajo:

**TABLA 11**

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad (mg/frasco)
1.	Paclitaxel	30.0
2.	Sulfato de colesteroilo	2.0
3.	Ácido caprílico	2.5
4.	Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	12.5
5.	PEG-3350	100.0

Cada frasco contenía 30 mg de paclitaxel en la composición. Para la dosis humana de aproximadamente 300 mg de paclitaxel, para una persona de 70 kg, 10 frascos de la composición anterior pueden tomarse y reconstituirse en 60 a 600 ml del diluyente tal como WFI para obtener 0.5 a 5.0 mg/ml de infusión de paclitaxel. Esta composición diluida si se administra al paciente contendría 20 mg de sulfato de colesteroilo, 25 mg de ácido caprílico y 125 mg de PVP.



**TABLA 12**

Observación después de la reconstitución.	Apariencia	Tamaño de partícula (nm)
Inicial	Nanodispersión translúcida	217
24 horas a RT	Nanodispersión translúcida	225

Se puede observar que la composición de la presente invención es físicamente estable sin agregación sustancial ni cambios en la apariencia de la formulación, al almacenarla por 24 horas a temperatura ambiente.

**EJEMPLO 11 Y EJEMPLOS COMPARATIVOS I -III**

**TABLA 13**

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)			
		Ejemplo 11	COMPARATIVO		
			I	II	III
1	Paclitaxel	0.15			
2	Sulfato de coleslerilo	0.01	-	0.01	0.01
3	Ácido caprílico	0.0125	0.0125	-	0.0125
4	Polivinilpirrolidona (K-30)	0.0625	0.0625	0.0625	-
5	Etanol	0.1875	0.1875	0.1875	0.1875
6	PEG-400	2.0	2.0	2.0	2.0
7	Dextrosa (5 % p/v)	100 ml			

**Tabla 14: OBSERVACIONES**

Apariencia inicial	Tono azulado, transparente	Dispersión uniforme con tono azulado	nt translúcido con azulado	dispersión uniforme con tono azulado
<b>tamaño de partícula (nm)</b>				
Inicial		234	175	237
1 hora		243	176	-
3 horas		253	178	258
5 Horas		Agregados observados		

**EJEMPLO 12**

Las composiciones farmacéuticas de la invención se describen además en la Tabla 15 y la observación de varios parámetros se describe en la Tabla 16.

Tabla 15

Sr número	Ingredientes	Ejemplos	
		Ejemplo 12 Solución concentrada del fármaco	Ejemplo 12a Nano dispersión
		Cantidad ( %p/p)	Cantidad ( % p/v)
1	Paclitaxel	10.0	0.15
2	Sulfato de colesteroilo	0.66	0.01
3	Ácido caprílico	0.830	0.0125
4	Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	4.16	0.0625
5	mPEG-Distearoil fosfatidiletanolamina (mPEG- DSPE)	4.16	0.0625
6	Etanol	10.0	0.14825
7	PEG-400	csp 100	2.0
8	Dextrosa (5 % p/v)	-	csp 100.0 ml

TABLA 16

Observaciones	Ejemplo 12	Ejemplo 12 a
pH	-	4.0
Potencial zeta	-	-32.4
Apariencia		
Inicial	líquido viscoso incoloro claro	Nanodispersión casi transparente a translúcida
24 horas a RT	líquido viscoso incoloro claro	Nanodispersión casi transparente a translúcida
<b>Tamaño de partícula (nm)</b>	Solución clara	
Inicial		146
1h		146
3h		146
5h		147
8h		147
24 h		130

**EJEMPLO 13-14.**

Las composiciones de nanodispersión preparadas mediante el uso de ácido oléico y ácido esteárico se describen en la Tabla 17 más abajo. Estos ejemplos no caen dentro del alcance de las reivindicaciones.

TABLA 17

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)	
		Ejemplo 13 (fármaco conc:1.5 mg/ml)	Ejemplo 14 (fármaco conc:1.5 mg/ml)
1	Paclitaxel	0.15	0.15
2	Sulfato de colesterilo	0.01	0.01
3	Ácido oléico	0.0125	-
4	Ácido esteárico	-	0.0125
5	Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.0625	0.0625
6	Etanol	0.14825	0.14825
7	PEG-400	2.0	2.0
8	Dextrosa (5 % p/v)	csp 100 ml	csp 100.0 ml

El procedimiento para la preparación de estas composiciones es el mismo que en el ejemplo 1-5. Las nanodispersiones así obtenidas eran casi transparentes a translúcidas y tenían un tamaño promedio de partícula de 134 nm y 155 nm respectivamente.

#### EJEMPLO 15

La composición farmacéutica, preparada mediante el uso de colesterol se describe en la Tabla 18 más abajo. Este ejemplo no cae dentro del alcance de las reivindicaciones.

TABLA 18

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1.	Paclitaxel	0.15
2.	Colesterol	0.01
3.	ácido caprílico	0.830
4.	polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.0625
5.	Etanol	0.14825
6.	PEG-400	2.0
7.	dextrosa (5 % p/v)	csp 100.0 ml

Procedimiento:

- Fármaco, colesterol, ácido caprílico y PVP K-30 se pesaron con precisión en un recipiente de vidrio.
- Los contenidos se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto y PEG-400 con agitación y calentamiento a 45°C para obtener una solución concentrada.
- La solución concentrada se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.2µ.
- La solución de dextrosa (5 % p/v) se añadió lentamente al frasco que contenía la solución concentrada (100 mg de fármaco) con agitación suave para dar una nanodispersión transparente a translúcida a la dilución de 1.5mg/ml.
- El pH de la nanodispersión se verifica mediante el uso de un pH metro (Mettler Toledo-seven easy).
- El tamaño de partículas de la nanodispersión se mide con el analizador de tamaño de partículas (Nano-ZS, Malvern).

La composición de nanodispersión de este ejemplo fue casi transparente a translúcida y tuvo un tamaño promedio de partícula de 217 nm.

5 **EJEMPLO 16**

Las composiciones farmacéuticas preparadas mediante el uso de ácidos/sales biliares (glicocolato sódico y ácido ursodesoxicólico) se describen en la tabla 19 más abajo. Este ejemplo no cae dentro del alcance de las reivindicaciones.

