(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 535 401**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2008** **E 08788414 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015** **EP 2190413**

(54) Título: **Composiciones para el tratamiento de enfermedades neoplásicas**

(30) Prioridad:

24.08.2007 GB 0716591
24.08.2007 US 957764 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2015

(73) Titular/es:

STICHTING HET NEDERLANDS KANKER INSTITUUT (50.0%)
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam, NL y
SLOTERVAART PARTICIPATIES BV (50.0%)

(72) Inventor/es:

BEIJNEN, JACOB HENDRIK;
SCHELLENS, JOHANNES HENRICUS MATTHIAS;
MOES, JOHANNES y
NUIJEN, BASTIAAN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

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

ES 2 535 401 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

Composiciones para el tratamiento de enfermedades neoplásicas

La presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas. En particular, aunque no exclusivamente, hace referencia a composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

La administración de fármacos de forma oral proporciona una serie de ventajas. La disponibilidad de un fármaco anticancerígeno es importante cuando el tratamiento debe ser aplicado de forma crónica para que posea una efectividad óptima, por ejemplo los pro-fármacos (por ejemplo, capecitabina) y fármacos de 5-fluorouracilo (5-FU) que interfieren en las vías de transducción de señal o con el proceso de angiogénesis [1]. Además, los fármacos orales pueden ser administrados a pacientes externos o domiciliarios, aumentando la conveniencia y calidad de vida del paciente, y posiblemente disminuyendo los costes al reducir las admisiones hospitalarias [2]. Por lo tanto, resulta ventajoso intentar administrar fármacos anticancerígenos por vía oral.

En general, la administración de fármacos por vía oral es conveniente y práctica. Sin embargo, la mayoría de los fármacos anticancerígenos presentan, desafortunadamente, una biodisponibilidad baja y variable [1]. Ejemplos típicos son los ampliamente utilizados taxanos, docetaxel y paclitaxel, que tienen una biodisponibilidad oral de menos del 10% [3, 4]. Otros diversos agentes anticancerígenos con una biodisponibilidad más elevada, manifiestan una variabilidad más elevada. Entre los ejemplos se incluyen los inhibidores de la topoisomerasa I, alcaloides la vinca, y mitoxantrona [1, 5, 6]. En vista de la ajustada ventana terapéutica, la biodisponibilidad variable puede acarrear como resultado una toxicidad imprevista o una disminución en la eficacia cuando no se logran niveles plasmáticos terapéuticos. Hellriegel et al. demostraron en un estudio que los niveles plasmáticos después de una administración por vía oral son, generalmente, más variables que después de una administración por vía i.v. [7]. La biodisponibilidad adecuada es importante cuando el periodo de exposición del fármaco es un determinante principal de la terapia anti-cancerígena [8]. La biodisponibilidad oral adecuada es también importante para prevenir las concentraciones locales del fármaco en el tracto gastrointestinal que pueden causar toxicidad local.

Chen et al. [95] dirigieron experimentos para intentar mejorar la solubilidad del fármaco anticancerígeno docetaxel para mejorar su biodisponibilidad. Chen et al. intentaron utilizar dispersiones sólidas de docetaxel con diversos soportes, concretamente monoestearato de glicerilo, PVP-K30 o poloxámero 188. Chen et al. observaron que el poloxámero 188 aumentó la solubilidad del docetaxel hasta aproximadamente 3,3µg/ml después de 20 minutos (en una prueba de disolución estándar) y hasta un máximo de aproximadamente 5,5µg/ml después de aproximadamente 120 minutos, cuando se utilizó una relación de docetaxel con respecto a poloxámero del 5:95. La PVP-K30 sólo aumentó la solubilidad del docetaxel hasta aproximadamente 0,8µg/ml después de 20 minutos y hasta un máximo de aproximadamente 4,2 µg/ml después de aproximadamente 300 minutos. El monoestearato de glicerol apenas aumentó significativamente la solubilidad del docetaxel. Por tanto, la tasa de solubilidad y disolución de docetaxel no se incrementó a un nivel particularmente elevado.

Existe una cantidad importante de mecanismos que pueden explicar la variable y/o baja biodisponibilidad oral de los fármacos anticancerígenos, tales como una elevada afinidad con los transportadores de fármacos en el tracto gastrointestinal, lo que limita la absorción, y una elevada eliminación del fármaco mediante el metabolismo extenso en el intestino y/o en el hígado (efecto del primer paso) [1, 4, 9]. Otros factores importantes incluyen inestabilidad estructural y solubilidad limitada del fármaco en los fluidos gastrointestinales, interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimentos, trastornos de motilidad, trastornos obstructivos, existencia de náusea y vómitos o toxicidad local en el tracto gastrointestinal.

Con respecto a los transportadores de fármacos y enzimas metabólicas que afectan a la biodisponibilidad de los fármacos orales, se ha especulado que el principal transportador de fármacos y principales enzimas metabólicas responsables de la baja/variable biodisponibilidad de los fármacos anticancerígenos son las isoenzimas glicoproteína P (P-gp) y citocromo P450 (CYP).

La glicoproteína P (P-gp) es un transportador de múltiples fármacos que se encuentra enlazado a la membrana que funciona como un transporte dependiente de energía o como una bomba de eflujo para disminuir la acumulación intracelular de fármacos, exportando xenobióticos de la célula. La P-gp ha sido identificada en tejidos normales con una función excretora tal como la membrana canalicular biliar de hepatocitos, la membrana luminal de las células endoteliales en la barrera hematoencefálica y barrera hematotesticular, membrana apical de los trofoblastos sincitiales de la placenta, la membrana apical epitelial del intestino, y los túbulos renales proximales. La P-gp puede poseer una función importante como barrera en la protección de tejidos contra xenotoxinas [9-12].

Se cree que la P-gp evita que determinados compuestos farmacéuticos crucen las células de la mucosa del intestino delgado y, por lo tanto, que sean absorbidos en la circulación sistémica. Se ha mostrado en estudios clínicos que una amplia gama de fármacos con diversas características fisicoquímicas y actividad farmacológica, tales como verapamilo, quinidina, y ciclosporina A (CsA) y los nuevos bloqueantes activos GF120918 (elacridar), LY335979

(zosuquidar), y R101933 modulan la P-gp [13-18]. Los mecanismos por los cuales los moduladores de P-gp pueden influenciar la farmacocinética del fármaco anticancerígeno después de su administración por vía i.v., son la competición por el metabolismo intestinal o del hígado mediado por citocromo, inhibición de la excreción biliar mediada por P-gp, transporte intestinal, e inhibición de la eliminación renal [19, 20]. Únicamente se han realizado unos pocos estudios posibles aleatorizados combinando un agente anticancerígeno con o sin un modulador. Estos estudios revelaron que fueron necesarias reducciones de la dosis del fármaco anticancerígeno, cuando se combinaba con un modulador, para evitar una toxicidad grave relacionada con el fármaco. Además, estos estudios no mostraron ningún beneficio en la combinación de un fármaco anticancerígeno con un modulador en cuanto a la supervivencia [21-23].

Para muchos fármacos anticancerígenos, el citocromo P450 (CYP) es el principal sistema enzimático oxidativo de metabolización de fármacos. Las isoenzimas CYP se expresan de forma elevada en el hígado y los intestinos, pero se desconoce la contribución exacta de cada isoenzima en el metabolismo de los fármacos. Se reconoce que la extracción intestinal por parte de este sistema enzimático juega un papel importante en la limitación de la biodisponibilidad oral de los fármacos [31]. En los humanos existen cuatro enzimas funcionales identificadas CYP3A que son las enzimas metabolizadoras de fármacos predominantes y representan aproximadamente el 30% de la expresión del CYP hepático y más del 70% de la expresión del CYP intestinal [24, 30, 32, 33].

Algunos moduladores de P-gp también parecen ser sustratos para CYP3A, una isoenzima del sistema CYP. El solapamiento en la selectividad de los sustratos para P-gp y CYP3A, combinado con la localización de sus tejidos, sugiere que estas dos proteínas cooperan y constituyen una barrera de absorción contra xenobióticos tóxicos [24-26]. Cummins et al. han confirmado este hecho y han mostrado que la P-gp puede afectar el metabolismo intestinal del fármaco (especialmente la isoenzima CYP3A4) controlando el acceso de un fármaco al sistema enzimático de metabolización intracelular [27].Por lo tanto, parece que el CYP3A y la P-gp pueden tener una función en la biodisponibilidad oral limitada y/o variable de los fármacos de sustrato compartido en los intestinos.

Los taxanos, paclitaxel y docetaxel, han demostrado tener actividad anticancerígena en diversos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de mama, de ovarios, de cabeza y cuello, y cáncer de pulmón no microcítico [NSCLC, por sus siglas en inglés]). Actualmente, los fármacos se administran por vía intravenosa en diferentes dosificaciones y pautas posológicas [34]. Sin embargo, en las formulaciones orales, los taxanos presentan una biodisponibilidad muy baja. Se especula que esto es debido a la acción de la P-gp y el CYP3A. Se han realizado estudios que intentan aumentar la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral en ratones y en humanos, con diversos fármacos anticancerígenos (por ejemplo, los taxanos).

Cuando el paclitaxel se administra por vía oral, la biodisponibilidad es muy baja (<10%). Esto es causado por la alta afinidad del paclitaxel por la P-gp, que está presente en el tracto gastrointestinal [4, 10, 35, 36]. Además, la eliminación pre-sistémica en la pared intestinal y en el hígado por parte de las isoenzimas CYP 3A4 y 2C8 puede también desempeñar un papel en la baja biodisponibilidad oral del paclitaxel [37-39]. Estudios recientes con ratones de tipo silvestre y ratones genéticamente deficientes o knockout en mdr1a P-gp, han mostrado claramente que la P-gp limita la absorción del paclitaxel. En un estudio de prueba de concepto en ratones knockout comparados con ratones de tipo silvestre, los investigadores demostraron un aumento de seis veces y de dos veces del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) del paclitaxel tras su administración por vía oral e i.v., respectivamente [4]. La fracción de paclitaxel sin cambiar recuperada de las heces de ratones de tipo silvestre tras la administración por vía oral fue del 87% de la dosis, en comparación con el 3% en ratones Knockout P-gp knockout. A pesar de la completa absorción del tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad no aumentó al 100%, probablemente debido a la extracción intestinal/hepática del primer paso [4, 40].

En base a esta observación, se han iniciado diversos estudios nuevos con inhibidores de P-gp en combinación con paclitaxel, para aumentar la biodisponibilidad oral. Estudios en ratones revelaron que la administración conjunta de SDZ PSC833, un análogo de la ciclosporina D y potente inhibidor de P-gp, con paclitaxel resultó en un aumento de 10 veces en la exposición sistémica [41]. Se realizó un estudio similar con CsA y paclitaxel que ha mostrado efectos comparables [42]. La biodisponibilidad oral en los ratones de tipo silvestre aumentó del 9% al 67% cuando se administró CsA conjuntamente. Se observó también que los niveles plasmáticos obtenidos del paclitaxel en ratones de tipo silvestre tratados conjuntamente con CsA, fueron incluso más altos que los obtenidos en ratones knockout que fueron tratados con paclitaxel por vía oral sin CsA. Esto puede explicarse por una captación aumentada por la inhibición de la P-gp en el tracto gastrointestinal, y por la eliminación disminuida por la inhibición del CYP3A [42-45]. Sin embargo, no puede descartarse el bloqueo de otros transportadores de fármacos o de vías de eliminación de fármacos aún sin identificar.

El uso de CsA para una dosificación oral a largo plazo se ha asociado a efectos inmunosupresores que son perjudiciales para la salud del individuo. Por lo tanto, se investigó un bloqueante alternativo no inmunosupresor de P-gp, el GF120918, para aumentar la biodisponibilidad oral del paclitaxel. El GF120918 se desarrolló en un principio para revertir la resistencia a múltiples fármacos mediada por P-gp en tumores [16]. En un estudio publicado recientemente, Bardelmeijer *et al.* demostraron que el GF120918 aumentaba de forma significativa la biodisponibilidad oral del paclitaxel [46]. La biodisponibilidad oral del paclitaxel en ratones de tipo silvestre aumentó

de un 8,5% a un 40%, y la farmacocinética del paclitaxel en ratones de tipo silvestre que recibían GF120918 fue similar a la observada en ratones knockout mdrla/b P-gp. Por tanto, el GF120918 bloquea de manera efectiva la P-gp en los intestinos y muy probablemente no interfiere en otras vías de señalización implicadas en la captación o eliminación del paclitaxel. Cabe destacar que se ha demostrado recientemente que el GF120918 es también un eficaz inhibidor del transportador de fármacos de tipo ABC (del inglés ATP binding cassette) BCRP (ABCG2) [28, 29].

El docetaxel es además un sustrato de P-gp, mostrado por primera vez en 1994 por Wils et al. [47, 48]. Debido a los resultados alentadores obtenidos con el paclitaxel en combinación con inhibidores de la P-gp, se realizaron también estudios en ratones con el docetaxel. Estos estudios confirmaron que la P-gp también desempeña un papel importante en la baja biodisponibilidad del docetaxel. La AUC del docetaxel por vía oral aumentó nueve veces debido a su administración conjunta con CsA [49]. Además, la administración conjunta de ritonavir, un inhibidor del CYP3A4 con propiedades inhibidoras de P-gp menos relevantes, se sometió a ensayo en ratones. La CYP3A4 es la principal enzima responsable de la degradación metabólica del docetaxel en humanos [50]. Los inventores ejecutaron estudios pre-clínicos en ratones a los que se administró ritonavir conjuntamente con docetaxel y mostraron un aumento en la biodisponibilidad aparente de un 4% a un 183%. Un metabolismo extenso del primer paso podría también contribuir en gran medida a la baja biodisponibilidad del docetaxel oral en ratones [49]. Las enzimas del citocromo P450 en los intestinos de ratones (denominadas Cyp) son diferentes de las que se encuentran en humanos y tienen diferentes especificidades de sustrato. Además, la regulación de la expresión de las CYP entre ratones y humanos difiere considerablemente debido a diferencias en la actividad, expresión y regulación de factores de transcripción, por ejemplo, PXR para el CYP3A humano [88-92]. Por lo tanto, no podemos confiar en que estos estudios en ratones proporcionen una indicación de los resultados en humanos, ya que la fisiología, enzimas, etc. de los ratones son completamente diferentes a las de los humanos. Por consiguiente, los datos de ratones no pueden simplemente ser extrapolados a los humanos. Además, este estudio en ratones utilizó una dosis extremadamente elevada de docetaxel (10-30mg/kg), la cual podría ser letal en individuos humanos, y también una dosis elevada de ritonavir (12,5mg/kg). Para un individuo de 72 kg esto significaría 720-2160 mg de docetaxel. Los pacientes, sin embargo, son tratados en la actualidad habitualmente en la clínica con dosis de docetaxel entre 100 y 200 mg (por vía intravenosa). Claramente, debido al elevado nivel de fármacos que fue administrado, este enfoque no es posible en humanos. Además, los datos de ratones no proporcionan ninguna evidencia sobre la seguridad del enfoque oral con esta combinación en humanos.

En base a los amplios resultados preclínicos en ratones, se iniciaron diversos estudios clínicos de prueba de concepto. Los pacientes con tumores sólidos recibieron una prescripción de 60 mg/m^2 de paclitaxel por vía oral como un agente único, o 60 mg/m^2 de paclitaxel por vía oral en combinación con 15 mg/kg de CsA. La administración conjunta de CsA oral dio como resultado un aumento de ocho veces en la exposición sistémica al paclitaxel oral, y la biodisponibilidad aparente del paclitaxel oral en este estudio se elevó del 4% sin CsA a un 47% con CsA [3]. Este aumento en la exposición sistémica fue causada muy probablemente por la inhibición de la P-gp en el tracto gastrointestinal, pero la inhibición del metabolismo del paclitaxel puede también haber contribuido al efecto, según se concluyó a partir de los estudios pre-clínicos [41,42]. Para aumentar la exposición sistémica del paclitaxel, un estudio de escalada de dosis con paclitaxel oral en combinación con CsA reveló que la dosis máxima tolerada era 300 mg/m^2, y el aumento en la AUC en dosis más elevadas no era proporcional a la dosis [52]. En este nivel de dosis más elevada, se realizó un estudio de balance de masas para medir la excreción fecal. En el nivel más alto de dosificación de 300 mg/m^2, la excreción fecal total fue del 76%, un 61% de la cual era del fármaco precursor, lo que puede explicarse por la incompleta absorción del paclitaxel administrado por vía oral en el tracto gastrointestinal [53]. Se especuló que la elevada cantidad del codisolvente Cremofor EL en las formulaciones de paclitaxel i.v. utilizado para la administración oral evitó la absorción completa del paclitaxel aplicado por vía oral. Además, Cremofor EL, que es responsable de la farmacocinética no lineal del paclitaxel i.v. y de las graves reacciones de hipersensibilidad del paclitaxel, no se absorbió a continuación de la administración por vía oral de paclitaxel, ya que no se detectaron niveles plasmáticos de Cremofor EL [54-56]. Esto puede ser una ventaja adicional de la administración de paclitaxel por vía oral [51, 52]. Posteriormente, para incrementar la duración de la exposición sistémica del paclitaxel oral por encima de un nivel umbral de 0,1 μM, se investigó en pacientes una pauta posológica de dos veces al día (b.i.d., del latín “bis in die”) de paclitaxel por vía oral en combinación con CsA. En el nivel de dosis de 2 x 90 mg/m^2, se logró una exposición sistémica adecuadamente larga del paclitaxel por encima del nivel de 0,1 μM con un buen perfil de seguridad [57]. En estos estudios, los pacientes ingirieron por vía oral la formulación intravenosa de paclitaxel (que además contienen Cremofor EL y etanol) [57]. Adicionalmente, un estudio de dosis del paclitaxel por vía oral con CsA mostró que la inhibición de la P-gp por parte de la CsA fue la máxima a una única dosis de 10 mg/kg [58].

En otro estudio en fase I, los pacientes recibieron 1.000 mg de GF120918, 1 hora antes del paclitaxel oral [59]. El aumento de la exposición sistémica al paclitaxel fue de la misma magnitud que en combinación con CsA. En base a los resultados de estos estudios en fase I, se iniciaron los estudios en fase II para investigar si la administración repetida por vía oral de paclitaxel era viable y activa. Se administró paclitaxel por vía oral b.i.d. (dos veces al día) una vez a la semana en diversos tipos de tumores: como tratamiento de primera y segunda línea en el NSCLC [60], tal como tratamiento de primera línea en cáncer gástrico avanzado [99], y tal como tratamiento de segunda línea en cáncer de mama avanzado [100]. Todos los pacientes fueron tratados con paclitaxel oral b.i.d. semanalmente en una

dosis de 90 mg/m^2. Se administró CsA, en una dosis de 10 mg/kg, 30 minutos antes de cada dosis de paclitaxel. En los pacientes con NSCLC avanzado, la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) fue del 26% en 23 pacientes evaluables [60]. Este resultado es comparable con los estudios anteriores, como lo son el tiempo medio hasta la progresión de 3,5 meses y la supervivencia global media de 6 meses. Estos estudios, en los que se utilizaron diversos agentes únicos tales como vinorelbina, gemcitabina, y los taxanos, revelaron unas tasas de respuesta entre un 8%-40% y una supervivencia media global en un rango de 6-11 meses [61-66].

En el cáncer gástrico avanzado, se proporciona quimioterapia con un propósito paliativo. La quimioterapia en combinación con agentes tales como 5-FU/doxorubicina combinado con mitomicina o metotrexato, o el régimen epirubicina/cisplatino/5-FU son pautas que se utilizan frecuentemente y que han mostrado tasas de respuesta entre el 20%-50% [67-70]. El paclitaxel también ha mostrado actividad anti-tumoral en pacientes con cáncer gástrico avanzado (ORR: 5%-23%) en tratamiento de primera y segunda línea [71-73]. La ORR en este estudio fue del 32% en 24 pacientes evaluables. La toxicidad de esta pauta b.i.d. semanal se puede manejar bien [99]. La toxicidad más frecuente en el grupo de pacientes con NSCLC fue neutropenia de grado 3/4, la cual se observó en un 54% de los pacientes. Esto es comparable con la pauta estándar de paclitaxel cada 3 semanas por vía i.v. [65, 66].

La frecuencia de neurotoxicidad fue inferior en comparación con la pauta de cada tres semanas, lo que puede explicarse por las concentraciones plasmáticas de pico inferior de paclitaxel en este estudio. Esto se observó también en pacientes que recibieron la infusión de 24 horas versus infusión de 3 horas de paclitaxel [74], aunque puede cuestionarse si los niveles plasmáticos de paclitaxel después de su administración por vía i.v. (por tanto en presencia de Cremofor EL) pueden compararse con los de después del paclitaxel por vía oral (y por tanto sin Cremofor EL).

Para el docetaxel, se llevó a cabo un estudio similar de prueba de concepto en pacientes con tumores sólidos. Los pacientes recibieron una prescripción de 75 mg/m^2 con o sin una única dosis oral de CsA 15 mg/kg. Los resultados farmacocinéticos mostraron que la administración conjunta de CsA oral dio como resultado un aumento de 7,3 veces de la exposición sistémica del docetaxel. La aparente biodisponibilidad del docetaxel oral aumentó de un 8% sin CsA a un 90% con CsA [75]. Este aumento en la exposición sistémica puede explicarse por la inhibición de CYP3A4, además de por la inhibición de la P-gp en el tracto gastrointestinal por parte de la CsA, pero la magnitude de ambos mecanismos no puede ser determinada de forma exacta. El efecto de la CsA sobre la biodisponibilidad del docetaxel fue menos pronunciado en ratones [49] en comparación con humanos [75], pero las razones para este efecto modesto en ratones no están claras. También se realizó un estudio en fase II del cáncer de mama avanzado con docetaxel más CsA por vía oral semanalmente. Esta pauta se proporcionó semanalmente durante 6 semanas seguida de un descanso de 2 semanas. Se administró una dosis oral semanal de 100 mg de docetaxel, lo que llevó a una AUC equivalente a una dosis i.v. semanal de 40 mg/m^2, que fue tolerada razonablemente bien [76]. Se proporcionó CsA 30 minutos antes de la toma de docetaxel oral en una dosis de 15 mg/kg. La formulación i.v. de docetaxel se utilizó como una solución para beber. En 25 pacientes evaluables para su respuesta, se observó una ORR del 52%.

Los tipos de toxicidad más frecuentemente registrados fueron neutropenia, diarrea, toxicidad en las uñas, y fatiga. Sin embargo, la toxicidad hematológica parece ser menos grave que después de la administración por vía i.v. [77]. La tasa de respuesta en este estudio se encuentra en el rango superior de los resultados descritos en la literatura [76-79].

Las variabilidades inter- e intra- paciente en la AUC del docetaxel después de la administración oral estaban en el mismo rango que se observó después de la administración i.v. de docetaxel (29%-53%) [80, 81].

La administración semanal o b.i.d. de una dosis oral de CsA, en combinación con docetaxel o paclitaxel oral, podría dar como resultado una toxicidad renal o infecciones debido a la inmunosupresión [82]. Por lo tanto, un fármaco alternativo para mejorar la biodisponibilidad clínica del docetaxel o paclitaxel oral sería preferible, bajo el punto de vista de los presentes inventores.

Las pautas orales semanales intensivas con taxanos son factibles y muestran una actividad clínicamente significativa en cáncer de mama, gástrico y NSCLC avanzados. La pauta oral es conveniente y presenta un perfil de toxicidad hematológica favorable, y la toxicidad no hematológica es aceptable.

El arte previo parece estar principalmente focalizado en inhibir la acción de la P-gp para mejorar la biodisponibilidad y propiedades farmacocinéticas de los fármacos anticancerígenos. Esto se ha realizado utilizando diversos fármacos, por ejemplo, la CsA y el GF120918. Parece que la P-gp se percibía como la proteína más importante a bloquear con el fin de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos orales.

Se revela una composición farmacéutica para su administración por vía oral que comprende un taxano y un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La ventaja de utilizar ritonavir en combinación con un taxano es que la biodisponibilidad oral del taxano se ve aumentada, de forma que se absorbe más fármaco desde el intestino hacia el torrente sanguíneo. Esto se debe a la inhibición de CYP3A4 que evita que el fármaco sea metabolizado y a las propiedades inhibidoras de P-gp menos relevantes. El ritonavir reduce además la eliminación del taxano del organismo inhibiendo el metabolismo de CYP3A4 en el hígado. Esto significa que se logra un mayor nivel plásmatico del taxano durante un periodo de tiempo mayor. Por ejemplo, los metabolitos de docetaxel son menos farmacéuticamente activos que el propio docetaxel. Por lo tanto, inhibiendo el metabolismo del docetaxel, la forma más farmacológicamente activa está presente en el torrente sanguíneo en un nivel más elevado y también durante más tiempo. Esto proporciona un mayor efecto terapéutico. Como resultado, puede ser posible reducir la cantidad de taxano por dosis. Además, la inhibición de CYP3A4 reduce la variabilidad inter-paciente en la biodisponibilidad y eliminación debido a los diferentes niveles de la actividad de CYP en diferentes pacientes.

La fijación como diana y la inhibición de CYP3A4 con ritonavir, en lugar de fijar como diana la P-gp, mejora la biodisponibilidad de los taxanos orales deteniendo su metabolismo. Esto, en general, es un enfoque diferente al que se seguía en el arte previo.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender cualquier taxano, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y ritonavir (o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo) junto con cualquier soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. Soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno- polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier soporte, adyuvante o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación oral aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, polvos o gránulos recubiertos. También pueden emplearse suspensiones, soluciones y emulsiones en un vehículo acuoso. Pueden formularse comprimidos para ser de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación repetida o liberación controlada. Pueden además, o de manera alternativa, ser comprimidos efervescentes, de doble capa y/o recubiertos. Las formulaciones de liberación prolongada, liberación repetida y liberación controlada pueden ser para uno o ambos ingredientes activos. Los comprimidos pueden formarse a partir de dispersiones sólidas o soluciones sólidas del taxano y/o de ritonavir. Pueden formularse cápsulas para ser de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación repetida o liberación controlada. Pueden ser cápsulas con relleno sólido o líquido. Las formulaciones de liberación prolongada, liberación repetida o liberación controlada pueden ser para uno o ambos ingredientes activos. Las cápsulas pueden formarse a partir de dispersiones sólidas o soluciones sólidas del taxano y/o de ritonavir, o el taxano y/o el ritonavir pueden disolverse o dispersarse en un líquido. Por ejemplo, un posible disolvente para cápsulas con relleno líquido es la triacetina. Ésta parece ser un disolvente particularmente bueno para el paclitaxel. Las soluciones acuosas pueden estar “listas para su uso”, prepararse a partir de polvo o polvos, prepararse a partir de una dispersión o dispersiones sólidas o mezclando soluciones del taxano y ritonavir. Las soluciones acuosas pueden también comprender otros excipientes farmacéuticos, por ejemplo, polisorbato 80 y etanol. En el caso de comprimidos y cápsulas para uso oral, los soportes que se utilizan comúnmente incluyen sacarosa, ciclodextrinas, polietilenglicoles, polimetacrilatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado, estearato de polioxietilenos, manitol, inulina, azúcares (dextrosa, galactosa, sacarosa, fructosa o lactosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), PVP (polivinilpirrolidona) y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, se añaden también de forma habitual. Para la administración oral en forma de cápsula, diluyentes de utilidad incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Para comprimidos y cápsulas, otros excipientes que pueden añadirse son aglomerantes, sustancias de relleno, sustancia de relleno/aglomerantes, adsorbentes, agentes humectantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, tensioactivos y similares. Los comprimidos y cápsulas pueden recubrirse para modificar la apariencia o propiedades de los comprimidos y cápsulas, por ejemplo para modificar el sabor o para dar un recubrimiento con color al comprimido o cápsula. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las dispersiones sólidas o soluciones sólidas del taxano y de ritonavir pueden formarse utilizando cualquier método adecuado y puede incluir soportes, por ejemplo, polímeros. Tales métodos son bien conocidos para los expertos en el arte [93, 94]. El taxano y el ritonavir en la dispersión sólida puede encontrarse en un estado amorfo, cristalino o parcialmente amorfo/parcialmente cristalino. A menudo, se utilizan disolventes orgánicos en la preparación de dispersiones sólidas. Éstos pueden ser cualquier disolvente sólido adecuado, por ejemplo, TBA (alcohol butílico terciario), etanol, metanol, DMSO (dimetil sulfóxido) e IPA (alcohol isopropílico). Puede utilizarse cualquier método

para eliminar los disolventes orgánicos y/o acuosos de las soluciones de dispersión sólidas, por ejemplo, la liofilización, el secado por pulverización, liofilización por pulverización y secado al vacío.

En composiciones, en particular composiciones sólidas, para la administración oral, el taxano y ritonavir pueden estar presentes en la misma forma de dosificación, o pueden estar presentes en formas de dosificación separadas. Si se están presentes en la misma forma de dosificación, el taxano y ritonavir pueden formularse juntos, o pueden estar presentes en compartimentos separados en una forma de dosificación multi-compartimento, tal como un comprimido multicapa, o una cápsula compartimentada.

Para las composiciones que comprenden formulaciones de liberación modificada, por ejemplo, formulaciones de liberación prolongada, liberación repetida y liberación controlada, el objetivo es mantener niveles adecuados en sangre de uno o ambos ingredientes activos durante un periodo de tiempo prolongado después de la administración.

Una formulación de liberación repetida, por ejemplo un comprimido o cápsula, es una que es capaz de liberar una dosis adecuada de un taxano (por ejemplo docetaxel) y ritonavir inmediatamente (por ejemplo en el tiempo t = 0h) y liberar una dosis de refuerzo de ritonavir más tarde (por ejemplo en el tiempo t = 4h cuando se logra habitualmente el Cmax de ritonavir). Esto puede lograrse, por ejemplo, separando las dosis iniciales de docetaxel y ritonavir de la dosis de refuerzo de ritonavir mediante un recubrimiento entérico o un recubrimiento polimérico que contiene enlaces fraccionables enzimáticamente que permiten que el recubrimiento se degrade y se disuelva en los intestinos. De manera alternativa, esto puede lograrse rellenando una cápsula con gránulos recubiertos y sin recubrir, en donde los gránulos recubiertos contienen únicamente ritonavir y los gránulos no recubiertos contienen docetaxel y ritonavir. Esto podría, por supuesto, lograrse también combinando un comprimido/cápsula de docetaxel de liberación inmediata con un comprimido/cápsula de ritonavir de liberación repetida. Puede utilizarse cualquier recubrimiento entérico adecuado, por ejemplo, acetoftalato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo y derivados acrílicos adecuados, por ejemplo polimetacrilatos.

Se revela que una segunda dosis de refuerzo (por tanto un total de tres dosis) de ritonavir podría administrarse mediante el mismo principio, es decir liberación repetida, algunas horas después de la primera dosis de refuerzo (por ejemplo cuando se alcanza el Cmax de la primera dosis de refuerzo).

Una formulación de liberación controlada es una que es capaz de, por ejemplo, liberar una dosis adecuada de taxano y una dosis inicial de cebado/carga de ritonavir, seguida de la liberación retardada de una dosis de mantenimiento de ritonavir. Por ejemplo, esto podría lograrse mediante una única forma de dosificación oral de docetaxel y ritonavir o combinando un comprimido/cápsula de liberación inmediata de docetaxel con un comprimido/cápsula de liberación controlada de ritonavir.

Las formulaciones de liberación modificada pueden, por ejemplo, utilizar matrices insolubles inertes, matrices hidrófilas, resinas de intercambio iónico, formulaciones controladas osmóticamente y sistemas de depósito. Un sistema modificado habitual podría, por ejemplo, constar de las siguientes sustancias: fármaco o fármacos activos, agente(s) de control de la liberación (por ejemplo, formadores de matriz, formadores de membrana), modificadores de matriz y membrana, solubilizante, modificador del pH, lubricante y fluidificante, recubrimientos complementarios y modificadores de densidad [84]. Excipientes inertes adecuados incluyen fosfato dibásico cálcico, etilcelulosa, Suitable inert excipients include dibasic calcium phosphate, etilcelulosa, copolímero de metacrilato poliamida, polietileno, acetato de polivinilo. Excipientes lipídicos adecuados incluyen cera de carnauba, alcohol acetílico, aceites vegetales hidrogenados, ceras microcristalinas, mono y triglicéridos, monoestearato de PEG y PEG. Excipientes hidrófilos adecuados incluyen alginatos, carbopol, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa [84].

Se revela que la composición que comprende un taxano y ritonavir puede ser formulada de manera que se libera un poco antes o más rápido que el taxano. Esto tendrá el efecto de inhibir las enzimas CYP3A4 en los intestinos antes de que una cantidad sustancial del taxano haya sido liberada de la composición. Por lo tanto, esto reducirá la cantidad de taxano que es degradado por las enzimas CYP3A4 antes de que llegue al torrente sanguíneo y, en virtud del efecto del ritonavir sobre CYP3A4 en el hígado, también tendrá el efecto de reducir el metabolismo y la eliminación del taxano que llega al torrente sanguíneo durante las etapas tempranas de absorción del mismo. Este efecto se demuestra en la Figura 1 que muestra la tendencia de que la administración de ritonavir 60 min antes del docetaxel aumenta la biodisponibilidad y la AUC. Aunque este resultado no es estadísticamente significativo en el Ejemplo 2, puede verse esta tendencia.