10

**TABLA 19**

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v) (concentración del fármaco :1.5 mg/ml)	
		Ejemplo 16 a	Ejemplo 16 b
1	Paclitaxel	0.15	0.15
2	glicocolato de sodio	0.75	-
3	ácido ursodesoxicólico	-	0.01
4	ácido caprílico	0.0125	0.0125
5	polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.0625	0.0625
6	Etanol	0.14825	0.14825
7	PEG-400	2.0	2.0

15

20

25

30 Procedimiento:

- Fármaco, ácido biliar/sal, ácido caprílico, PVP K-30 se pesaron con precisión en un recipiente de vidrio.
- Los contenidos se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto y PEG-400 con agitación y calentamiento a 45°C para obtener una solución concentrada.
- La solución concentrada se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.2µ.
- La solución de dextrosa (5 % p/v) se añadió lentamente al frasco que contenía la solución concentrada (100 mg fármaco) con agitación suave para dar una nanodispersión translúcida a la dilución de 1.5mg/ml.
- El pH de la nanodispersión se verifica mediante el uso de un pH metro (Mettler Toledo-seven easy).
- El tamaño de partículas de la nanodispersión se mide con el analizador de tamaño de partículas (Nano-ZS, Malvern).

35

40

Las composiciones de nanodispersión así producidas fueron de apariencia casi translúcida y tuvieron un tamaño promedio de partícula de 197 nm y 180 nm respectivamente.

45 **EJEMPLO 17**

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen PVP K-90 se describen en la Tabla 20.

50

55

TABLA 20

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1.	Paclitaxel	0.15
2.	Sulfato de colestero	0.01
3.	Ácido caprílico	0.0125
4.	Polivinilpirrolidona (PVP) K-90	0.0625
5.	Etanol	0.14825
6.	PEG-400	2.0
7.	Dextrosa (5 % p/v)	csp 100.0 ml

El procedimiento de preparación es el mismo que en el Ejemplo 1-5. La composición de la nanodispersión así obtenida era de apariencia casi transparente a translúcida y tenía un tamaño de partícula promedio de 207 nm.

**EJEMPLO 18**

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene sal de ácido hialurónico se describe en la Tabla 21.

TABLA 21

Sr. núm..	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Paclitaxel	0.15
2	Sulfato de colestero	0.01
3	Ácido caprílico	0.0125
4	Hialuronato de sodio	0.025
5	Etanol	0.148
6	PEG-400	2.0
7	Dextrosa (5 % p/v)	csp 100.0 ml

Procedimiento:

- El fármaco, el sulfato de colestero y el ácido caprílico se pesaron con precisión en un recipiente de vidrio.
- Los contenidos se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto y PEG-400 con agitación y calentamiento a 45°C para obtener una solución concentrada del fármaco.
- La solución se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.2µ.
- El hialuronato de sodio se disolvió en solución de Dextrosa (5 % p/v) y se añadió lentamente al frasco que contenía la solución concentrada del fármaco (30mg), seguido por la adición de la solución de dextrosa al 5 % p/v restante con agitación suave para obtener una nanodispersión translúcida a una dilución de 1.5mg/ml.
- El pH de la nanodispersión se verificó mediante el uso de un pH metro (Mettler Toledo-seven easy).
- El tamaño de partículas de la nanodispersión se midió con el analizador de tamaño de Partículas (Nano-ZS, Malvem).

La composición de nanodispersión así producida fue de apariencia casi translúcida y tuvo un tamaño de partícula promedio de 263 nm.

**EJEMPLO 19**

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene sal de ácido poliglutámico se describe en la Tabla 22.

**TABLA 22**

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Paclitaxel	0.15
2	Sulfato de colesteroil	0.01
3	Ácido caprílico	0.0125
4	Ácido poliglutámico, sal sódica	0.0625
5	Etanol	0.148
6	PEG-400	2.0
7	Dextrosa (5 % p/v)	csp 100.0 ml

El procedimiento para la preparación de la nanodispersión es el mismo que en el ejemplo 18. La composición de nanodispersión así producida fue de apariencia casi translúcida y tuvo un tamaño promedio de partícula de 295 nm.

**EJEMPLO 20**

La composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional de dexametasona se describe en la Tabla 23 más abajo. Este ejemplo no cae dentro del alcance de las reivindicaciones.

**TABLA 23**

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Paclitaxel	0.15
2	Dexametasona	0.01
3	Ácido caprílico	0.0125
4	Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.0625
5	Etanol	0.148
6	PEG-400	2.0
7	Dextrosa (5 % p/v)	csp 100 ml

La composición de nanodispersión así producida fue de apariencia casi translúcida y tuvo un tamaño promedio de partícula de 185 nm.

**EJEMPLO 21**

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen docetaxel se describen en la Tabla 24

TABLA 24

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Docetaxel	0.15
2	Sulfato de colesteroilo	0.01
3	Ácido caprílico	0.0125
4	Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	0.125
5	Etanol	0.14825
6	PEG-400	2.0
7	Dextrosa (5 %)	csp 100.0

La nanodispersión de este ejemplo se preparó por el procedimiento que se da en los ejemplos 1-5. La nanodispersión era de color blanco con un tono azulado y tenía un tamaño de partícula promedio de 172 nm.

La composición contiene 1.50 mg/ ml del docetaxel. Para la dosis humana de aproximadamente 180 mg de docetaxel para una persona de 70 kg, pueden usarse 120 ml de la composición de nanodispersión para administración al paciente, de manera que la composición contenía 180 mg de docetaxel. El paciente al que se administra la composición de este ejemplo, recibe 12 mg de sulfato de colesteroilo, 15 mg de ácido caprílico, 150 mg de PVP y aproximadamente 180 mg de etanol. Por lo tanto la composición de la presente invención proporciona partículas de tamaño nanométrico con una cantidad mínima de excipientes co-administrados con el agente activo. El etanol, si hay, está en cantidades no adictivas.

#### EJEMPLO 22

La composición farmacéutica de la presente invención que contenía docetaxel se da más abajo.

TABLA 25

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( %p/p)			
		21 (a)	22 (b)	23 (c)	
1	Docetaxel	6.0	6.0	6.0	
2	Sulfato de colesteroilo sódico	0.4	0.4	0.4	
3	Ácido caprílico	0.40	0.40	0.40	
4	Polivinilpirrolidona (PVP)	K-12	5.0	-	-
		K-17	-	5.0	-
		K-30	-	-	5.0
5	Etanol	6.0	6.0	6.0	
6	PEG-400	csp 100			

El preconcentrado de docetaxel de acuerdo con la fórmula dada en la Tabla 25 se preparó mediante el uso de polivinilpirrolidona de diferentes pesos moleculares.