Los taxanos son compuestos de diterpeno que tienen su origen en las plantas del género *Taxus* (tejos). Sin embargo, algunos taxanos no se han producido de forma sintética. Los taxanos inhiben el crecimiento celular deteniendo la división celular y se utilizan en el tratamiento contra el cáncer. Detienen la división celular interrumpiendo la formación de microtúbulos. También pueden actuar como inhibidores de la angiogénesis. El término “taxano”, tal como se utiliza en la presente patente, incluye todos los taxanos de diterpeno, ya sean producidos de forma natural o artificial, derivados funcionales y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables que enlazan con la tubulina y/o son sustratos para CYP3A4. Los taxanos preferidos son docetaxel, paclitaxel, BMS-

275183, derivados funcionales de los mismos y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. El BMS-275183 es un C-3'-t-butil-3'-N-t-butiloxicarbonilo análogo de paclitaxel [83]. El taxano de mayor preferencia es docetaxel, un derivado funcional del mismo o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y, en particular, aquellos derivados que son sustratos para CYP3A4.

Los derivados de taxanos que contienen grupos para modificar propiedades físico-químicas también se incluyen dentro de la presente invención. Por tanto, se incluyen los conjugados de polialquilenglicol (tal como polietilenglicol) o de sacáridos de taxanos, con características de solubilidad mejoradas o modificadas.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender cualquier cantidad adecuada de cada uno de taxano y ritonavir. Preferiblemente, la composición comprende entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000mg del taxano. Preferiblemente, la composición comprende además aproximadamente 0,1mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir. Las cantidades de cada uno del taxano y ritonavir dependerá de la frecuencia de administración deseada de la composición. Por ejemplo, la composición puede ser para una administración de tres veces al día, dos veces al día o diariamente, cada dos días, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o cualquier otro intervalo de dosificación adecuado. Pueden también utilizarse combinaciones de estas pautas posológicas, por ejemplo, la composición puede ser para una administración dos veces al día una vez por semana, o cada dos o tres semanas. Por ejemplo, el paclitaxel o docetaxel puede administrarse dos veces al día una vez a la semana. La dosis habitual semanal se divide de manera que un individuo tome, por ejemplo, la mitad de la dosis por la mañana y la otra mitad por la noche una vez a la semana. Esto tiene el efecto de disminuir los niveles pico del fármaco en plasma, lo que puede ayudar a reducir los efectos secundarios. Además aumenta el tiempo total de la exposición sistémica del fármaco.

Si la composición es para su administración diaria, la composición preferiblemente comprende entre aproximadamente 0,1mg y aproximadamente 100mg del taxano, más preferiblemente entre aproximadamente 5mg y aproximadamente 40mg del taxano, más preferiblemente, entre aproximadamente 5mg y aproximadamente 30mg del taxano, más preferiblemente, entre aproximadamente 10mg y aproximadamente 20mg del taxano, y de mayor preferencia, aproximadamente 15mg del taxano. Preferiblemente, la composición también comprende entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 500mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg de ritonavir, y de mayor preferencia, aproximadamente 100mg de ritonavir.

Si la composición es para una administración semanal, la composición preferiblemente comprende entre aproximadamente 30mg y aproximadamente 500mg del taxano, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg del taxano y, de mayor preferencia, aproximadamente 100mg del taxano. Preferiblemente, la composición también comprende entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 500mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg de ritonavir, y de mayor preferencia, aproximadamente 100mg de ritonavir.

Sorprendentemente, se ha observado que utilizar ritonavir en una dosis baja, por ejemplo, de 100mg, aún tiene las propiedades deseadas de aumentar la biodisponibilidad de los taxanos para proporcionar un efecto terapéutico mejorado. Esto significa que una pequeña dosis de ritonavir puede ser utilizada para tener el efecto deseado, a la vez que minimiza el riesgo de efectos secundarios.

La presente invención también proporciona una composición que comprende un taxano y un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, para su uso en terapia.

Además, la presente invención también proporciona una composición que comprende un taxano y un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

La enfermedad neoplásica tratada por la presente invención es preferiblemente un tumor sólido. El tumor sólido se selecciona preferiblemente de cáncer de mama, pulmón, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, esofágico, de hígado, renal, pancreático, de vejiga, de próstata, testicular, de cuello uterino, de endometrio, de ovarios y linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés). El tumor sólido se selecciona preferiblemente de cáncer de mama, gástrico, de ovarios, de próstata, de cuello y cabeza y cáncer de pulmón no microcítico.

También se revela el tratamiento de una enfermedad neoplásica que comprende la administración de la composición y posteriormente, después de un periodo de tiempo predeterminado, la administración de una dosis de refuerzo de ritonavir. La dosis de refuerzo se administra preferiblemente entre aproximadamente 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la composición, más preferiblemente, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas después de la composición, más preferiblemente, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas después de la composición, más preferiblemente, entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 5 horas después de la composición y, de mayor preferencia, aproximadamente 4 horas después de la composición. La dosis

de refuerzo está preferiblemente entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 500mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg de ritonavir, y de mayor preferencia, aproximadamente 100mg de ritonavir.

Sorprendentemente, se ha observado que la administración de una dosis de refuerzo de ritonavir proporciona un nivel terapéutico del taxano en el torrente sanguíneo durante un periodo de tiempo más largo, teniendo por tanto un mayor efecto terapéutico.

También se revela un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica que comprende la administración, a un individuo en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un taxano y un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir.

En cuanto a la composición anterior, el taxano puede ser cualquier taxano adecuado. Preferiblemente, el taxano se selecciona dedocetaxel, paclitaxel, BMS-275183, derivados funcionales de los mismos y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y, más preferiblemente, un derivado funcional del mismo o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando el taxaco y el ritonavir están siendo administrados al individuo, pueden ser administrados de forma sustancialmente simultánea entre sí. De manera alternativa, pueden ser administrados por separado el uno del otro. Cuando se administran por separado, el ritonavir se administra preferiblemente antes del taxano y, más preferiblemente, aproximadamente 60 minutos antes que el taxano.

"De forma sustancialmente simultánea", tal como se utiliza en la presente patente, significa la administración del taxano o ritonavir dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 20 minutos, más preferiblemente, 15 minutos, más preferiblemente 10 minutos, incluso más preferiblemente 5 minutos, de mayor preferencia 2 minutos del ritonavir o taxano. Generalmente, el ritonavir debería ser administrado simultáneamente con o antes del taxano. El ritonavir y el taxano pueden, en algunos modos de realización, ser administrados de forma simultánea, es decir, juntos en una formulación o simultáneamente en dos formulaciones separadas.

Puede administrarse cualquier cantidad adecuada de taxano o ritonavir de acuerdo con el método. La dosis de taxano o ritonavir puede administrarse en una dosis fija (es decir, la misma para todos los pacientes independientemente del peso o área de superficie corporal) o en una dosis basada en el peso o basada en el área de superficie corporal. Preferiblemente, el taxano y/o ritonavir se administra en una dosis fija. Preferiblemente, se administra entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000mg del taxano. Preferiblemente, se administra entre aproximadamente 0,1mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir. Las cantidades administradas de cada uno, taxano y ritonavir, dependerán de la frecuencia de administración deseada del taxano y ritonavir. Por ejemplo, la administración puede ser tres veces al día, dos veces al día o diariamente, cada dos días, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o cualquier otro intervalo de dosificación adecuado. Pueden también utilizarse combinaciones de estas pautas posológicas, por ejemplo, una administración de dos veces al día una vez cada semana o cada dos o tres semanas.

Si el método implica una administración diaria del taxano y ritonavir, se administra preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100mg del taxano, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 5mg y aproximadamente 40mg del taxano, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 5mg y aproximadamente 30mg del taxano, más preferiblemente, se administra 10mg y aproximadamente 20mg del taxano, y de mayor preferencia, aproximadamente 15mg del taxano. Preferiblemente, se administra también entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 500mg de ritonavir, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg de ritonavir y, más preferiblemente, se administra aproximadamente 100mg de ritonavir.

Si el método implica la administración semanal del taxano y ritonavir, se administra preferiblemente entre aproximadamente 30mg y aproximadamente 500mg del taxano, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg del taxano y, de mayor preferencia, se administra aproximadamente 100mg del taxano. Preferiblemente, se administra también entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 500mg de ritonavir, más preferiblemente, se administra entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg de ritonavir y, de mayor preferencia, se administra aproximadamente 100mg de ritonavir.

El método puede ser para el tratamiento de cualquier enfermedad neoplásica. Preferiblemente, la enfermedad neoplásica es un tumor sólido. Preferiblemente, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, pulmón, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, esofágico, de hígado, renal, pancreático, de vejiga, de próstata, testicular, de cuello

uterino, de endometrio, de ovarios y NHL. Más preferiblemente, el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, de ovarios, de próstata, gástrico, de cuello y cabeza y cáncer de pulmón no microcítico.

Preferiblemente, el método se utiliza para tratar un sujeto humano.

Se revela también que el método además comprende la administración de una dosis de refuerzo de un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, un periodo de tiempo predeterminado después de la administración de la primera dosis de ritonavir (es decir, la dosis de ritonavir combinada con la dosis del taxano). La dosis de refuerzo se administra preferiblemente entre aproximadamente 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la composición, más preferiblemente, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas después de la composición, más preferiblemente, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas después de la composición, más preferiblemente, entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 5 horas después de la composición y, más preferiblemente, aproximadamente 4 horas después de la composición. La dosis de refuerzo está preferiblemente entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 1200mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 500mg de ritonavir, más preferiblemente, entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 200mg de ritonavir, y de mayor preferencia, aproximadamente 100mg de ritonavir.

También se revela un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica, donde el tratamiento comprende administrar una composición que comprende un taxano, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que está recibiendo un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, simultáneamente, de forma separada o secuencialmente con el taxano.

También se revela un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica, donde el tratamiento comprende administrar una composición que comprende un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que está recibiendo un taxano, simultáneamente, de forma separada o secuencialmente con el inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir.

También se revela un kit que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un taxano, y una segunda composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, donde la primera y la segunda composición farmacéutica son adecuadas para una administración simultánea, separada o secuencial para el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

El kit puede además comprender una tercera composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, que es adecuada para la administración posterior a la segunda composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir. Podrá apreciarse que la segunda y tercera composición en el kit, donde cada una comprende un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, pueden ser formas de dosificación unitarias de sustancialmente la misma composición.

De manera alternativa, el kit puede comprender una primera composición farmacéutica que comprende un taxano y un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica. En este caso, el kit puede comprender además una segunda composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, que es adecuada para su administración posterior a la primera composición farmacéutica.

También se revela una composición que comprende un taxano, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un sujeto que está recibiendo un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir de forma simultánea, separada o secuencialmente con el taxano.

También se revela una composición que comprende un inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un sujeto que está recibiendo taxano de forma simultánea, separada o secuencialmente con el inhibidor de CYP3A4, tal como ritonavir.

Podrá apreciarse por un experto en el arte que todas o cualquiera de las características descritas anteriormente en relación a las composiciones, métodos o kit que emplean ritonavir, se pueden aplicar de igual manera a las que emplean otros inhibidores de CYP3A4, por ejemplo, zumo de pomelo o hierba de San Juan (o componentes de cualquiera de los dos), compuestos de lopinavir o imidazol, tales como ketoconazol.

Otro problema asociado con el arte previo es que no ha sido posible desarrollar una composición oral que comprende un taxano en la que el taxano tenga una alta biodisponibilidad con baja variabilidad. Se han realizado estudios clínicos con paclitaxel oral [por ejemplo, 3] y docetaxel oral [por ejemplo, 75] en los que las formulaciones i.v. de taxano (que también contienen excipientes tales como Cremofor EL y etanol, o polisorbato 80 y etanol), fueron ingeridas por vía oral. Los pacientes refieren frecuentemente náuseas, vómitos y un sabor desagradable.

Tal como se ha tratado anteriormente, Chen et al. [95] intentaron utilizar una dispersión sólida de docetaxel en combinación con poloxámero 188 o PVP-K30 para mejorar la tasa de solubilidad y disolución de docetaxel. El poloxámero aumentó la solubilidad del docetaxel hasta aproximadamente 3,3µg/ml después de 20 minutos y hasta un máximo de aproximadamente 5,5 µg/ml después de aproximadamente 120 minutos cuando se utilizó una relación de docetaxel con respecto a poloxámero de 5:95 (ver la Figura 7 en el ensayo de Chen). El PVP-K30 aumentó la solubilidad de docetaxel hasta aproximadamente 0,8 µg/ml después de 20 minutos, y hasta un máximo de aproximadamente 4,2 µg/ml después de aproximadamente 300 minutos (ver la Figura 2). Para lograr una buena biodisponibilidad oral, un fármaco debe tener una tasa de solubilidad y de disolución relativamente alta de manera que exista una cantidad suficientemente elevada del fármaco en solución en aproximadamente las primeras 0,5 a 1,5 horas. El documento US 2006/0078619 A1 revela dispersiones sólidas de paclitaxel preparadas mediante procesos de fluidos supercríticos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida para su administración por vía oral que comprende un taxano sustancialmente amorfo, un soporte hidrófilo, y preferiblemente polimérico, y un tensioactivo, de acuerdo con la reivindicación 1.

La ventaja proporcionada por la composición en este aspecto consiste en que la solubilidad del taxano se incrementa en un grado sorprendente. Además, la tasa de disolución del taxano también se incrementa hasta un grado sorprendente. Ambos factores ofrecen como resultado un aumento significativo de la biodisponibilidad del taxano. Se cree que esto se debe, al menos en parte, a que el taxano está en un estado amorfo. Los taxanos cristalinos tienen solubilidades muy bajas. Además, se observó en ensayos clínicos que las composiciones orales de la invención proporcionaron una AUC elevada, y una variabilidad inter-individuo que era significativamente inferior a la variabilidad inter-individuo demostrada por una formulación líquida. Esto proporciona una exposición del taxano mucho más predecible, lo cual es muy deseable desde una perspectiva de seguridad en los regímenes de quimioterapia oral. La variabilidad intra-individuo también pareció ser significativamente inferior. Una ventaja adicional es que la composición oral de la invención parece ser al menos igual o mejora tolerada (es decir, en términos de efectos secundarios) que una solución de taxano oral líquido.

Procesos.

Una ventaja proporcionada por el soporte consiste en ayudar a mantener el taxano en un estado amorfo cuando se pone en medios acuosos. Este hecho colabora en evitar que el taxano cristalice o permite que se incremente la cantidad de tiempo antes de que el taxano comience a cristalizar en solución. Por lo tanto, la tasa de solubilidad y disolución del taxano permanece alta. Además, el soporte proporciona una buena estabilidad física y química a la composición. Ayuda a evitar la degradación del taxano y además ayuda a evitar que el taxano sustancialmente amorfo cambie con el tiempo a una estructura más cristalina en estado sólido. La buena estabilidad física asegura que la solubilidad del taxano permanezca alta.

El tensioactivo también ayuda a mantener el taxano en un estado amorfo cuando se pone en medios acuoso y, sorprendentemente, aumenta de manera sustancial la solubilidad del taxano en comparación con las composiciones que comprenden un taxano amorfo y un soporte.

El término “sustancialmente amorfo” significa que el grado de orden de las moléculas de taxano debería ser bajo o no muy elevado. La mayoría de las moléculas deberían estar orientadas de manera aleatoria. Una estructura completamente amorfa no tiene un grado de orden elevado y no contiene ninguna estructura cristalina; es lo contrario a un sólido cristalino. Sin embargo, puede resultar difícil obtener una estructura completamente amorfa para algunos sólidos. Por lo tanto, muchas estructuras “amorfas” no son completamente amorfas sino que, sin embargo, contienen cierto grado elevado de orden o cristalinidad. Por ejemplo, un sólido puede ser principalmente amorfo pero tener nichos de estructura cristalina o puede contener cristales muy pequeños de manera que se encuentre en el límite de ser realmente amorfo. Por lo tanto, el término “sustancialmente amorfo” abarca sólidos que tienen cierta estructura amorfa pero que también pueden tener algo de estructura cristalina también. La cristalinidad del taxano sustancialmente amorfo debería ser menor del 50%. Preferiblemente, la cristalinidad del taxano sustancialmente amorfo es menor del 40%, incluso más preferiblemente, menor del 30%, más preferiblemente aún, menor del 25%, incluso más preferiblemente, menor del 20%, más preferiblemente aún, menor del 15%, incluso más preferiblemente, menor del 12,5%, más preferiblemente aún, menor del 10%, incluso más preferiblemente, menor del 7,5%, más preferiblemente aún, menor del 5% y de mayor preferencia, menor del 2,5%. Debido a que los taxanos cristalinos tienen una baja solubilidad, cuanto menor sea la cristalinidad del taxano sustancialmente amorfo, mejor será la solubilidad del taxano sustancialmente amorfo.

El taxano sustancialmente amorfo puede prepararse en cualquier manera adecuada y las técnicas resultarían evidentes para los expertos en el arte. Por ejemplo, puede prepararse utilizando un método de evaporación con disolvente o liofilización.

La composición para la administración oral es en forma sólida. El taxano y soporte tienen la forma de una dispersión sólida. El término “dispersión sólida” es bien conocido por los expertos en el arte y significa que el taxano se

dispersa en parte molecularmente en el soporte. Más preferiblemente, el taxano y el soporte tienen la forma de una solución sólida. El término “solución sólida” es bien conocido por los expertos en el arte y significa que sustancialmente el taxano se dispersa completamente molecularmente en el soporte. Se cree que las soluciones sólidas son más amorfas en su naturaleza que las dispersiones sólidas. Los métodos para preparar las dispersiones sólidas y las soluciones sólidas son bien conocidos por los expertos en el arte [93, 94]. Utilizando estos métodos, tanto el taxano como el soporte están en estado amorfo. Cuando el taxano y el soporte tienen la forma de una dispersión o solución sólida, la tasa de solubilidad y disolución del taxano es mayor que una mezcla física del taxano y el soporte amorfo. Se cree que, cuando el taxano está en una dispersión o solución sólida, el taxano está en un estado más amorfo en comparación con el taxano amorfo por sí solo. Se cree que esto da como resultado una solubilidad y disolución mejorada. La cristalinidad de la dispersión o solución sólida debería ser menor del 50%. Preferiblemente, la cristalinidad de la dispersión o solución sólida es menor del 40%, incluso más preferiblemente, menor del 30%, aún más preferiblemente, menor del 25%, incluso más preferiblemente, menor del 20%, aún más preferiblemente, menor del 15%, incluso más preferiblemente, menor del 12,5%, aún más preferiblemente, menor del 10%, incluso más preferiblemente, menor del 7,5%, aún más preferiblemente, menor del 5% y de mayor preferencia, menor del 2,5%.

La composición comprende un taxano, soporte y tensioactivo en forma de una dispersión sólida o, más preferiblemente, una solución sólida. La ventaja de presentarse los tres componentes en una dispersión o solución sólida es que permite el uso de una cantidad inferior de tensioactivo para lograr la misma mejora en la tasa de solubilidad y disolución.

En un modo de realización, la composición puede estar contenida en una cápsula para su administración por vía oral. La cápsula puede rellenarse en una cantidad de diferentes formas. Por ejemplo, el taxano amorfo puede prepararse mediante liofilización, prepararse en polvo, mezclarse con el soporte y tensioactivo, y a continuación dispensarse al interior de la cápsula. En un modo de realización alternativo preferido, el taxano se prepara mediante liofilización de una solución de taxano en una cápsula para su administración oral. La solución de taxano que contiene la cantidad requerida de taxano se dispensa en la cápsula y entonces es liofilizada mientras está contenida en la cápsula. Esto facilita dispensar la cantidad requerida de taxano en el interior de la cápsula, ya que es más fácil dispensar líquidos que sustancias en polvo. También elimina un paso de llenado de la cápsula, haciendo el proceso más eficiente. Pueden añadirse entonces el soporte y el tensioactivo en polvo. Preferiblemente, la cápsula es una cápsula de HPMC.

El taxano, soporte y tensioactivo tienen la forma de una dispersión o solución sólida, donde la solución que contiene el taxano, soporte y tensioactivo se dispensa preferiblemente en la cápsula y a continuación es liofilizada mientras está en la cápsula. De esta forma, la dispersión o solución sólida se prepara mediante liofilización de una solución de taxano, soporte y tensioactivo en una cápsula para su administración oral. Esto nuevamente elimina un paso de llenado de la cápsula y elimina la necesidad de manejar sustancias en polvo, lo que puede resultar problemático.

El taxano de la composición puede ser cualquier taxano adecuado según se define anteriormente. Preferiblemente, el taxano se selecciona de docetaxel, paclitaxel, BMS-275183, derivados funcionales de los mismos y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más preferiblemente, el taxano se selecciona de docetaxel, paclitaxel, derivados funcionales de los mismos y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El soporte hidrófilo, y preferiblemente polimérico, de la composición es un compuesto orgánico, y preferiblemente polimérico, capaz de al menos una disolución parcial en medios acuosos a un pH 7,4 y/o capaz de hinchamiento o gelificación en dichos medios acuosos. El soporte puede ser cualquier soporte hidrófilo, y preferiblemente polimérico, lo que asegura que el taxano permanece en un estado amorfo en la composición y aumenta la tasa de solubilidad y disolución del taxano. Preferiblemente, el soporte se selecciona de: polivinilpirrolidona (PVP); polietilenglicol (PEG); alcohol polivinílico (PVA); crospovidona (PVP-CL); copolímero de polivinilpirrolidona-poliacetato de vinilo (PVP-PVA); derivados de la celulosa tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetoftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; poliacrilatos; polimetacrilatos; azúcares, polioles y sus polímeros tales como manitol, sacarosa, sorbitol, dextrosa y chitosán; y ciclodextrinas. Más preferiblemente, el soporte se selecciona de PVP, PEG y HPMC, y de mayor preferencia, el soporte es PVP.

Si el soporte es PVP, puede ser cualquier PVP [98] adecuado para actuar como soporte y ayudar a mantener el taxano en un estado amorfo. Por ejemplo, el PVP puede seleccionarse de PVP-K12, PVP-K15, PVP-K17, PVP-K25, PVP-K30, PVP-K60, PVP-K90 y PVP-K120. Preferiblemente, el PVP se selecciona de PVP-K30, PVP-K60 y PVP-K90.

La relación de taxano con respecto al soporte está entre 2,5:97,5 peso/peso y 10:90 peso/peso.

El tensioactivo puede ser cualquier tensioactivo farmacéuticamente aceptable y tales tensioactivos son muy conocidos por los expertos en el arte. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona de trietanolamina, aceite de girasol, ácido esteárico, fosfato de sodio monobásico, citrato de sodio dihidratado, alginato de propilenglicol, ácido

oleico, monoetanolamina, aceite mineral y alcoholes de lanolina, metilcelulosa, triglicéridos de cadena media, lecitina, lanolina hidratada, lanolina, hidroxipropilcelulosa, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de etilenglicol, dietanolamina, alcoholes de lanolina, colesterol, alcohol cetílico, alcohol de cetostearilo, aceite de ricino, dodecilsulfato sódico (SDS), ésteres de sorbitán (ésteres del ácido graso de sorbitán), estearatos de polioxietileno, ésteres del ácido graso de sorbitán polioxietilenado, derivados del aceite de ricino polioxietilenado, alquil éteres de polioxietileno, poloxámero, monooleato de glicerilo, docusato sódico, cetrimida, benzoato de bencilo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, hipromelosa, cera emulsionante no iónica, cera emulsionante aniónica y citrato de trietilo. Más preferiblemente, el tensioactivo se selecciona de dodecilsulfato sódico (SDS), ésteres de sorbitán (ésteres del ácido graso de sorbitán), estearatos de polioxietileno, ésteres del ácido graso de sorbitán polioxietilenado, derivados del aceite de ricino polioxietilenado, alquil ésteres de polioxietileno, poloxámero, monooleato de glicerilo, docusato sódico, cetrimida, benzoato de bencilo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, hipromelosa, cera emulsionante no iónica, cera emulsionante aniónica y citrato de trietilo. De mayor preferencia, el tensioactivo es SDS.

Cualquier cantidad adecuada de tensioactivo puede ser utilizada en la composición para mejorar la tasa de solubilidad y disolución del taxano. Preferiblemente, la relación en peso del tensioactivo con respecto al taxano y soporte combinados, está entre aproximadamente 1:99 peso/peso y aproximadamente 50:50 peso/peso, más preferiblemente, entre aproximadamente 1:99 peso/peso y aproximadamente 44:56 peso/peso, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 1:99 peso/peso y aproximadamente 33:67 peso/peso, aún más preferiblemente, entre aproximadamente 2:98 peso/peso y aproximadamente 33:67 peso/peso, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 2:98 peso/peso y aproximadamente 17:83 peso/peso, aún más preferiblemente, entre aproximadamente 5:95 peso/peso y aproximadamente 17:83 peso/peso y de mayor preferencia, aproximadamente 9:91 peso/peso.

De manera alternativa, la relación en peso de tensioactivo con respecto al taxano está preferiblemente entre aproximadamente 1:100 peso/peso y aproximadamente 60:1 peso/peso, más preferiblemente, entre aproximadamente 1:50 peso/peso y aproximadamente 40:1 peso/peso, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 1:20 peso/peso y aproximadamente 20:1 peso/peso, aún más preferiblemente, entre aproximadamente 1:10 peso/peso y aproximadamente 10:1 peso/peso, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 1:5 peso/peso y aproximadamente 5:1 peso/peso, aún más preferiblemente, entre aproximadamente 1:3 peso/peso y aproximadamente 3:1 peso/peso, incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 1:2 peso/peso y aproximadamente 2:1 peso/peso y de mayor preferencia, aproximadamente 1:1 peso/peso.

La dosis unitaria del taxano contenido en la composición dependerá de la frecuencia deseada de administración de la composición. Las dosis y frecuencia de administración adecuadas se han tratado anteriormente en relación a la composición de taxano y ritonavir.

En un modo de realización, la composición comprende un recubrimiento entérico. Anteriormente se describen recubrimientos entéricos adecuados. Un recubrimiento entérico adecuado evita la liberación del taxano en el estómago y por tanto evita la degradación del taxano mediada por ácido. Además, permite la administración dirigida del taxano a los intestinos donde el taxano es absorbido, asegurando así que el tiempo limitado durante el cual el taxano está presente en solución (antes de que tenga lugar la cristalización) sólo transcurra en sitios donde es posible la absorción.

En un modo de realización, la composición puede además comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente activos. Preferiblemente, uno o más de los ingredientes farmacéuticamente activos es un inhibidor de CYP3A4. Inhibidores adecuados de CYP3A4 se tratan anteriormente en el texto. Preferiblemente, el inhibidor de CYP3A4 es ritonavir.

La composición farmacéutica puede comprender adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que son muy conocidos para los expertos en el arte. Adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, proteínas séricas, tales como la seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación oral aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, polvos o gránulos recubiertos. Pueden formularse comprimidos para ser de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación repetida o liberación controlada. Pueden además, o de manera alternativa, ser comprimidos efervescentes, de doble capa y/o recubiertos. Pueden formularse cápsulas para ser de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación repetida o liberación controlada. Se añaden también habitualmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, diluyentes de utilidad incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Para

comprimidos y cápsulas, otros excipientes farmacéuticos que pueden añadirse son aglomerantes, sustancias de relleno, sustancia de relleno/aglomerantes, adsorbentes, agentes humectantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, y similares. Los comprimidos y cápsulas pueden recubrirse para modificar la apariencia o propiedades de los comprimidos y cápsulas, por ejemplo para modificar el sabor o para dar un recubrimiento con color al comprimido o cápsula.

Otros aditivos farmacéuticamente aceptables que pueden añadirse a la composición son muy conocidos por los expertos en el arte, algunos de los cuales se han tratado anteriormente con respecto a la composición de acuerdo al primer aspecto de la invención.

La presente invención además proporciona la anterior composición para su uso en terapia.

Además, la presente invención proporciona la anterior composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica. Enfermedades neoplásicas adecuadas se tratan anteriormente.

Se podrá apreciar por un experto en el arte que la composición de la invención que comprende un taxano sustancialmente amorfo y un soporte puede ser utilizada en los métodos descritos anteriormente en relación al uso de un taxano y un inhibidor de CYP3A4 o ritonavir cuando proceda.

La presente invención será descrita a continuación a modo de ejemplo únicamente en referencia a las figuras anexas en las que:

La Figura 1 es un gráfico que muestra la concentración plasmática de docetaxel en función del tiempo, comparando la administración oral con ritonavir (RTV) (simultáneo, y con ritonavir administrado 60 min antes del docetaxel), con la administración i.v. (sin ritonavir); dosis de docetaxel oral: 100 mg. La formulación i.v. de docetaxel comercialmente disponible (Taxotere®; 2 ml = 80 mg de docetaxel; excipiente polisorbato 80) se diluyó con etanol al 95% : agua (13:87) para proporcionar 10 mg/ml de solución de docetaxel que bebieron los pacientes (10 ml de la solución de 10 mg/ml) con 100 ml de agua corriente. Dosis de Ritonavir: 1 cápsula con 100 mg de ritonavir (Norvir®).

La Figura 2 es un gráfico que muestra la concentración plasmática de ritonavir en función del tiempo, comparando la administración oral de ritonavir (dosis de 100 mg; Norvir®, cápsula) al mismo tiempo que el docetaxel oral o 60 min antes del docetaxel oral. T=0 es cuando se administra el docetaxel. Por lo tanto, la primera parte de la curva correspondiente al ritonavir administrado antes del docetaxel no es visible. Dosis de docetaxel oral: 100 mg. La formulación i.v. de docetaxel comercialmente disponible (Taxotere®; 2 ml = 80 mg de docetaxel; excipiente polisorbato 80) se diluyó con etanol al 95% : agua (13:87) para proporcionar 10 mg/ml de solución de docetaxel que bebieron los pacientes (10 ml de la solución de 10 mg/ml) con 100 ml de agua corriente. Dosis de ritonavir: 1 cápsula con 100 mg de ritonavir (Norvir®).

La Figura 3 es un modelo farmacocinético de docetaxel oral en combinación con ritonavir (RTV). Los diferentes compartimentos en el modelo farmacocinético son como sigue a continuación:

C1 – tracto gastrointestinal (compartimento de entrada de docetaxel oral)

C2 – compartimento central (docetaxel)

C3 – primer compartimento periférico (docetaxel)

C4 – segundo compartimento periférico (docetaxel)

C5 – tracto gastrointestinal (compartimento de entrada de ritonavir)

C6 - compartimento central (ritonavir)

C7 – enzima CYP3A4 activa

C8 - enzima CYP3A4 inactiva;

La Figura 4 es un gráfico que muestra, para una cantidad de sujetos, donde cada línea representa un sujeto, la cantidad relativa de enzima CYP3A4 activa en función del tiempo para el docetaxel oral en combinación con ritonavir;

La Figura 5 muestra los resultados de una prueba de disolución de dispersiones sólidas de paclitaxel PVP-K17 versus mezclas físicas de paclitaxel (condiciones: 900 mL de Wfl, 37 °C, 75 rpm);

La Figura 6 muestra los reultados de una prueba de disolución de cápsulas de dispersión sólida de paclitaxel (PCT 20 % en PVP- K17) con y sin dodecilsulfato sódico (condiciones: 900 mL de Wfl, 37 °C, 75 rpm);

La Figura 7 muestra los resultados de una prueba de disolución de dispersiones sólidas de paclitaxel con dodecilsulfato sódico incorporado en la dispersión sólida o añadido a la cápsula (condiciones: 500 mL de Wfl, 37 °C, 75 rpm (100 rpm para SDS añadido a las cápsulas));

La Figura 8 muestra los resultados de una prueba de disolución de dispersiones sólidas de paclitaxel con diversos soportes (condiciones: 500 mL de Wfl, 37 °C, 100 rpm);

La Figura 9 muestra los resultados de una prueba de solubilidad de dispersiones sólidas de paclitaxel/PVP-K17 con diversas relaciones fármaco-soporte (condiciones: 25 mL de Wfl, 37 °C, 7200 rpm);

La Figura 10 muestra los resultados de una prueba de disolución de dispersiones sólidas de paclitaxel en diversos medios (condiciones: 500 mL de FaSSIF (gris claro), 37 °C, 75 rpm; o 500 mL de SGF_{sp} y 629 mL de SIF_{sp}, 37°C 75 rpm (gris oscuro));

La Figura 11 muestra la solubilidad del docetaxel de cinco formulaciones diferentes (ver tabla 15). A: docetaxel anhidro; B: docetaxel amorfo; C: mezcla física de docetaxel anhidro, PVP-K30 y SDS; D: mezcla física de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS; E: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS (condiciones de disolución: ± 6 mg de docetaxel, 25 mL de Wfl, 37 °C, 720 rpm);

La Figura 12 muestra la solubilidad del docetaxel de dispersiones sólidas con diferentes soportes (ver tabla 15). E: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS; F: dispersión sólida de docetaxel amorfo, HPβ-CD y SDS. (Condiciones de disolución: ± 6 mg de Docetaxel, 25 mL de Wfl, 37 °C, 720 rpm);

La Figura 13 muestra la solubilidad de docetaxel de dispersiones sólidas con PVP de diversas longitudes de cadena (ver tabla 15). E: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS; G: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K12 y SDS; H: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K17 y SDS; I: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K25 y SDS; J: dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K90 y SDS. (Condiciones de disolución: ± 6 mg de Docetaxel, 25 mL de Wfl, 37 °C, 720 rpm);

La Figura 14 muestra la solubilidad de docetaxel de dispersiones sólidas con diversas cargas de fármacos (ver tabla 15). E: 1/11 de docetaxel; K: 5/7 de docetaxel; L: 1/3 de docetaxel; M: 1/6 de docetaxel; N: 1/21 de docetaxel. (Condiciones de disolución: ± 6 mg Docetaxel, 25 mL de Wfl, 37 °C, 720 rpm);

La Figura 15 muestra los resultados de disolución en términos de la cantidad relativa de docetaxel disuelto de una dispersión sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS, en comparación con los datos de la literatura de una dispersión sólida de docetaxel y PVP-K30 [Chen et al., 95];

La Figura 16 muestra los resultados de disolución en términos de la cantidad absoluta de docetaxel disuelto de una dispersión sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS, en comparación con los datos de la literatura de una dispersión sólida de docetaxel y PVP-K30 [Chen et al., 95];

La Figura 17 muestra los resultados de una prueba de disolución de cápsulas de docetaxel n=4 (15 mg de docetaxel (DXT) por cápsula con PVP-K30 + SDS) en comparación con datos de la literatura (Chen et al. [95]. (1/11 DXT, 9/11 PVP-k30, 1/11 SDS);

La Figura 18 muestra los resultados de disolución en términos de la cantidad absoluta de docetaxel disuelto de una dispersión sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS. La prueba de disolución se llevó a cabo en fluido intestinal simulado sin pancreatina (SIFsp)(1/11 DXT, 9/11 PVP-k30, 4/11 SDS).