Se encontró que el aumento del peso molecular de la polivinilpirrolidona mejoró la estabilidad de la nanodispersión en términos de agregación y el tiempo durante el que la nanodispersión se mantuvo estable.

EJEMPLO 23 Y EJEMPLOS COMPARATIVOS IV, V Y VI

TABLA 26

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)			
		Ejemplo 23	COMPARATIVO		
			IV	v	vi
1	Docetaxel	6	6	6	6
2	Sulfato de colesterilo sódico	0.4	0.8	0.4	5
3	Ácido caprílico	0.4	-	-	-
4	Polivinilpirrolidona (k17)	5	5	5	10.6
5	Etanol	6	6	6	6
6	PEG-400	csp	csp	csp	csp
7	Dextrosa (5 % p/v)	para alcanzar 0.5 mg/ml			

- Las cantidades específicas de fármaco, sulfato de colesterilo y ácido caprílico se pesaron con precisión en un recipiente de vidrio.
- Los contenidos se disolvieron en la cantidad requerida de etanol absoluto y PEG-400 con agitación y calentamiento a 45°C para obtener una solución concentrada del fármaco.
- La solución se filtró a través de un filtro de membrana de PVDF de 0.2µ.
- La solución de dextrosa (5 % p/v) se preparó y se añadió lentamente al frasco que contenía la solución concentrada del fármaco (30mg), seguido por la adición de 5 % p/v de solución de dextrosa restante con agitación suave para dar una nanodispersión translúcida a la dilución de 1.5mg/ml.
- El pH de la nanodispersión se verificó mediante el uso de un pH metro (Mettler Toledo-seven easy).
- El tamaño de partículas de la nanodispersión se midió con el analizador de tamaño de partículas (Nano-ZS, Malvem).

Tabla 27-Observaciones

Parámetros evaluados	Ejemplo 23	Comparativo		
		IV	v	vi
pH	4.00	4.0		
Potencial zeta	-26.0 mV	-30.4 mV a -34.2 mV		
Apariencia	Tono azulado, transparente			
Tamaño de partícula (nm)				
Inicial	114	174	171	364
1 Horas	114	164	Nebuloso Blanquecino	
2 Horas	113	Nebuloso Blanquecino		
3 Horas	129			
4 Horas	Cambio de apariencia			



EJEMPLO 24

Tabla 28

Sr. núm.	Ingredientes	Cantidad ( % p/v)
1	Docetaxel	9
2	Sulfato de colestero sódico	0.6
3	Ácido caprílico	0.6
4	Polivinilpirrolidona (PVP) K-17	5
5	Etanol	9
6	Polietilenglicol 400	csp

Las cantidades especificadas de docetaxel, sulfato de colestero sódico, ácido caprílico y polivinilpirrolidona se pesaron en un frasco. La cantidad de alcohol deshidratado y polietilenglicol se mezclaron y se disolvieron en un sonicador de baño con calentamiento ligero a 40°C, hasta que se obtuvo un pre-concentrado claro transparente. El preconcentrado se diluyó con el vehículo acuoso que contenía diferentes aditivos como se indica en la tabla 29. La nanodispersión así formada se sometió a la medición del tamaño de partículas promedio mediante el uso del analizador del tamaño de partículas Malvern.

Tabla 29: Efecto de los aditivos en el vehículo acuoso en estabilidad de la nanodispersión

Ejemplo 24	a	B	C	D
<b>Diluyente</b>	0.01 % arginina en 5 % inyección dextrosa USP	1 % histidina en 5 % inyección dextrosa USP	1 % histidina + 0.001 % edetato disódico en 5 % inyección dextrosa	0.5 % histidina + 0.001 % edetato disódico en 5 % inyección dextrosa
<b>Resistencia:</b>	0.5mg/ml	0.5mg/ml	0.5mg/ml	0.5mg/ml
<b>Descripción de la nanodispersión</b>	Casi transparente, tinte azulado	Casi transparente, tinte azulado	Casi transparente, tinte azulado	Casi transparente, tinte azulado
<b>Tamaño de partícula estabilidad física:</b>				
0h	143 nm,	130	128nm	118nm,
1h	146 nm,	133	131nm	121nm,
3h	147 nm,	136 nm,	131mm	123nm
5h	-	138nm,	-	130nm,
6h	-	-	135nm	-
8h	145 nm,	-	-	136nm,
<b>Potencial zeta</b>	-52.2 mV	-32.0 mV	-29.0mv	-29.8mV
<b>pH</b>	8.11	7.06	7.2	6.74
<b>Anotaciones</b>	Estable por 8h	Estable por 5h	Estable por 6h	Estable por 8h
<b>Estabilidad química del ensayo</b>	-	-	-	
Inicial				103.57
25°C/60 % RH				
1Mes				100.37
Refrigeración 2-8°C				
Mes				99.02
40 °C/75 % RH				
1 mes				101.53

Los resultados de la distribución del tamaño de partículas del ejemplo en que 0.5% histidina, 0.001% edetato disódico en Dextrosa de Inyección al 5% se representan en la Figura 5 (a) y la Figura 5 (b). La Figura 5 (a) muestra un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión en el momento inicial (tamaño de partículas promedio = 98 nms y la Figura 5 (b)) muestra un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión en 8 horas con un tamaño de partículas promedio = 96.4 nms que indican una naturaleza estable de la nanodispersión.

#### EJEMPLO 25

Toxicidad aguda de la nanodispersión de paclitaxel de la presente invención en ratones CD-1

Aspectos de la prueba:

1. Las composiciones del ejemplo 12a se usaron tras la dilución con dextrosa 5 % p/v a 10mg/ml junto con placebo
2. Las composiciones del ejemplo 9 se usaron tras la dilución con dextrosa 5 % p/v a 8 mg/ml junto con placebo y
3. ABRAXANE<sup>®</sup> diluido con cloruro sódico al 0.9 % a 10mg/ml.