La Figura 19 muestra los resultados de disolución en términos de la cantidad relativa de docetaxel disuelto de una dispersión sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS. La prueba de disolución se realizó en Fluido intestinal simulado sin pancreatina (SIFsp) (1/11 DXT, 9/11 PVP-k30, 1/11 SDS);

La Figura 20 muestra las curvas farmacocinéticas de un paciente que recibió docetaxel y ritonavir de forma simultánea en un primer ciclo. En el segundo ciclo, el paciente recibió docetaxel y ritonavir de forma simultánea en el t = 0 y a continuación una dosis de refuerzo adicional de ritonavir en el t = 4h;

La Figura 21 muestra las curvas farmacocinéticas de cuatro pacientes que recibieron una formulación líquida de docetaxel y/o una dispersión sólida que comprende docetaxel (denominada MODRA);

La Figura 22 muestra las curvas farmacocinéticas de pacientes que recibían la formulación oral líquida de docetaxel en comparación con los pacientes que recibían la formulación oral sólida de docetaxel (MODRA); y

La Figura 23 muestra las curvas farmacocinéticas después de la administración i.v. y oral de 20mg de docetaxel i.v. y oral (po) de 30 mg de MODRA de manera concomitante con 100 mg de ritonavir. Tanto la administración i.v. como oral de docetaxel se combinó con la administración de 20mg de ritonavir. N.B. La biodisponibilidad calculada se corrige para la dosis administrada.

Ejemplo de referencia 1

Se combinó una dosis de ritonavir de 100 mg con una dosis de docetaxel de 100mg y se administró por vía oral simultáneamente a 22 pacientes. Se realizó una comparación con docetaxel administrado por vía i.v. (100 mg) (Taxotere®) administrado como una infusión i.v. de 1 hora (procedimiento estándar) (sin ritonavir).

Ritonavir oral: 1 cápsula con 100 mg de ritonavir (Norvir®). Dosis oral de docetaxel: 100 mg. La formulación comercialmente disponible de docetaxel i.v. (Taxotere®; 2 ml = 80 mg de docetaxel; excipiente polisorbato 80) se diluyó con etanol al 95% : agua (13:87) para proporcionar una solución de 10 mg/ml de docetaxel que los pacientes bebieron (10 ml de la solución de 10 mg/ml) con 100 ml de agua corriente.

Los datos farmacocinéticos que fueron obtenidos son los siguientes:

AUC de docetaxel oral sin ritonavir 0,29 ± 0,26 (mg.h/L)

AUC de docetaxel oral con ritonavir 2,4 ± 1,5 (mg.h/L)

AUC de docetaxel intravenoso sin ritonavir 1,9 ± 0,4 (mg.h/L)

Los resultados muestran un efecto doble de ritonavir tanto sobre la absorción del docetaxel como a la eliminación. La AUC de docetaxel aumenta 8,2 veces cuando se administra por vía oral en combinación con ritonavir. Sorprendentemente, la exposición es incluso mayor que la lograda después de la administración intravenosa, lo que refleja el efecto adicional del ritonavir sobre la inhibición de la eliminación del docetaxel.

Conclusiones

Se ha demostrado claramente en pacientes el concepto de que el ritonavir puede aumentar la exposición sistémica del docetaxel oral a niveles que son comparables con o incluso más elevados que los niveles tras la administración intravenosa de docetaxel en el mismo nivel de dosificación. La combinación parece ser segura con características farmacocinéticas muy favorables.

Ejemplo de referencia 2

Tratamiento de neoplasias sólidas con la combinación oral de docetaxel y ritonavir.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento, X e Y. El grupo X recibió, en la primera semana, 100mg de ritonavir seguido 60 minutos más tarde por 100mg de docetaxel oral y, en la segunda semana, estos pacientes recibieron 100mg de ritonavir y 100mg de docetaxel oral de forma simultánea. Los pacientes en el grupo Y recibieron, en la primera semana, 100mg de ritonavir y 100mg de docetaxel oral simultáneamente, y, en la segunda semana, 100mg de ritonavir seguido 60 minutos después por 100mg de docetaxel oral. Ambos grupos X e Y recibieron 100mg de docetaxel i.v. (Taxotere ®; procedimiento estándar; como una infusión de 1 hora) sin ritonavir 15 días después del comienzo de la administración oral.

Dosis de docetaxel oral: 100 mg. La formulación de docetaxel i.v. comercialmente disponible (Taxotere®; 2 ml = 80 mg de docetaxel; excipiente polisorbato 80) se diluyó con etanol al 95%: agua (13:87) para proporcionaruna solución de 10 mg/ml de docetaxel que los pacientes bebieron (10 ml de la solución de 10 mg/ml) con 100 ml de agua corriente. Dosis de ritonavir: 1 cápsula con 100 mg de ritonavir (Norvir®).

Los resultados farmacocinéticos se proporcionan a continuación:

Tabla 1A- DOCETAXEL

Paciente	AUC (mg x h/L)			F(%)[1]	
	Simultáneo	Intervalo de 60 min	IV día 15	Simultáneo	Intervalo de 60 min
101 (X)	5,6	4,1	1,7	329	241
102 (Y)		2,6	1,8	89	144
103 (Y)	2,2	4,6	1,8	122	256
105 (X)	2,8	3,3	2,1	133	157
106 (Y)	2,4	3,9	1,4	171	279
107 (Y)	2,4	2,1	2,6	92	81
108 (X)	1,1	1,4	1,4	79	100
110 (X)	0,7	0,6	2,2	32	27
Media ± SD	2,4± 1,5	2,8 ± 1,4	1,9 ± 0,4	131 ± 90	161 ± 91

[1]F (aparente) determinado por (AUCpo/AUC iv) x (dosis iv/dosis po) x 100%

Tabla 1B – DOCETAXEL

Paciente	Cmax (mg/L)			Tmax (h)		
	Simultáneo	Intervalo de 60 min	IV día 15	Simultáneo	Intervalo de 60 min	IV día 15
101 (X)	0,71	0.58	1.47	3.3	3.0	1.0
102 (Y)	0,21	0,42	1,52	4,0	2,0	1,0
103 (Y)	0,20	0,72	1,3	4,0	3,0	0,8
105 (X)	0,36	0,34	1,6	4,0	4,0	1,0
106 (Y)	0,42	0,91	1,1	2,0	2,0	0,8
107 (Y)	0,26	0,50	1,5	3,0	1,5	1,0
108 (X)	0,26	0,19	1,0	2,1	3,0	0,8
110 (X)	0,10	0,11	1,6	1,0	1,5	0,8
Media ± SD	0,32 ± 0,2	0,47 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,9 ± 1,1	2,5 ± 0,9	0,9 ± 0,1

Conclusiones

No existe diferencia significativa entre la administración simultánea de docetaxel y ritonavir en comparación con el ritonavir administrado 60 minutos antes del docetaxel. La AUC para la administración oral es mayor que la AUC para la administración intravenosa (ver la Figura 1). Esto se explica por los efectos de ritonavir sobre la inhibición de la eliminación del docetaxel.

Observaciones

Este estudio clínico fue realizado con dosis relativamente bajas de docetaxel, pero produciendo valores de AUC elevados (2,4 ± 1,5 mg.h/L; 100 mg de docetaxel) y que son incluso mayores que los valores de la AUC después de

la administración intravenosa de la misma dosis. Con esto, hay que señalar que el volumen de distribución después de la vía oral es mayor (poco después de la administración) que después de la vía intravenosa porque el vehículo farmacéutico, presente después de la administración intravenosa pero sin alcanzar la circulación sistémica después de la administración oral, limita la distribución a los tejidos del docetaxel. Los inventores han construido un modelo farmacocinético para entender estos efectos (ver más adelante). El modelo también demuestra que el efecto del ritonavir sobre la eliminación del docetaxel se ha ido cuando el ritonavir no está ya presente en el torrente sanguíneo. El ritonavir inhibe la eliminación del docetaxel hasta un 35% del nivel del mismo en ausencia de ritonavir. En comparación a las dosis utilizadas en el estudio preclínico del arte previo en ratones, este estudio clínico utilizó 100 mg de ritonavir y 100 mg de docetaxel, mientras que el estudio preclínico en ratones utilizó 12,5 mg/kg de ritonavir y 10-30 mg/kg de docetaxel. Las dosis de docetaxel de10-30 mg/kg son extremadamente tóxicas (con riesgo para la vida) en humanos. Las dosis de ritonavir de 12,5 mg/kg son sustancialmente más elevadas que las que se utilizarían normalmente en humanos para inhibir la CYP3A4.

En el estudio preclínico del arte previo, se administró ritonavir 30 minutos antes del docetaxel. En el estudio clínico los fármacos se administraron también simultáneamente sin diferencia significativa para la mejora en la farmacocinética del docetaxel, entre la administración simultánea y la administración 60 minutos antes del ritonavir. Esto indica que ambos fármacos pueden ser administrados en una única forma farmacéutica (por ejemplo, un comprimido, cápsula o solución bebible que contenga tanto el docetaxel como el ritonavir).

Los valores de la AUC de docetaxel (2,4 ± 1,5 mg.h/L), obtenidos (con una dosis de 100 mg de docetaxel) cuando se administró conjuntamente con 100 mg de ritonavir, pueden ser considerados terapéuticamente activos en una pauta semanal, por ejemplo, en el cáncer de mama metastásico. Esto se puede comparar bien con un ensayo anterior en fase II donde se administró 100 mg de docetaxel por vía oral con CsA en una dosis de 15 mg/kg, en una pauta semanal y conduciendo a una tasa de respuesta global del 50% de pacientes con cáncer de mama metástasico, con AUCs de docetaxel de aproximadamente 2,3 mg.h/L.

Los datos farmacocinéticos de ritonavir se proporcionan más adelante por una cuestión de exhaustividad (ver la Figura 2)

Tabla 2 – RITONAVIR

Paciente	AUC (mg.h/L)		Cmax (mg/L)		Tmax (h)	
	Simultáneo	Intervalo de 60min	Simultáneo	Intervalo de 60min	Simultáneo	Intervalo de 60min
101 (X)	23,2	11,8	3,1	1,3	3,3	0,3
102 (Y)	7,3	8,9	0,8	1,1	4,0	0,5
103 (Y)	13,5	14,1	0,7	1,1	6,0	3,0
105 (X)	8,8	9,4	0,6	0,7	6,0	6,0
106 (Y)	13,3	13,4	1,5	1,3	3,0	1,0
107 (Y)	5,2	5,7	0,3	0,8	3,0	0,5
108 (X)	2,6	4,2	0,2	0,5	2,1	2,0
110 (X)	1,9	0,5	0,2	0,03	3,1	1,5
Media ± SD	9,5 ± 7,0	8,5 ± 4,7	0,9 ± 0,97	0,9 ± 0,44	3,8 ± 1,4	1,9 ± 1,9

Perfil farmacocinético

El análisis farmacocinético (PK) de los datos generados a partir del ensayo anterior fue realizado utilizando el programa NONMEM (modelo no lineal de efectos mixtos), (GloboMax LLC, Hanover, MD, USA) para producir un perfil farmacocinético. Éste modela la absorción, eliminación y distribución de un fármaco utilizando diferentes

compartimentos. Las diferencias farmacológicas entre la administración oral e intravenosa se presentan más adelante.

La exposición del docetaxel oral se examinó siguiendo dosis únicas de docetaxel solo y en combinación con ritonavir. El ritonavir se administró simultáneamente o una hora antes del docetaxel oral.

Después de la administración del fármaco, se tomaron muestras de sangre para análisis farmacocinéticos. Se tomó una muestra en blanco antes de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron, se separó el plasma y se almacenó inmediatamente a -20 °C hasta la realización de los análisis. Los análisis se realizaron con métodos de HPLC validados en un laboratorio autorizado como BPL (buenas prácticas de Laboratorio). Esto concierne a todos los estudios farmacocinéticos presentados en la presente patente por los inventores.

Modelo PK

El modelo PK se basó en el modelo PK del docetaxel i.v. Este modelo utiliza tres compartimentos y se encuentra muy bien descrito en Bruno *et al*. [85]. Los datos generados a partir del docetaxel administrado por vía oral fueron implementados dentro de este modelo, añadiendo una modelización de un compartimento de depósito adicional para el tracto gastrointestinal. El modelo farmacocinético para el ritonavir se describió mejor utilizando un modelo de 2 compartimentos, descrito por Kappelhoff *et. al.* [87]. La Figura 3 muestra el modelo farmacocinético final esquemáticamente. La influencia del ritonavir en la farmacocinética del docetaxel se modeló mediante dos mecanismos diferentes: a) mejora en la absorción del docetaxel en presencia de ritonavir (línea que conecta los compartimentos del ritonavir (RTV) con la absorción del docetaxel desde el C1 al C2); b) el ritonavir inhibe la CYP3A4 activa (línea que conecta el C6 con C7) y la CYP3A4 activa es responsable de la eliminación del docetaxel (línea que conecta el C7 con la vía de eliminación de docetaxel).

Absorción

La absorción del docetaxel mejoró notablemente cuando se administró conjuntamente con el ritonavir. La biodisponibilidad calculada para el docetaxel oral solo es de un 14% (en base a los datos de 3 pacientes que recibieron 100 mg del docetaxel oral). La biodisponibilidad del docetaxel oral en combinación con el rionavir fue 4 veces mayor en un 56 %. Este efecto puede atribuirse a la inhibición de las enzimas CYP3A4 presentes en el tracto GI por parte del ritonavir..

Eliminación

El docetaxel es metabolizado principalmente por la CYP3A4. El ritonavir inhibe la CYP3A4. Esto da como resultado una eliminación reducida cuando el ritonavir se administra conjuntamente con el docetaxel. La eliminación del docetaxel se correlaciona con la cantidad de CYP3A4 y por tanto varía con el tiempo.

La Figura 4 muestra la concentración enzimática relativa en el tiempo estimada. La eliminación de docetaxel se correlaciona 1:1 con la concentración enzimática. Por lo tanto, un gráfico de la eliminación de docetaxel versus el tiempo sería similar a la Figura 4.

Volumen de distribución

El volumen del compartimento central (C2 en la Figura 3) difiere notablemente entre la administración i.v. (+/-6L) y oral (+/-60L). Esto se debe probablemente al polisorbato 80, uno de los principales excipientes de la formulación de docetaxel. Polisorbato 80 forma micelas que son capaces de atrapar el docetaxel [86]. El polisorbato 80 se introduce en la circulación en el caso de la administración i.v. pero no es absorbido en el caso de la administración oral. Por lo tanto, el polisorbato no afecta el comportamiento farmacocinético del docetaxel después de la administración oral, debido al hecho de que no se absorbe.

Conclusiones

La biodisponibilidad del docetaxel oral aumentó aproximadamente 4 veces cuando se administró conjuntamente con el ritonavir. La exposición sistémica, en términos de la AUC, aumentó 8,2 veces, debido al efecto combinado del ritonavir sobre la CYP3A4 en el tracto GI y el hígado (es decir, absorción y eliminación, respectivamente).

La eliminación del docetaxel se reduce cuando se combina con el ritonavir.

El volumen de distribución (el volumen del compartimento central) es pequeño en presencia del polisorbato 80 y grande sin polisorbato 80.

En los estudios del docetaxel oral mencionados anteriormente, la formulación de docetaxel i.v. comercialmente disponible (Taxotere®; 2 ml = 80 mg de docetaxel; excipiente polisorbato 80) se diluyó con etanol al 95% : agua (13:87) para proporcionar una solución de 10 mg/ml de docetaxel. Esta solución, preparada por el farmacéutico, fue ingerida por los pacientes (10 ml de la solución de10 mg/ml para una dosis de 100 mg) como una solución bebible combinada con 100 ml de agua corriente. Para propósitos de investigación esto resulta viable, sin embargo, no es para uso rutinario y en casa. La preparación de la solución bebible por el farmacéutico lleva mucho tiempo. La solución tiene una estabilidad limitada. Los pacientes se quejan a menudo de un sabor malo y desagradable de la solución bebible (probablemente debido a los excipientes polisorbato y etanol). Evidentemente, una forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, tomada en forma de cápsula o comprimido) se prefiere y es mucho menos dañino para el paciente.

En resumen, la presente invención mejora la biodisponibilidad y exposición sistémica de los taxanos, mejora la eficacia clínica de los taxanos, especialmente los taxanos orales, y probablemente también reduce los posibles efectos secundarios asociados con el tratamiento. Esto resulta económica y clínicamente beneficioso.

Ejemplo de referencia 3 – Formulaciones orales de paclitaxel

3.1: Dispersión sólida versus mezcla física

En este experimento se comparó la tasa de solubilidad y disolución de una composición que comprende una dispersión sólida de paclitaxel y PVP-K17 mezclado con SDS, con una mezcla física de paclitaxel anhidro, PVP-K17 y SDS.

Cápsulas de 5 mg de dispersiones sólidas de paclitaxel en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida de paclitaxel al 20% en PVP-K17, disolviendo 100 mg de paclitaxel en 10 mL de t-butanol y 400 mg de PVP-K17 en 6,67 mL de agua. La solución de paclitaxel/t-butanol se añadió a la solución de PVP-K17/agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó posteriormente el t-butanol y el agua mediante liofilización (ver la tabla 3 para las condiciones). Se mezcló 25 mg de una dispersión sólida de paclitaxel al 20%/PVP-K17 (=5 mg de paclitaxel) con 125 mg de lactosa, 30 mg de dodecilsulfato sódico, y 30 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada (ver tabla 4).

Tabla 3: condiciones de liofilización: Lyovac GT4 (AMSCO/Finn-Aqua)

Paso	Tiempo (hh:mm)	Temperatura en almacenamiento (ºC)	Presión ambiente (%)	Presión máxima (%)
1	00:00	Ambiente	100	100
2	01:00	-35	100	100
3	03:00	-35	100	100
4	03:01	-35	40	50
5	48:00	-35	40	50
6	63:00	25	40	50
7	66:00	25	40	50

Tabla 4: formulación de cápsulas de 5 mg de dispersiones sólidas de paclitaxel/PVP-K17

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	5 mg
PVP-K17 (dentro de la dispersión sólida)	20 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg
Dodecilsulfato sódico	30 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg

Cápsulas de 5 mg de paclitaxel en una mezcla física con PVP-K17

Se preparó una mezcla física mezclando 5 mg de paclitaxel anhidro con 20 mg de PVP, 125 mg de lactosa, 30 mg de dodecilsulfato sódico, y 30 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada.

Tabla 5: formulación de cápsulas de 5 mg de mezcla física de paclitaxel/PVP-K17

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel	5 mg
PVP-K17	20 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg
Dodecilsulfato sódico	30 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg

Prueba de disolución

Ambas formulaciones de cápsulas fueron sometidas a prueba en 900 mL de agua para inyección mantenida a 37 °C en un aparato de disolución USP 2 (paletas) con una velocidad de rotación de 75 rpm. En el primer experimento, se utilizó una cápsula de cada formulación. En el segundo experimento, se utilizaron dos cápsulas de cada formulación. Se recogieron muestras en diferentes puntos de tiempo y se analizaron mediante HPLC-UV (ver tabla 4).

Tabla 6: condiciones cromatográficas

Columna	octilo 150 x 4,6 mm 5µm de Apex
Eluyentes	Metanol/Acetonitrilo/0,02 M acetato de amonio 1/4/5 v/v/v
Flujo	1,0 mL/min
Volumen de inyección	50 µL
Tiempo de ejecución	15 minutos
Longitud de onda de detección	227 nm

Resultados y conclusiones

Los resultados se muestran en la Figura 5. La cantidad de paclitaxel disuelta se expresa en relación a la concentración nominal (5 y 10 mg). Puede verse claramente que la disolución de paclitaxel se ve ampliamente mejorada por la incorporación en una dispersión sólida con PVP. La cantidad máxima de paclitaxel disuelto permanece por debajo del 20% en relación a la concentración nominal cuando se utiliza una mezcla física. Cuando se utiliza una dispersión sólida, la solubilidad es de aproximadamente el 65% (5mg de paclitaxel) o sobre el 70% (10mg paclitaxel). Para el experimento de 10 mg de paclitaxel, esto corresponde a una solubilidad absoluta de aproximadamente 8mg/ml y esto se logra después de aproximadamente 15 minutos. Por lo tanto, la dispersión sólida aumenta significativamente la solubilidad y además proporciona una tasa de disolución rápida, siendo ambas cosas importantes para la biodisponibilidad.

En una solución o dispersión sólida, el estado amorfo del soporte permite una buena mezcla del soporte y el taxano. El soporte evita la cristalización durante el almacenaje además de durante la disolución en medios acuosos.

3.2: Adición de docecisulfato sódico a la formulación de la cápsula

En este experimento, se determinó el efecto sobre la solubilidad de la presencia o ausencia del tensioactivo SDS en la cápsula.

Dispersión sólida de paclitaxel al 20% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 100 mg de Paclitaxel en 10 mL de t-butanol y 400 mg de PVP-K17 en 6,67 mL de agua. La solución de paclitaxel/t-butanol se añadió a la solución de PVP-K17/agua bajo constante

agitación. La mezcla final fue transferida a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó posteriormente t-butanol y agua mediante liofilización (ver tabla 3).

Cápsulas de 5 mg sin dodecilsulfato sódico

Se mezcló 25 mg de una dispersión sólida de paclitaxel al 20%/PVP-K17 (=5 mg de paclitaxel) con 125 mg de lactosa y se encapsuló (ver tabla 7).

Tabla 7: formulación de cápsulas de 5 mg de una dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17 sin dodecilsulfato sódico

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	5 mg
PVP-K17 (dentro de la dispersión sólida)	20 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg

Cápsulas de 5 mg de paclitaxel con dodecilsulfato sódico

Se mezcló 25 mg de una dispersión sólida de paclitaxel al 20%/PVP-K17 (=5 mg de paclitaxel) con 125 mg de Lactosa, 30 mg de dodecilsulfato sódico, y 30 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada (ver tabla 8).

Tabla 8: formulación de cápsulas de 5 mg de una dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17 con dodecilsulfato sódico

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	5 mg
PVP-K17 (dentro de la dispersión sólida)	20 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg
Dodecilsulfato sódico	30 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg

Prueba de disolución

Ambas formulaciones de cápsulas se sometieron a prueba en 900 mL de agua para inyección mantenida a 37 °C en un aparato de disolución USP 2 (paletas) con una velocidad de rotación de 75 rpm. Se recogieron muestras en diversos puntos de tiempo y se analizaron mediante HPLC-UV (ver tabla 6).

Resultados y conclusiones

Los resultados se muestran en la Figura 6. La cantidad de paclitaxel disuelto se expresa en relación a la concentración nominal (en este caso 5 mg). La porosidad de la dispersión sólida del taxano y el soporte liofilizados fue lo suficientemente alta para asegurar la rápida disolución en una forma en polvo (resultados no mostrados). Sin embargo, cuando el polvo se comprime en cápsulas, la humectabilidad disminuye drásticamente. Por lo tanto, se necesita un tensioactivo para humedecer la dispersión sólida cuando se comprime en cápsulas o comprimidos.

Se puede ver claramente por la Figura 6 que la disolución de paclitaxel se ve enormemente mejorada por la adición del tensioactivo dodecilsulfato sódico. Experimentos previos habían mostrado que la adición de croscarmelosa sódica, más lactosa o el uso de cápsulas más grandes no dieron como resultado tasas de disolución aumentadas de la formulación de cápsulas. Nuevamente, esto muestra que con un tensioactivo como el SDS se logra la máxima disolución en aproximadamente 10-15 minutos.

3.3: Adición de dodecilsulfato sódico a la formulación de dispersión sólida

En este experimento, se determina el efecto sobre la solubilidad de añadir SDS a la dispersión sólida.

Dispersión de paclitaxel al 40% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 600 mg de Paclitaxel en 60 mLde t-butanol y 900 mg de PVP-K17 en 40 mL de agua. La solución de paclitaxel/t-butanol se añadió a la solución de PVP-K17/ agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel en PVP-K17 y dodecilsulfato sódico al 10%

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de Paclitaxel en 25 mL de t-Butanol, y 375 mg de PVP-K17 y 62,5 mg de dodecilsulfato sódico (SDS) en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVPK17/dodecilsulfato sódico bajo constante agitación. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel/PVPK17

Se mezcló 62,5 mg de una dispersión sólida de paclitaxel al 40%/PVP-K17 (=25 mg de paclitaxel) con 160 mg de lactosa, 30 mg de dodecilsulfato sódico y 10 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada (ver tabla 9).

Tabla 9: formulación de cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	25 mg
PVP-K17 (dentro de la dispersión sólida)	37,5 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg
Dodecilsulfato sódico	30 mg
Croscarmelosa sódica	10 mg

Cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17/dodecilsulfato sódico

Se mezcló 68,75 mg de una dispersión sólida de paclitaxel al 40%/PVP-K17/dodecilsulfato sódico al 10% (=25 mg de paclitaxel) con 160 mg de lactosa y 10 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada (ver tabla 10).

Tabla 10: formulación de cápsulas de dispersión sólida de pacliltaxel/PVP-K17

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	25 mg
PVP-K17 (dentro de la dispersión sólida)	37,5 mg
Dodecilsulfato sódico (dentro de la dispersión sólida)	6,25 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg
Croscarmelosa sódica	10 mg

Prueba de disolución

Ambas formulaciones de cápsulas se sometieron a prueba en 500 mL de agua para inyección mantenida a 37 °C en un aparato de disolución USP 2 (paletas). La velocidad de rotación se estableció en 75 rpm para la cápsula con la dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17/dodecilsulfato sódico, y en 100 rpm para la cápsula con dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17. Se recogieron muestras en diversos puntos de tiempo y se analizaron mediante HPLC-UV (ver tabla 6).

Resultados y conclusiones

Los resultados se muestran en la Figura 7. La cantidad de paclitaxel disuelto se expresa en relación a la concentración nominal (en este caso 25 mg). Puede verse claramente que la disolución de paclitaxel de las cápsulas con dodecilsulfato sódico incorporado en la dispersión sólida es comparable con la disolución de paclitaxel de las cápsulas con dodecilsulfato sódico añadido a la cápsula. Además, se utilizó 6,25 mg de dodecilsulfato sódico para su incorporación en la dispersión sólida, mientras que se utilizó 30 mg de dodecilsulafto sódico como adición a la formulación de la cápsula. Esto demuestra que se requiere menos tensioactivo cuando se incorpora en la dispersión sólida en lugar de en la cápsula, para lograr resultados similares. Otro resultado sorprendente de este experimento es que ambas composiciones proporcionan una solubilidad total de paclitaxel de aproximadamente 26mg/ml y este nivel se alcanza en 20-30 minutos. Este resultado proporciona una solubilidad más elevada y una tasa de disolución más rápida que la que se ha logrado anteriormente.

3.4: Influencia del soporte

Las dispersiones sólida utilizadas en los experimentos del ejemplo 3.4 fueron producidas después de que los experimentos iniciales no mostraran diferencias claras entre las cargas de fármaco. Se seleccionó un 40% de carga de fármaco porque estas formulaciones actuaban igualmente a la formulación del 20% de carga de fármaco en los experimentos mencionados anteriormente, y ofrecían la posibilidad de administrar más taxano en un comprimido o cápsula.

Dispersión sólida de paclitaxel al 40% en PVP-K12

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol y 375 mg de PVP-K12 en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K12 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 40% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 600 mg de paclitaxel en 60 mL de t-butanol y 900 mg de PVP-K17 en 40 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K17 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 40% en PVP-K30

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol y 375 mg de PVP-K30 en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K30 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 40% en HP-ciclodextrina

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol y 375 mg de HP-ciclodextrina en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de HP-ciclodextrina agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel

Se mezcló 62,5 mg de una dispersión sólida de paclitaxel/soporte (=25 mg de paclitaxel) con 160 mg de lactosa, 30 mg de dodecilsulfato sódico y 10 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada (ver tabla 11).

Tabla 11: formulación de cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel/soporte

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	25 mg
Soporte (dentro de la dispersión sólida)	37,5 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg

Tabla 11 (continuación)

Componente	Cantidad (mg)
Dodecilsulfato sódico	30 mg
Croscarmelosa sódica	10 mg

Todas las formulaciones de cápsulas se sometieron a prueba en 500 mL de agua para inyección mantenida a 37 °C en un aparato de disolución USP 2 (paletas) con una velocidad de rotación de 100 rpm. Se recogieron muestras en diversos puntos de tiempo y se analizaron mediante HPLC-UV (ver tabla 6).

Resultados y conclusiones

Se muestran los resultados medios de 2 a 3 experimentos en la Figura 8. La cantidad de paclitaxel disuelto se expresa en relación a la concentración nominal (en este caso 25 mg). Puede verse claramente que la disolución de paclitaxel de la dispersión sólida de PVP-K30 es tan rápida como la disolución de paclitaxel de la dispersión sólida de PVP-K17. Sin embargo, la cantidad de paclitaxel disuelto permanece más elevada a lo largo del experimento de 4 horas en el caso de la dispersión sólida de PVP-K30.

La longitud de la cadena del soporte polimérico determina el tiempo de cristalización en ambientes acuosos.

3.5: Relación de fármaco/soporte

Las dispersiones sólidas utilizadas en los experimentos del ejemplo 3.5 fueron producidas después de que los experimentos iniciales no mostraran diferencias claras entre los soportes. Estos experimentos iniciales fueron realizados antes de los experimentos más detallados del Ejemplo 3.4. Como resultado, se eligió la PVP-K17 de forma arbitraria como soporte para experimentos adicionales.

Dispersión sólida de paclitaxel al 10% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 100 mg de paclitaxel en 10 mL de t-butanol y 900 mg de PVP-K17 en 40 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K17 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 25% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol y 750 mg de PVP-K17 en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K17 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 40% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 600 mg de paclitaxel en 60 mL de t-butanol y 900 mg de PVP-K17 en 6,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K17 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 75% en PVP-K17

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol y 83 mg de PVP-K17 en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K17 agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Dispersión sólida de paclitaxel al 100%

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a 16,67 mL de agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con

un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Prueba de disolución

Se colocó una cantidad de dispersión sólida en polvo, igual a aproximadamente 4 mg de paclitaxel en un vaso de precipitados. Se añadió al vaso de precipitados una barra de agitación magnética y 25 mL de agua. La solución se agitó a 7200 rpm. Se recogieron muestras en diversos puntos de tiempo y se analizaron mediante HPLC-UV (ver tabla 6).

Resultados y conclusiones

Se muestran los resultados medios de 2 a 3 experimentos en la Figura 9. La cantidad de paclitaxel (PCT) disuelto se expresa en relación a la concentración nominal (en este caso aproximadamente 4 mg). La influencia de la relación fármaco/soporte resulta aparente inmediatamente a partir de la Figura 9. El valor de la concentración pico de paclitaxel está inversamente relacionado con la relación fármaco/soporte. La concentración pico más elevada se alcanza con la relación fármaco/soporte más baja (10%), mientras que la concentración pico más baja se alcanza con la relación más elevada de fármaco/soporte (100%). Además, los valores de la AUC de la dispersión sólida de una relación fármaco/soporte del 10% son los más elevados, seguidos por los valores de AUC de dispersiones sólidas de una relación fármaco/soporte del 25, 40, 75 y 100%.

La cantidad de soporte en relación a la cantidad de fármaco determina el tiempo de cristalización en ambientes acuosos.

3.6: Influencia del recubrimiento entérico

Dispersión sólida de paclitaxel al 40% en PVP-K17 y dodecilsulfato sódico al 10%

Se preparó una dispersión sólida disolviendo 250 mg de paclitaxel en 25 mL de t-butanol, y 375 mg de PVP-K17 y 62,5 mg de dodecilsulfato sódico (SDS) en 16,67 mL de agua. Se añadió la solución de paclitaxel/t-butanol a la solución de PVP-K17/dodecilsulfato sódico/agua bajo agitación constante. La mezcla final se transfirió a viales de 8 mL con un nivel máximo de llenado de 2 mL. Se eliminó el t-butanol y el agua posteriormente mediante liofilización (ver tabla 3).

Cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17/dodecilsulfato sódico

Se mezcló 68,75 mg de una dispersión sólida de paclitaxel al 20%/PVP-K17/dodecilsulfato sódico (=25 mg de paclitaxel) con 160 mg de lactosa y 10 mg de croscarmelosa sódica. La mezcla en polvo resultante fue encapsulada (ver tabla 12).