Los ratones CD-1 se aclimataron a las condiciones del sistema de cajas ventiladas individualmente (IVC) alojados en número de 2 animales, durante 5 días. Después del chequeo de salud veterinaria, 5 ratones machos y 5 hembras se asignaron a cada grupo de dosis. Los ratones tenían libre acceso al agua y al alimento durante todo el período experimental. Los productos de prueba y placebos de las dosis más abajo se administraron por vía intravenosa, como tal sin ninguna dilución con algún vehículo, a través de la vena caudal de la cola de los ratones mediante el uso de una aguja de calibre 26 unida a una jeringa graduada. Antes de la inyección, la cola se frotó con algodón y agua caliente para dilatar los vasos sanguíneos. Una dosis total de 150, 200, 250, 300, 350 y 400mg/kg se probaron para la nanodispersión de paclitaxel (ejemplo 12), dosis de 250, 300 y 400mg/kg se probaron para el placebo (Placebo del ejemplo 12), dosis de 200 y 250mg/kg se probaron para la nanodispersión de paclitaxel (ejemplo 9), dosis de 250mg/kg se probaron para el placebo (Placebo del ejemplo 9), y dosis de 300mg/kg se probaron para ABRAXANE<sup>®</sup>. Todas estas formulaciones se administraron por vía intravenosa a ratones CD-1. 3 dosis divididas con una diferencia de una hora entre dos dosis/inyecciones. Después de la última inyección los animales se observaron dos veces al día durante 1 hora y entre 4-6 horas después de la dosificación. Después de eso, los ratones se observaron dos veces al día para registrar los síntomas tóxicos y la mortalidad, en caso que hubiese, hasta el día 45.

**TABLA 30**

Aspecto de la prueba	Dosis de Paclitaxel i.v. (mg/kg)	% Mortalidad	LD <sub>50</sub>
Nanodispersión de Paclitaxel(del ejemplo 12a)	150	0	~342.5 mg/kg
	200	0	
	250	0	
	300	0	
	350	60	
Placebo del ejemplo 12a	400	90	
	250	0	
	300	0	
Nanodispersión de Paclitaxel(del ejemplo 9)	400	0	
	200	20	>250mg/kg
Placebo del ejemplo 9	250	20	
	250	0	
ABRAXANE <sup>®</sup>	300	90	

Los resultados indicaron que la nanodispersión de paclitaxel del ejemplo 12 mostró 90% de mortalidad a 400 mg/kg y cero por ciento de mortalidad en la dosis de 300 mg/kg. No se observó mortalidad con el placebo del ejemplo 12 a la dosis más alta probada (400 mg/kg). Por extrapolación lineal de la nanodispersión de Paclitaxel, los valores obtenidos de LD<sub>50</sub> y LD<sub>10</sub> fueron 342.5mg/kg y 310mg/kg respectivamente. Similarmente, la nanodispersión de Paclitaxel del ejemplo 9 mostró 20% de mortalidad a 250 mg/kg y la LD<sub>50</sub> para la nanodispersión de paclitaxel fue >250mg/kg. No se observó mortalidad con el placebo del ejemplo 9 a la dosis más alta probada (250mg/kg). La formulación de nanopartículas comercializada, ABRAXANE<sup>®</sup> mostró una toxicidad de 90% a 300mg/kg. Estos datos muestran claramente que la composición de la nanodispersión de la presente invención puede ser menos tóxica en comparación con el ABRAXANE<sup>®</sup> comercializado. Además, en la comparación del valor de LD<sub>50</sub> de la composición de la nanodispersión de la presente invención (342.5 mg/kg) con el valor de LD<sub>50</sub> de la formulación comercializada de TAXOL (7.5-2.0 mg/kg; patente de Estados Unidos núm.-

6753006), es evidente que el valor de LD<sub>50</sub> observado para la nanodispersión de paclitaxel de la presente invención es mucho mayor que el valor de LD<sub>50</sub> de la solución comercializada de TAXOL.

Toxicidad aguda de la nanodispersión de paclitaxel de la presente invención en ratas SD

5 Aspectos de la prueba:

1. Las composiciones del ejemplo 9 se usaron tras la dilución con dextrosa 5 % p/v a 10 mg/ml junto con placebo, y
2. ABRAXANE<sup>®</sup> diluido con cloruro sódico al 0.9 % 5mg a /ml.

10 Las ratas se aclimataron a las condiciones del sistema de cajas ventiladas individualmente (IVC) alojadas en número de 3 animales durante 5 días. Después del chequeo de salud veterinaria, 5 ratas SD machos y 5 hembras se asignaron a cada grupo de dosis. Las ratas tenían libre acceso al agua y al alimento durante todo el período experimental. Los productos de prueba y placebos de las dosis más abajo se administraron por vía intravenosa, como tal sin ninguna dilución con ningún vehículo, a través de la vena caudal de la cola de la rata mediante el uso de una aguja de calibre 26 unida a una jeringa graduada. Antes de la inyección, la cola se frotó con algodón y agua caliente para dilatar los vasos sanguíneos. Después de la inyección los animales se observaron dos veces al día durante 1 hora y entre 4-6 horas después de la dosificación. Después de eso, las ratas se observaron dos veces al día para registrar los síntomas tóxicos y la mortalidad, en caso que hubiese, hasta el día 14.

20 **TABLA 31**

<b>Estudios de toxicidad aguda en ratas SD</b>		
<b>Aspecto de la prueba</b>	<b>Dosis de Paclitaxel i.v. (mg/kg)</b>	<b>% Mortalidad</b>
<b>Nanodispersión de Paclitaxel(Ejemplo 9)</b>	60	30
	90	40
Placebo del ejemplo 9	90	0
	LD <sub>50</sub> en ratas SD: > 90/mg/kg	
<b>ABRAXANE<sup>®</sup></b>	70	100

35 Los resultados indican que la nanodispersión de paclitaxel de la presente invención del ejemplo 9 mostró una mortalidad de 40% a 90 mg/kg. No se observó mortalidad con el placebo del ejemplo 9 a la dosis más alta probada (90 mg/kg). La LD<sub>50</sub> de la nanodispersión de paclitaxel de la presente invención fue >90 mg/kg. La formulación comercializada de nanopartículas, ABRAXANE<sup>®</sup> mostró 100% de toxicidad a 70mg/kg.

40 Los resultados indican claramente que la composición de nanodispersión de la presente invención minimiza la toxicidad asociada con el fármaco y amplía el intervalo terapéutico administrable eficaz del fármaco y son menos tóxicas que las formulaciones existentes comercializadas tales como ABRAXANE<sup>®</sup>.

45 **EJEMPLO 26**

Las composiciones del ejemplo 24B se usaron tras la dilución con dextrosa al 5% p/v a 10mg/ml junto con el placebo y la formulación comercializada de Taxotere<sup>®</sup> diluido a 10 mg/ml fueron objeto de un Estudio de Toxicidad aguda de una nanodispersión de Docetaxel y el Placebo en ratones CD-1 por vía intravenosa. Los ratones se aclimataron a las condiciones de la habitación experimental alojados en número de 2 animales durante 6 días. Después del chequeo de salud veterinaria, 5 ratones machos y 5 hembras se asignaron al azar a cada grupo de dosis. Los ratones tenían libre acceso al agua y al alimento durante todo el período del estudio. Los productos de prueba y placebo se administraron por vía intravenosa como tal sin ninguna dilución con ningún vehículo, a través de la vena caudal de la cola de los ratones mediante el uso de una aguja de calibre 26 unida a una jeringa graduada. Antes de la inyección, la cola se frotó con algodón y agua caliente para dilatar los vasos sanguíneos. Una dosis total de 200, 250 y 300mg/kg se probaron para la nanodispersión de Docetaxel (Ejemplo 24B), el Placebo a la dosis más alta (Placebo del ejemplo 24B). Estas formulaciones se administraron por vía intravenosa a ratones CD-1. 3 dosis divididas con una diferencia de una hora entre dos dosis/inyecciones. Después de la última inyección, los animales se observaron durante 1 h, y entre 4 - 6 h después de la dosificación. Después de eso, los ratones se observaron dos veces al día para registrar los síntomas clínicos y la mortalidad durante 15 días. Los pesos corporales de todos los animales supervivientes se registraron en los días 1, 7 y 14 después de la dosificación. El día 15, se realizó la necropsia de los animales supervivientes y se registró la patología macroscópica, en caso necesario.

Tabla 32: Resultados del estudio de toxicidad aguda

Aspecto de la prueba	Dosis de docetaxel i.v. (mg/kg)	% Mortalidad	LD <sub>10</sub>
Nanodispersión de Docetaxel (del Ejemplo 24B)	200	0	
	250	0	
	300	10	300mg/kg
Placebo del ejemplo -24 B	300	0	
Taxotere <sup>®</sup>	80	0	
	120	10	LD <sub>10</sub> : 120mg/kg
	160	70	LD <sub>50</sub> : 150mg/kg

Los resultados indicaron que la nanodispersión de Docetaxel de la presente invención del ejemplo 24B mostró una mortalidad de 10% a 300mg/kg y una LD<sub>0</sub> en la dosis de 250mg/kg. No se observó mortalidad con el placebo a la dosis más alta probada (300mg/kg). La formulación comercializada, Taxotere<sup>®</sup> mostró una toxicidad de 10% a 120mg/kg. Es evidente que el valor de LD<sub>10</sub> observado para la nanodispersión de Docetaxel de la presente invención es mucho mayor que el valor de LD<sub>10</sub> de la formulación de solución de Taxotere<sup>®</sup> comercializada. El valor reportado de la LD<sub>10</sub> de Taxotere<sup>®</sup> es 95mg/kg (Ref: SBA-NDA-20449).

### EJEMPLO 27

Eficacia antitumoral (regresión tumoral) de la nanodispersión de paclitaxel (de la composición del Ejemplo 12a) en ratones desnudos implantados con xenoinjertos de tumor MX-1.

Animales: Especie: Ratones, Línea: Balb/c desnudos, Sexo: hembra, Edad: 6-8 semanas (18.9 g ± 1.8 gs)

Xenoinjertos de tumor humano: MX-1 (mama)

Muestra de prueba: La composición del ejemplo 12a, diluida con dextrosa al 5 % a 2mg/ml.

Referencia: formulación comercializada, ABRAXANE<sup>®</sup>, reconstituido a 2 mg/ml con cloruro sódico al 0.9 %.

Placebo: muestra de prueba sin el derivado de taxano.

Dosis: 20 mg/kg, una vez al día por 5 días consecutivos, vía de administración intravenosa, 10 ml/kg de peso corporal.

Diseño del estudio:

1. El tumor se implantó por vía subcutánea en el flanco derecho del animal como fragmentos de 30 mg a 40 mg.
2. El tumor se dejó aumentar hasta un tamaño promedio de 125 mm<sup>3</sup> a 132 mm<sup>3</sup> antes de la iniciación del tratamiento.
3. Los animales que portaban el tumor se dividieron en grupos que consistieron de diez animales.
4. A los animales se les administraron dosis como se describió anteriormente y el tumor se evaluó como se explica más abajo.

Resultados: se observó una reducción significativa en el volumen tumoral en el grupo de Prueba a partir del día 8 en adelante en comparación con el grupo control. Los tumores se evaluaron en cuanto al Volumen tumoral (mm<sup>3</sup>) con respecto al tiempo en días. Los datos de los 42 días se representan gráficamente en la Fig. 1.

Se observó una actividad antitumoral moderada en el grupo de referencia a 20 mg/kg (% óptimo de T/C<20), mientras que se observó una actividad antitumoral altamente significativa en el grupo de Prueba a 20 mg/kg de peso corporal (óptimo % de T/C<10). El valor de % óptimo de T/C para la Prueba y la Referencia fue 0 y 13.34 respectivamente. Se demostró una actividad antitumoral altamente significativa con el grupo de Prueba (Concentrado de la nanodispersión de Paclitaxel para inyección) a 20mg/kg en xenoinjertos de carcinoma mamario humano MX-1 en ratones desnudos.

### EJEMPLO 28

Eficacia antitumoral (regresión tumoral) de la nanodispersión de paclitaxel (de la composición del Ejemplo 9) en ratones desnudos implantados con xenoinjertos de tumor MX-1

**Animales:** Especies: Ratones, Línea: Atímicos desnudos, Sexo: hembra, Edad: 6-8 semanas (20-25g)

**Xenoinjertos de tumores humanos:** MX-1 (mama)

5 **Muestra de prueba:** La composición del ejemplo 9, diluida con dextrosa 5 % a 2 mg/ml.