Tabla 12: formulación de cápsulas de 25 mg de dispersión sólida de paclitaxel/PVP-K17/SDS

Componente	Cantidad (mg)
Paclitaxel (dentro de la dispersión sólida)	25 mg
PVP-K17 (dentro de la dispersión sólida)	37,5 mg
Dodecilsulfato sódico (dentro de la dispersión sólida)	6,25 mg
Monohidrato de lactosa	125 mg
Croscarmelosa sódica	10 mg

Prueba de disolución

Las cápsulas se sometieron dos veces a dos pruebas de disolución diferentes. La primera prueba fue una prueba de disolución secuencial, que consistía en una prueba de disolución de dos horas en 500 mL de fluido gástrico simulado sin pepsina (SGF_{sp}; ver tabla 13) seguido de una prueba de disolución de dos horas en 629 mL de fluido intestinal simulado sin pepsina (SIF_{sp}; ver tabla 13). La segunda prueba se realizó en 500 mL de medio fluido intestinal simulado en estado de ayunas (FaSSIF; ver tabla 14) durante cuatro horas.

Ambas pruebas de disolución se realizaron en un aparato de disolución USP 2 (paletas) con 500 mL del medio mantenido a 37 °C y una velocidad de rotación de la paleta de 75 rpm. El medio SGFsp se cambió por medio SIFsp

mediante la adición de 129 mL del medio de cambio. Se recogieron muestras en diversos puntos de tiempo y se analizaron mediante HPLC-UV (ver tabla 6).

Tabla 13: SGF_{sp}, SIF_{sp} y medio de cambio [96]

Medio	Volumen	Componentes
SGF_{sp} (USP 26)	500 mL	1,0 g de NaCL, 3,5 mL de HCl, q.s. 500 mL de agua para inyección
Medio de cambio	129 mL	4,08 g de KH_2PO4, 30 mL de solución de NaOH 80 g/L (2,0 M), 129 m de agua para inyección
SIF_{sp} + NaCL (USP 24)	629 mL	500 mL de SGF_{sp} y 129 mL de medio de cambio

Tabla 14: Medio fluido intestinal simulado en estado de ayunas (FaSSIF) [97]

Componente	Cantidad
KH_2PO4	3,9 g
NaOH	q.s. pH 6,5
Taurocolato de Na	3 mM
Lecitina	0,75 mM
KCl	7,7
Agua destilada	q.s. 1 L

Resultados y conclusiones

Los resultados se muestran en la Figura 6. La cantidad de paclitaxel disuelto se expresa en relación a la concentración nominal (en este caso 25 mg). La disolución de paclitaxel en fluido intestinal simulado en estado de ayuno es aproximadamente un 20% más elevada que en el fluido gástrico simulado (SGFsp). Después de dos horas en SGFsp la cantidad de paclitaxel en solución únicamente se ve incrementada ligeramente cuando el medio se cambia a fluido intestinal simulado (SIFsp).

Un recubrimiento entérico evitará la liberación del taxano en el estómago, evitando de este modo la degradación de los componentes activos. Además, permitirá la administración dirigida a los intestinos donde el taxano es absorbido, asegurando así que el tiempo limitado durante el cual el taxano está presente en solución (antes de que tenga lugar la cristalización), sólo transcurra en sitios donde es posible la absorción.

Ejemplo 4 – Formulaciones orales de docetaxel

Materiales y métodos

Las formulaciones utilizadas en los siguientes experimentos se prepararon de acuerdo al esquema de procedimientos a continuación y las composiciones representadas en la tabla 15.

Docetaxel anhidro puro

Se utilizó docetaxel anhidro según se obtiene de ScinoPharm, Taiwan.

Docetaxel amorfo puro

El docetaxel se hizo amorfo disolviendo 300 mg de docetaxel anhidro en 30 mL de t-butanol. Se añadió la solución de docetaxel/t-butanol a 20 mL de agua para inyección (Wfl, por sus siglas en inglés) bajo agitación constante. La mezcla final fue transferida a una caja de liofilización de acero inoxidable (medida Gastronorma 1/9), el t-butanol y el agua fueron eliminados posteriormente mediante liofilización (ver tabla 16).

Mezclas físicas

Se prepararon mezclas físicas mezclando 150 mg de docetaxel y cantidades correspondientes de soporte y tensioactivo (ver tabla 15) con mortero y mano de mortero.

Dispersiones sólidas

Se obtuvieron dispersiones sólidas disolviendo 300 mg de docetaxel anhidro en 30 mL de t-butanol, y cantidades correspondientes de soporte y tensioactivo (ver tabla 15) en 20 mL de agua para inyección. Se añadió la solución de docetaxel/t-butanol a la solución de soporte/tensioactivo/WfI bajo agitación constante. La mezcla final fue transferida a una caja de liofilización de acero inoxidable (medida Gastronorma 1/9), el t-butanol y el agua fueron eliminados posteriormente mediante liofilización (ver tabla 16).

Tabla 15: composición de las formulaciones sometidas a ensayo

Formulación	Tipo	Fármaco	Parte	Cantidad (mg)	Soporte	Parte	Cantidad (mg)	Tensioactivo	Cantidad (mg)	Parte
A (referencia)	Fármaco puro	Docetaxel anhidro	1	150	-	-		-		-
B (referencia)	Fármaco puro	Docetaxel amorfo	1	450	-	-		-		-
C (referencia)	Mezcla física	Docetaxel anhidro	1/11	150	PVP-K30	9/11	1350	SDS	150	1/11
D (referencia)	Mezcla física	Docetaxel amorfo	1/11	150	PVP-K30	9/11	2700	SDS	150	1/11
E	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/11	300	PVP-K30	9/11	2700	SDS	300	1/11
F	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/11	300	HPβ-CD[1]	9/11	2700	SDS	300	1/11
G	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/11	300	PVP-K12	9/11	2700	SDS	300	1/11
H	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/11	300	PVP-K17	9/11	2700	SDS	300	1/11
I	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/11	300	PVP-K25	9/11	2700	SDS	300	1/11
J	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/11	300	PVP-K90	9/11	2700	SDS	300	1/11
K (referencia)	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	5/7	300	PVP-K30	5/21	100	SDS	20	1/21
L (referencia)	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/3	300	PVP-K30	1/2	450	SDS	150	1/6
M (referencia)	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/6	300	PVP-K30	2/3	1200	SDS	300	1/6
N	Dispersión sólida	Docetaxel amorfo	1/21	300	PVP-K30	19/21	5700	SDS	300	1/21

[1]HPβ-CD es hidroxipropil-β-ciclodextrina

(1) (Referencia)

Tabla 16: condiciones de liofilización

Paso	Tiempo (hh:mm)	Temperatura de almacenamiento (ºC)	Presión ambiente (mbar)	Presión máxima (mbar)
1	00:00	Ambiente	1000	1000
2	01:00	-35	1000	1000
3	03:00	-35	1000	1000
4	03:01	-35	0,2	0,6
5	48:00	-35	0,2	0,6
6	63:00	25	0,2	0,6
7	66:00	25	0,2	0,6

Prueba de disolución

Una cantidad de polvos, igual a o de aproximadamente 6 mg de docetaxel, se colocó en un vaso de precipitados de 50 mL. Se añadió al vaso de precipitados una barra de agitación magnética y 25 mL de agua. La solución se agitó a 720 rpm, y se mantuvo a aproximadamente 37 ºC. Se recogieron muestras en diversos puntos de tiempo, y se filtraron utilizando un filtro de 0,45 µm antes de que fueran diluidas con una mezcla de 1:4 v/v de metanol y acetonitrilo. Las muestras filtradas y diluidas se analizaron posteriormente mediante HPLC-UV (ver tabla 17).

Tabla 17: condiciones cromatográficas

Columna	Octilo 150 x 4,6 mm 5 µm de Apex
Eluyentes	Metanol/acetonitrilo/0,02 M acetato de amonio 1/4/5 v/v/v
Flujo	1,0 mL/min
Volumen de inyección	10 µL
Tiempo de ejecución	20 minutos
Longitud de onda de detección	227 nm

4.1: Tipo de formulación

En el primer experimento, se examinó la influencia del tipo de formulación en la solubilidad del docetaxel. Se compararon los datos de la prueba de disolución realizada en las formulaciones de la A a la E. Los resultados se muestran en la Figura 11. La formulación E se sometió a prueba por cuadruplicado, las formulaciones de la A a la D se sometieron a prueba por duplicado.

Resultados

La formulación A (docetaxel anhidro puro) alcanza una concentración máxima de aproximadamente 12 µg/mL (un 4,7% de docetaxel total presente) después de 5 minutos de agitación y alcanza una concentración de equilibrio de aproximadamente 6 µg/mL (2%) después de 15 minutos de agitación.

La formulación B de referencia (docetaxel amorfo puro) alcanza un máximo de 32 µg/mL (13%) después de 0,5 minutos, de 10 a 60 minutos la solubilidad es comparable a la formulación A de referencia.

La formulación C de referencia (mezcla física de docetaxel anhidro, PVP-K30 y SDS) alcanza una concentración de aproximadamente 85 µg/mL (37%) después de 5 minutos. Entre 15 y 25 minutos, la concentración de docetaxel desciende bruscamente de 85 µg/mL (37%) a 30 µg/mL (12%), después de lo cual desciende más aún hasta 20 µg/mL (9%) a los 60 minutos.

La formulación D de referencia (mezcla física de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS) alcanza una concentración máxima de docetaxel de 172 µg/mL (70%) después de 7,5 minutos. Entre 7,5 y 20 minutos, la cantidad de docetaxel

en solución cae hasta 24 µg/mL (10%). A los 60 minutos, se alcanza la concentración de equilibrio de 19 µg/mL (7%).

La formulación E (dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS) tiene su concentración más elevada de 213 µg/mL (90%) que se alcanza después de 5 minutos. Entre 10 y 25 minutos, la cantidad de docetaxel en solución desciende rápidamente, lo que da como resultado una concentración de equilibrio de 20 µg/mL (8%) después de 45 minutos.

Conclusiones

Todas las formulaciones inicialmente muestran una solubilidad más alta, que se reduce a una solubilidad de equilibrio después de 45 a 60 minutos de agitación. La disminución en la solubilidad está causada por la cristalización del docetaxel como resultado de la solución supersaturada. El grado de supersaturación depende del estado físico del fármaco, es decir, de si es amorfo o cristalino. Cuando la PVP-K30 es el soporte, el estado supersaturado se mantiene durante más tiempo de manera que la solubilidad del docetaxel no se reduce. Es más, los resultados muestran que utilizar docetaxel amorfo aumenta la solubilidad del docetaxel en comparación con el docetaxel anhidro. Además, el docetaxel amorfo muestra una tasa de disolución relativamente alta, alcanzando su pico en aproximadamente 5 a 7,5 minutes.

Este experimento muestra que la cantidad de docetaxel en solución se ve aumentada de manera significativa mediante la mezcla física de docetaxel anhidro con PVP-K30 y SDS, y más aún mediante la mezcla física de docetaxel amorfo con PVPK30 y SDS. El mayor incremento en la solubilidad se logra, sin embargo, mediante la incorporación de docetaxel en una dispersión sólida de PVP-K30 y SDS.

4.2: Tipo de soporte

En el segundo experimento, se examinó la influencia del tipo de soporte en la solubilidad del docetaxel. Se compararon los datos de la prueba de disolución realizada en las formulaciones E y F. Los resultados se muestran en la Figura 12. La formulación E se sometió a prueba por duplicado, la formulación F se sometió a prueba por duplicado.

Resultados

La formulación E (dispersión sólida de docetaxel amorfo, PVP-K30 y SDS) tiene una concentración máxima más elevada de 213 µg/mL (90% del docetaxel total presente) que se alcanza después de 5 minutos. Entre 10 y 25 minutos, la cantidad de docetaxel en solución desciende rápidamente, lo que da como resultado una concentración de equilibrio de 20 µg/mL (8%) después de 45 minutos.

La formulación F (dispersión sólida de docetaxel amorfo, HPβ-CD y SDS) alcanza una concentración máxima de docetaxel de aproximadamente 200 µg/mL (81%) después de 2 minutos. Entre 5 y 10 minutos, la cantidad de docetaxel en solución cae a un valor de 16 µg/mL (6%) y después de 45 minutos, se alcanza una concentración de equilibrio de 11 µg/mL (4%).

Conclusiones

Este experimento muestra que tanto PVP-K30 como HPβ-CD aumentan la solubilidad del docetaxel. Cuando se utiliza PVP-K30 como soporte en comparación con HPβ-CD, la concentración de docetaxel máxima es ligeramente mayor y el estado de supersaturación se mantiene durante más tiempo de manera que la solubilidad de docetaxel no se reduce tan rápidamente con el tiempo. Además, la concentración de equilibrio que se logra después de la precipitación de docetaxel es más elevada con PVP-K30 en comparación con HPβ-CD.

4.3: longitud de cadena

En el tercer experimento, se examinó la influencia de la longitud de la cadena de la PVP en la solubilidad de docetaxel. Se compararon los datos de la prueba de disolución realizada en las formulaciones E y G hasta J. Los resultados se muestran en la Figura 13. La formulación E se sometió a prueba por cuadruplicado, las formulaciones G a J se sometieron a prueba por duplicado.

Resultados

La formulación G (PVP-K12) alcanza una concentración máxima de docetaxel de 206 µg/mL (77% del docetaxel total presente) después de 5 minutos. Entre 5 y 30 minutos, la cantidad de docetaxel en solución se reduce a 20 µg/mL (7%) y a los 45 minutos, la concentración de docetaxel es de 17 µg/mL (6%).

La formulación H (PVP-K17) alcanza una concentración máxima de docetaxel de 200 µg/mL (83%) después de 5 minutos y mantiene esta concentración hasta 10 minutos de agitación, después de lo cual la cantidad de docetaxel en solución cae rápidamente a 44 µg/mL (18%) a los 15 minutos y 22 µg/mL (9%) a los 30 minutos. La concentración de equilibrio entre los 45 y 60 minutos es de aproximadamente 21 µg/mL (8%).

La formulación I (PVP-K25) alcanza una concentración de docetaxel máxima de 214 µg/mL (88%) después de 5 minutos de agitación. La cantidad de docetaxel en solución se reduce entre 10 y 30 minutos hasta 22 µg/mL (9%) y a los 60 minutos, la concentración de docetaxel es de 19 µg/mL (8%).

La formulación E (PVP-K30) tienen una concentración máxima de docetaxel de 213 µg/mL (90%) que se alcanza después de 5 minutos. Entre 10 y 25 minutes, la cantidad de docetaxel en solución desciende rápidamente, lo que da como resultado una concentración de equilibrio de 20 µg/mL (8%) después de 45 minutos.

La formulación J (PVP-K90) alcanza una concentración máxima de docetaxel de 214 µg/mL (88%) después de 10 minutos de agitación. A los 15 minutos, la cantidad de docetaxel en solución es aún de 151 µg/mL (61%). Después de 60 minutos, la concentración de docetaxel ha descendido hasta 19 µg/mL (7%).

Conclusiones

Este experimento muestra que la longitud de cadena de PVP influye tanto en el grado de supersaturación como en el periodo en el que la supersaturación se mantiene. El uso de longitudes de cadena de PVP mayores da como resultado concentraciones máximas de docetaxel y un periodo más largo de supersaturación, por tanto, una mayor solubilidad durante un periodo de tiempo mayor.

4.4: carga de fármaco

En el cuarto experimento se examinó la influencia de la carga de fármaco en la solubilidad de docetaxel. Se compararon los datos de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones E y K a N. Los resultados se muestran en la Figura 14. La formulación E se sometió a prueba por cuadruplicado, las formulaciones K a N se sometieron a prueba por duplicado.

La formulación N (1/21 de docetaxel en peso de la composición total; 5:95 peso/peso de docetaxel con respecto a PVP) alcanza una concentración máxima de docetaxel de 197 µg/mL (79% del docetaxel total presente) después de 10 minutos. Después de 15 minutos, la cantidad de docetaxel en solución es aún de 120 µg/mL (48%) y entre 15 y 30 minutos, la concentración de docetaxel se reduce a 24 µg/mL (12%). A los 60 minutes la concentración de docetaxel es de 20 µg/mL (8%).

La formulación E (1/11 de docetaxel en peso de la composición total; 10:90 peso/peso de docetaxel con respecto a PVP) tiene una concentración máxima de 213 µg/mL (90%) que se alcanza después de 5 minutos. Entre 10 y 30 minutos, la cantidad de docetaxel en solución desciende rápidamente y alcanza una concentración de equilibrio de 20 µg/mL (8%) después de 45 minutos.

La formulación M de referencia (1/6 de docetaxel en peso de la composición total; 20:80 peso/peso de docetaxel con respecto a PVP) tiene una concentración de docetaxel de 196 µg/mL (80%) después de 10 minutos de agitación. La cantidad de docetaxel en solución se reduce entre 10 y 30 minutos hasta 25 µg/mL (10%) y a los 60 minutos, la concentración de docetaxel es de 18 µg/mL (7%).

La formulación L de referencia (1/3 de docetaxel en peso de la composición total; 40:60 peso/peso de docetaxel con respecto a PVP) alcanza una concentración de docetaxel de 176 µg/mL (71%). Entre 10 y 15 minutos, la cantidad de docetaxel en solución cae rápidamente hasta 46 µg/mL (18%) y después de 60 minutos, la cantidad de docetaxel en solución es de 18 µg/mL (7%).