**Referencia:** Formulación comercializada, ABRAXANE® diluida con cloruro sódico 0.9 % p/v a 2 mg/ ml.

**Dosis:** 20 mg/kg, una vez al día por 5 días consecutivos, i.v., 10 ml/kg de peso corporal.

**Diseño del estudio:**

10 1. El tumor se implantó por vía subcutánea en el flanco derecho del animal como fragmentos de aproximadamente 2 x 2 mm.

2. El tumor se dejó aumentar hasta un tamaño de 200 mm<sup>3</sup> a 220 mm<sup>3</sup> antes de la iniciación del tratamiento.

3. Los animales que portaban el tumor se dividieron en grupos que consistieron de diez animales.

15 4. A los animales se les administraron dosis como se describió anteriormente y el tumor se evaluó como se explica más abajo.

Evaluación del tumor: Los tumores se evaluaron para el volumen tumoral (mm<sup>3</sup>) con respecto al tiempo en días. Los datos de los 42 días se representan gráficamente en la Fig. 2.

20 Resultados: Se observó actividad antitumoral altamente significativa en los grupos de Prueba y de Abraxane® (% óptimo de T/C<10). Los valores de % óptimos de T/C para los grupos de Prueba y Abraxane® a la dosis de 20 mg/kg fueron 0.25 y 0.00 respectivamente. No se observó una disminución significativa en el peso corporal en el grupo Placebo/Control en comparación con el día 0. Se demostró una actividad antitumoral altamente significativa con el grupo de prueba (Concentrado de la Nanodispersión de Paclitaxel para inyección) a 20mg/kg en xenoinjertos de carcinoma mamario humano MX-1 en ratones desnudos.

25

#### EJEMPLO 29

**Eficacia Antitumoral (regresión tumoral) de la nanodispersión de Paclitaxel (de la composición del Ejemplo 9) en Ratones Desnudos implantados con xenoinjertos de Tumor de Colon Humano HT-29**

30

**Animales:** Especies: Ratones, Línea: atímicos desnudos, Sexo: macho, Edad: 6-8 semanas (20-25g)

**Xenoinjertos de tumores humanos:** HT-29 colon humano.

**Muestra de prueba:** La composición del ejemplo 9, diluida con dextrosa 5 % a 2mg/ml.

**Dosis:** 20 mg/kg, una vez al día por 5 días consecutivos, i.v., 10 ml/kg peso corporal.

35

**Referencia:**

(a) formulación comercializada, ABRAXANE® diluida a 2mg/ml reconstituida a 2 mg/ml con 0.9 % cloruro sódico.

**Dosis:** 20 mg/kg, una vez al día por 5 días consecutivos, i.v., 10 ml/kg peso corporal. (b) formulación comercializada, ONCOTAXEL®.

40

**Dosis:** 13.4 mg/kg una vez al día por 5 días consecutivos, i.v.

**Diseño del estudio:**

45 1. El tumor se implantó por vía subcutánea en el flanco derecho del animal como fragmentos de aproximadamente 2 x 2 x2 mm.

2. El tumor se dejó aumentar hasta un tamaño de 130 mm<sup>3</sup> a 160mm<sup>3</sup> antes de la iniciación del tratamiento.

3. Los animales que portaban el tumor se dividieron en grupos que consistieron de diez animales.

50 4. A los animales se les administraron dosis como se describió anteriormente y el tumor se evaluó como se explica más abajo.

**Evaluación del tumor:** Los tumores se evalúan por la reducción en el volumen tumoral (mm<sup>3</sup>) con respecto al tiempo en días. Los datos de los 49 días se representan en la Figura 3.

**Resultados:** Se observó una actividad antitumoral altamente significativa en los grupos de Prueba y de Oncotaxel® 100 (% óptimo de T/C<10). El valor de % óptimo de T/C para el grupo de prueba a 20mg/kg y Oncotaxel® 100 a dosis de 13.4 mg/kg fue de 5.92 y 8.79, respectivamente, mientras que Abraxane® muestra una actividad antitumoral moderada con un valor de % óptimo de T/C de 20.33. Se demostró una actividad antitumoral altamente significativa con el grupo de Prueba (Concentrado de la Nanodispersión de Paclitaxel para inyección) a 20mg/kg en xenoinjertos de carcinoma de colon humano HT-29 en ratones desnudos.

55

Reivindicaciones

- 5 1. Una nanodispersión que comprende nanopartículas que tienen un tamaño promedio menor que 300 nm dispersa en un vehículo que comprende un solvente soluble en agua y agua, dichas nanopartículas comprenden un derivado de taxano seleccionado de paclitaxel o docetaxel; un polímero soluble en agua, y un surfactante que comprende una mezcla de ácido caprílico y sulfato de colesterol.
- 10 2. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la relación de surfactante a derivado de taxano es aproximadamente 1: 5 a 1: 10.
- 15 3. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la relación de surfactante a paclitaxel es aproximadamente 1: 5 a aproximadamente 1:10.
4. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 2 en donde la relación de surfactante a docetaxel es aproximadamente 1: 10.
- 20 5. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el tamaño promedio de las nanopartículas está en el intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 200 nm.
- 25 6. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el solvente soluble en agua se selecciona de alcoholes, glicoles y sus derivados, polialquilenglicoles y sus derivados, glicerina, glicofurol y combinaciones de estos.
7. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el solvente soluble en agua es seleccionado del grupo que consiste en alcohol y polietilenglicol (PEG).
- 30 8. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona con un peso molecular en el intervalo de 1000 a aproximadamente 50,000 y se usa en la cantidad en el intervalo de 0.001 % p/v a 10 % p/v.
- 35 9. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el surfactante se usa en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.001 % p/v a aproximadamente 5.0 % p/v.
10. Una solución que comprende un derivado de taxano seleccionado de paclitaxel o docetaxel; un polímero soluble en agua y un surfactante que comprende una mezcla de ácido caprílico y sulfato de colesterol en un solvente soluble en agua, el cual en dilución con un vehículo líquido acuoso da una nanodispersión que comprende nanopartículas con un tamaño promedio menor que 300 nm.
- 40 11. Nanopartículas con un tamaño medio de partícula menor que 300 nms que comprenden un derivado de taxano seleccionado de paclitaxel o docetaxel, un polímero soluble en agua y un surfactante que comprende una mezcla de ácido caprílico y sulfato de colesterol.
- 45 12. Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1, una solución como se reivindica en la reivindicación 10 o nanopartículas como se reivindican en la reivindicación 11, en donde el polímero soluble en agua se selecciona de polivinilpirrolidona, poloxómero, polietilenglicol, alcohol polivinílico, alginato sódico, hialuronato de sodio, goma gelana, carragenina, goma xantano, sulfato de dextrano, sulfato de condroitina, pectinatos, heparinas, ácido metacrílico copolímeros, sulfato de dermatan, polímeros celulósicos, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de estos.

- 13.** Una nanodispersión como se reivindica en la reivindicación 1, una solución como se reivindica en la reivindicación 10 o nanopartículas como se reivindica en la reivindicación 11, en donde el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y polietilenglicol.

5

10



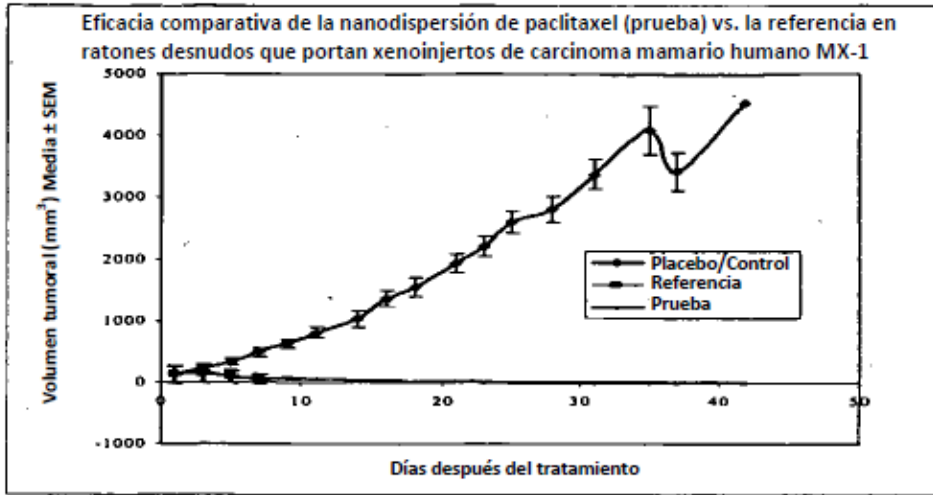


Figura 1

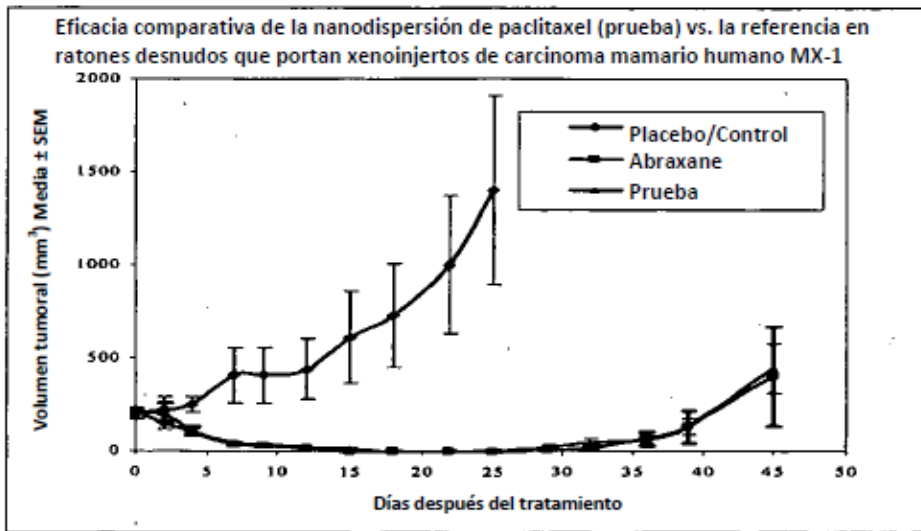


Figura 2

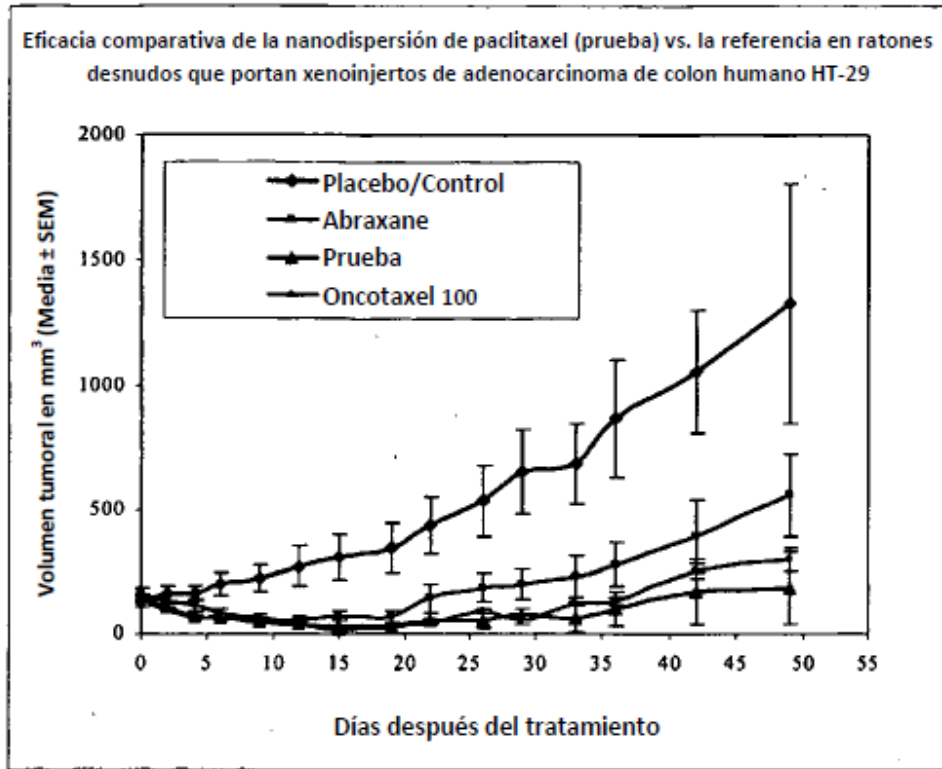


Figura 3

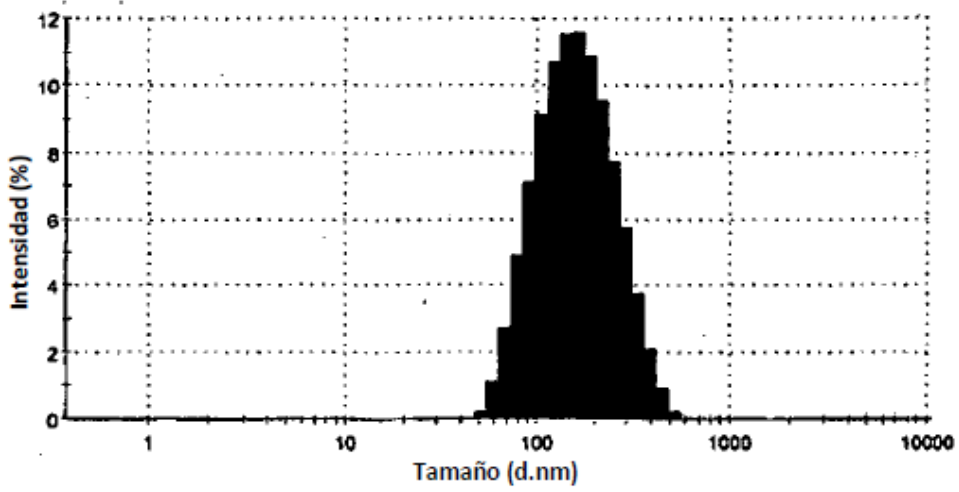


Figura 4 (a): Histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión del Ejemplo 9 en el momento inicial

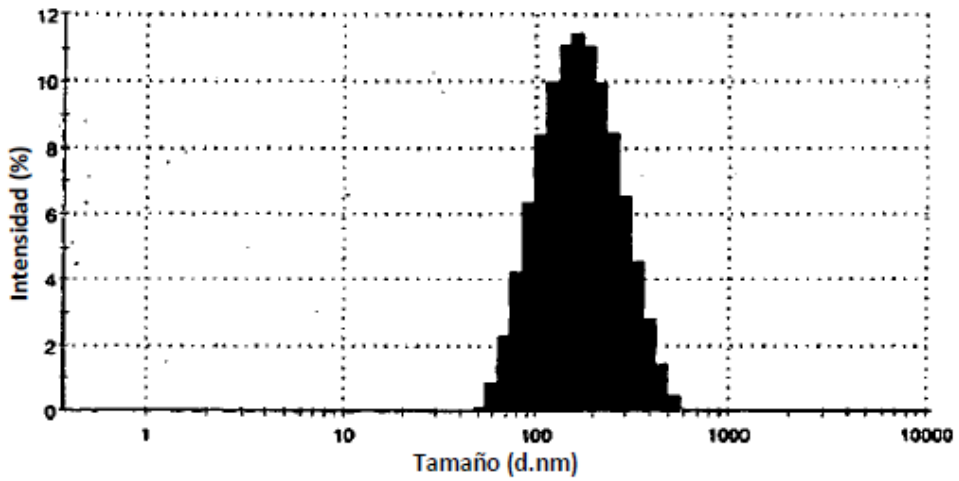


Figura 4 (b): El histograma muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión de paclitaxel del Ejemplo 9 cuando se almacena a temperatura ambiente durante 24 horas

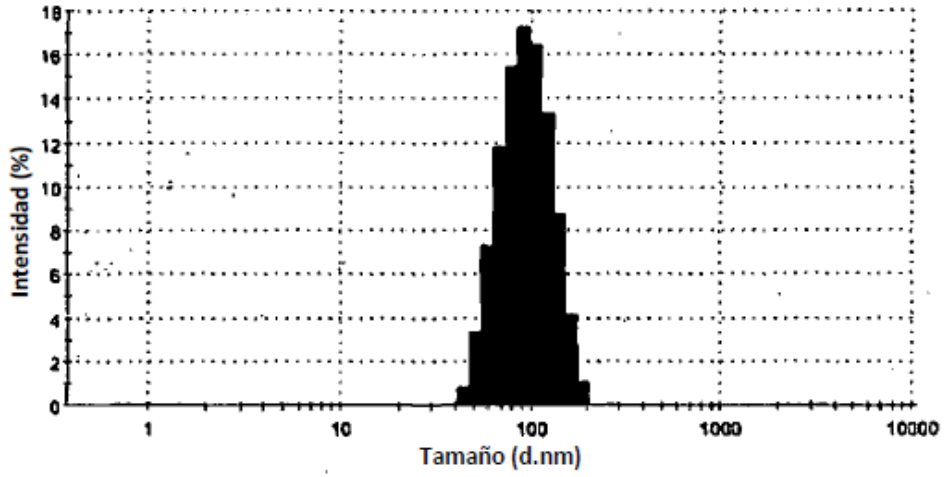


Figura 5 (a): Indica un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión de docetaxel del Ejemplo 24 D en el momento inicial.

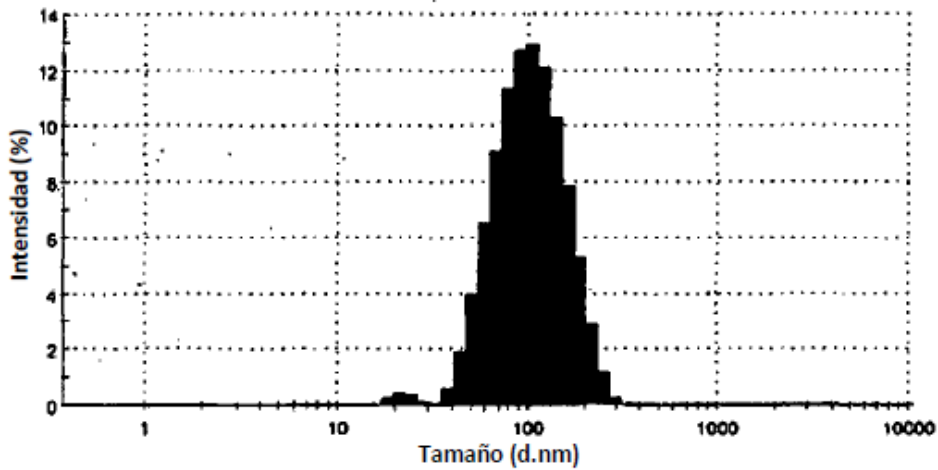


Figura 5 (b): Histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de la nanodispersión de docetaxel del Ejemplo 24 D cuando se almacena a temperatura ambiente durante 8 horas.