La formulación K de referencia (5/7 de docetaxel en peso de la composición total; 75:25 peso/peso de docetaxel con respecto a PVP) alcanza un valor máximo de docetaxel de 172 µg/mL (71%) después de 5 minutos de agitación. Entre 5 y 10 minutos, la concentración de docetaxel desciende bruscamente hasta 42 µg/mL (17%) y después de 60 minutos, se alcanza una concentración de docetaxel de 18 µg/mL (7%).

Conclusiones

Este experimento muestra que la cantidad de PVP-K30 en relación a la cantidad de docetaxel utilizada en las dispersiones sólidas influye tanto en el grado de supersaturación como en el periodo en el que la supersaturación se mantiene. El uso de cargas de fármaco más elevadas da como resultado concentraciones máximas de docetaxel inferiores y un periodo más corto de supersaturación, por tanto, una solubilidad inferior en el tiempo.

4.5: Comparación de la solubilidad con una composición del arte previo

En este experimento, se comparó una composición que contenía una dispersión sólida de 15 mg de docetaxel, 135 mg de PVP-K30 y 15 mg de SDS con los datos de la literatura de una composición que comprendía una dispersión sólida de 5 mg de docetaxel y PVP-K30 según se revela en Chen *et al.* [95]. Los resultados de solubilidad fueron obtenidos utilizando la prueba de disolución descrita en Chen *et al.* [95] y se muestran en las Figuras 15 y 16. Se realizó también una prueba de disolución en fluido intestinal simulado y se comparó con los datos de la literatura de Chen. Los resultados se muestran en la Figura 17.

Resultados

A partir de la Figura 15, puede verse que la composición de Chen *et al.* puede disolver un máximo de aproximadamente un 80% de 5 mg de docetaxel en la composición en 900 ml de agua. Llevó sobre 5 horas alcanzar este máximo. La composición de docetaxel, PVPK30 y SDS disolvió un 100% de los 15 mg de docetaxel en aproximadamente 60 minutos.

En la Figura 16, se proporciona la concentración absoluta de docetaxel. La composición de Chen dio una concentración máxima de docetaxel de aproximadamente 4,2 µg/ml después de 5 horas. La composición de docetaxel, PVP-K30 y SDS proporcionó una concentración máxima de docetaxel de aproximadamente 16,7 µg/ml después de aproximadamente 60 minutos.

En la figura 17, las cápsulas de docetaxel alcanzan una solubilidad de 28 µg/ml (>90 % de solubilidad). La dispersión sólida descrita por Chen *et al.* (docetaxel + PVP K30) alcanza una solubilidad de 4,2 µg/ml (inferior al 80 % de 5 mg de dispersión sólida de docetaxel sometida a prueba para una disolución en 900 ml). La formulación de la cápsula alcanza por tanto una solubilidad 6,6 veces mejor con una tasa de disolución más elevada (máximo alcanzado después de 30 minutes versus 90-120 minutos por Chen).

Conclusiones

A partir de estos resultados, puede observarse que la composición de docetaxel, PVP-K30 y SDS proporcionó una tasa de disolución más rápida y una solubilidad más elevada en comparación con la composición de Chen. Para la biodisponibilidad, es importante observar con qué rapidez se disuelve un fármaco y qué solubilidad se alcanza en 0,5 a 1,5 h.

A partir de los resultados de Chen, un experto en el arte no consideraría que aumentar la cantidad de docetaxel en la composición incrementaría la solubilidad absoluta del docetaxel. Debido a que la composición de Chen disuelve únicamente el 80% de 5 mg de docetaxel (es decir, 4 mg) en 900ml de agua, no sería de esperar que aumentar la cantidad de docetaxel a 15mg generara que se disolviera más de los 4mg de docetaxel. Por tanto, sería de esperar que una composición de 15mg de docetaxel según Chen disolviera un máximo de aproximadamente el 27% de docetaxel en comparación con el 100% para la composición de docetaxel, PVP-K30 y SDS. Por lo tanto, la composición de docetaxel, PVP-K30 y SDS proporciona sorprendentemente buenos resultados en comparación con Chen.

4.6: Prueba de disolución en Fluido intestinal simulado sin Pancreatina (SIFsp)

En este experimento, se sometió a prueba la disolución de cápsulas que contenían una dispersión sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS, en fluido intestinal simulada sin pancreatina (SIFsp). Las cápsulas contenían 15 mg de docetaxel de acuerdo con la formulación E (ver tabla 15). El SIFsp se prepare de acuerdo con la USP 28. Las cápsulas que contenían 15mg de docetaxel se disolvieron en 500 mL de SIFsp según USP a 37 °C con agitación a 75 rpm. Los resultados se muestran en las Figuras 18 y 19.

Las Figuras 18 y 19 muestran que casi el 100% del docetaxel se disolvió. Esto equivale a una concentración absoluta de docetaxel de aproximadamente 29 µg/ml y se logra en aproximadamente 30 minutos. Por tanto, la composición proporciona una solubilidad relativamente alta en un periodo de tiempo relativamente corto.

4.7: Estabilidad

Se observó que la dispersion sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS de acuerdo con la formulación E (ver tabla 15) y que se utilizó en cápsulas para ensayos clínicos (ver el siguiente Ejemplo) es estable tanto química (sin degradación) como físicamente (sin cambios en las características de solubilidad) durante al menos 80 días cuando se almacena entre 4-8 °C.

Ejemplo 5: datos del ensayo clínico con las formulaciones

Materiales y métodos

Participaron 10 pacientes en un ensayo clínico en fase I en curso.

A estos pacientes se les asignaron los siguientes números:

301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309 y 310.

Se administró a estos pacientes medicación que consistía en una formulación líquida de docetaxel o una composición sólida que comprendía una dispersión sólida de docetaxel, PVP-K30 y SDS (denominada de aquí en adelante MODRA).

Formulación líquida

Dosis de docetaxel: 30 mg para todos los pacientes (con la excepción del paciente 306 que recibió 20 mg de docetaxel). La dosis de 30 mg se preparó tal como sigue a continuación: 3,0 mL de una pre-mezcla de Taxotere® para su administración intravenosa (con un contenido de 10 mg de docetaxel por ml en polisorbato 80 (25% v/v), etanol (10% (peso/peso), y agua), se mezclaron con agua hasta un volumen final de 25 mL. Esta solución fue ingerida por vía oral por el paciente con 100 mL de agua corriente.

MODRA

Dosis de docetaxel: 30 mg; se ingirieron 2 cápsulas con 15 mg de docetaxel por cápsula. Se seleccionó la formulación E del ejemplo anterior (1/11 de docetaxel, 9/11 de PVP-K30 y 1/11 de SDS) para prueba adicional en el ensayo clínico. Se produjo un nuevo lote de la formulación E disolviendo 1200 mg de docetaxel anhidro en 120 mL de t-butanol, y 10800 mg de PVP-K30 y 1200 mg de SDS (ver tabla 15) en 80 mL de agua para inyección. Se añadió la solución de docetaxel/t-butanol a la solución de PVP-K30/SDS/Wfl bajo agitación constante. La mezcla final fue transferida a una caja de liofilización de acero inoxidable (medida Gastronorma 1/3), se eliminó posteriormente el t-butanol y el agua mediante liofilización (ver tabla 16).

Un total de 60 cápsulas de gelatina de tamaño 0 se rellenaron con una cantidad de dispersión sólida equivalente a 15 mg de docetaxel, se utilizó un ensayo HPLC para determinar la cantidad exacta de docetaxel por mg de dispersión sólida. El ensayo confirmó que las cápsulas contenían 15 mg de docetaxel.

Los pacientes tomaron la mediación por vía oral con el estómago vacío por la mañana con 100 mL de agua corriente.

Tratamiento de los pacientes

Los pacientes 301, 302, 303, 304 y 305 recibieron únicamente la formulación líquida.

El paciente 306 recibió 20 mg de docetaxel en forma de una formulación líquida + ritonavir en el primer ciclo y en el segundo ciclo de la misma medicación, pero con ritonavir extra 4 horas después de la ingestión de docetaxel.

Los pacientes 307, 308, 309 y 310 recibieron la formulación líquida y/o MODRA. Los ciclos se administraron en un intervalo semanal.

De acuerdo con las guías institucionales, tanto para el docetaxel oral como para el i.v., todos los pacientes fueron tratados con dexametasona oral. Se administró una dosis de 4 mg de dexametasona 1 hora antes de los fármacos del estudio, seguido de 4 mg cada 12 horas (2 veces). Una hora antes del tratamiento de docetaxel, los pacientes recibieron 1 mg de granisetrón (Kytril®) para prevenir náuseas y vómitos.

Después de la administración del fármaco, se recogieron muestras de sangre para los análisis farmacocinéticos. Se tomó una muestra en blanco antes de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron, se separó el plasma y se almacenó inmediatamente a -20 °C hasta la realización de los análisis. Los análisis se realizaron con métodos de HPLC validados en un laboratorio certificado con cumplimiento de BPL (Buenas prácticas de laboratorio) [101].

Resultados

Tabla 18 ofrece una vista general de los resultados farmacocinéticos individuales

ID	Tratamiento	Ciclo	Túltimo(h) I	Conc última	AUC última	AUC inf
306	20mgdocLF 1x RTV	1	48,03	0,668	242,7	256,5
306	20mgdocLF 2x RTV	2	48,02	1,34	357,2	384,5
301	30 mg docLF	2	47,78	1,42	556,7	586,5
302	30 mg docLF	2	8,15	141	2227,1	3028,1
303	30 mg docLF	2	48	3,28	663,9	745,4
304	30 mg docLF	2	47,77	2,67	723,4	761,3
305	30 mg docLF	2	48,07	0,498	129,8	140,5
307	30 mg docLF	3	23,9	5,17	754,3	822,0
309	30 mg docLF	1	24,02	14,1	2127,5	2327,0
310	30 mg docLF	1	24,17	6,17	758,7	836,1
307	MODRA 30 mg	1	24,07	4,23	420,8	473,8
307	MODRA 30 mg	2	23,97	7,05	782,1	873,6
308	MODRA 30 mg	1	23,95	10,9	645,7	879,2
308	MODRA 30 mg	2	24,02	7,76	507,3	625,9
309	MODRA 30 mg	2	23,8	7,09	892,2	994,1
310	MODRA 30 mg	2	23,63	8,52	650,7	760,3

docLF: formulación líquida de docetaxel

MODRA: formulación en cápsula de docetaxel

Túltimo: tiempo en el cual la última muestra para la medición de docetaxel fue tomada (en h)

Conc última: concentración de docetaxel en el Túltimo (en ng/mL)

AUC último: AUC calculada hasta Conc última (ng.h/mL)

AUC inf: AUCúltimo + extrapolación al infinito (ng.h/mL)

Dosificación de ritonavir en todos los casos 100 mg (cápsula, Norvir®)

Los pacientes 301, 302, 303, 304, 305, 307, 309 y 310 recibieron la formulación líquida. La media, y el intervalo de confianza del 95% para la media de la AUC (extrapolada al infinito) es : 1156 (± 348) ng*h/mL. La variabilidad inter-individuo es del 85 %.

El paciente 306 recibió 20 mg de docetaxel (en forma de formación líquida) de forma concomitante con 100 mg de ritonavir en el primer ciclo y la misma combinación, una semana más tarde, en el segundo ciclo pero con 100 mg de ritonavir extra 4 horas después de la ingestión de docetaxel, es decir se tomaron dos dosis de ritonavir, una en el t=0 y la segunda en el t =4 h. Las curvas farmacocinéticas se representan en la Figura 20.

Los pacientes 307, 308, 309 y 310 recibieron la formulación líquida y/o MODRA. Las curvas farmacocinéticas se representan en la Figura 21.

La Figura 22 representa las curvas farmacocinéticas de los pacientes que recibieron la formulación líquida (307, 309 y 310) y todos los cursos de tratamiento (n = 6) de los cuatro pacientes que recibieron MODRA (307, 308, 309 y 310).

Los resultados farmacocinéticos de la formulación líquida versus MODRA, ambas en combinación con 100 mg de ritonavir, se resumen a continuación:

Formulación líquida (30 mg de docetaxel)

AUC_{inf}(95% de intervalo de confianza de la media): 1156 (808-1504) ng*h/ml variabilidad Inter-individuo: 85% (n=8)

MODRA (30mg de docetaxel)

AUC_{inf}(95% de intervalo de confianza de la media): 768 (568-968) ng*h/ml variabilidad Inter-individuo: 29% (n=4) variabilidad Intra-individuo: 33% (n=2)

La AUC media de MODRA se calculó utilizando las 6 curvas de nuestros pacientes. La primera dosis de MODRA administrada a cada paciente, fue utilizada para calcular la variabilidad inter-individuo. La variabilidad intra-individuo se basa en los datos de los pacientes 307 y 308 que recibieron dos dosis de MODRA.

Conclusiones

La formulación líquida de docetaxel sometida a prueba da como resultado un valor de AUC que es aproximadamente 1,5 veces más elevado que la misma dosis (30 mg) administrada en la nueva formulación de cápsula (MODRA).

La variabilidad inter-individuo de la formulación líquida es elevada (85%), mientras que la variabilidad inter-individuo de la formulación en cápsula es sustancialmente inferior (29%). Esta es una importante característica de la nueva formulación en cápsula y proporciona una exposición de docetaxel que puede predecirse mucho mejor. Además por razones de seguridad la variabilidad inter-individuo es muy deseada en los regímenes de quimioterapia oral.

La variabilidad intra-individuo (datos limitados) se encuentra en el mismo orden de magnitud que la variabilidad inter-individuo.

Una segunda dosis de refuerzo de 100 mg de ritonavir ingerida 4 horas después de la administración de docetaxel aumenta la AUC de docetaxel 1,5 veces.

Comparación de las formulaciones orales en comparación con la administración i.v.

La Figura 23 muestra las curvas farmacocinéticas después de la administración i.v. (20 mg de docetaxel como una infusión i.v. de 1-hora, Taxotere®) (n=5 pacientes) y oral de docetaxel (30 mg de docetaxel; cápsulas de MODRA, ver más arriba) (n=4 pacientes; 6 cursos de tratamiento). Tanto la administración i.v. como la oral se combinó con la administración de 100 mg de ritonavir (cápsula, Norvir®). De acuerdo con las guías institucionales, para el docetaxel tanto oral como i.v., todos los pacientes fueron tratados con dexametasona oral. Se administró una dosis de 4 mg de dexametasona 1 hora antes de los fármacos de estudio, seguido de 4 mg cada 12 horas (2 veces). Una hora antes del tratamiento con docetaxel, los pacientes también recibieron 1 mg de granisetrón (Kytril®) para prevenir las náuseas y el vómito.

La biodisponibilidad de las cápsulas de MODRA se calculó por:

$$(AUC\ 30\ mg\ oral\ /\ AUC\ 20\ mg\ iv) \times (20\ /\ 30) \times 100\ \%$$
$$= 73\ \%\ (SD\ 18\%).$$

Esto muestra que la biodisponibilidad de las cápsulas es relativamente alta con una variabilidad inter-individuo baja.

Referencias

1. Demario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. J Clin Oncol 1998;16:2557-2567.

2. Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative therapy. J Clin Oncol 1997;15:110-115.

3. Meerum Terwogt JM, Beijnen JH, ten Bokkel Huinink WW et al. Co-administration of cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. Lancet 1998;352:285.

4. Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxelcaused by P-glycoprotein in the intestine. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:2031-2035.

5. Kuhn J, Rizzo J, Eckhardt J et al. Phase 1 bioavailability study of oral topotecan. Proc Am Soc Clin Oncol1995;14:474.

6. Schellens JHM, Creemers GJ, Beijnen JH et al. Bioavailability and pharmacokinetics of oral topotecan: a new topoisomerase inhibitor. Br J Cancer 1996;73:1268-1271.

7. Hellriegel ET, Bjomnson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. Clin Pharmacol Ther 1996;60:601-607.

8. Huizing MT, Giaccone G, van Warmerdam LJC et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a doseescalating and sequencing study in patients with non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997;15:317-329.

9. Van Asperen J, van Tellingen O, Beijnen JH et al. The pharmacological role of P-glycoprotein in the intestinal epithelium. Pharmacol Res 1998;37:429-435.

10. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H et al. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:7735-7738.

11. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ et al. Expression of a multidrug resistance gene in human tumours and tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:265-269.

12. Van Asperen J, Mayer U, van Tellingen O et al. The pharmacological role of P-glycoprotein in the blood-brain barrier. J Pharm Sci 1997;86:881-884.

13. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S et al. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res 1981;41:1967-1972.

14. Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. Pharmacol Rev 1990;42:155-199.

15. Slater LM, Sweet P, Stupecky M et al. Cyclosporin A reverses vincristine and daunorubicin resistance in acute lymphatic leukemia in vitro. J Clin Invest 1986;77:1405-1408.

16. Hyafil F, Vergely C, Du Vignaud P et al. In vitro and in vivo reversal of multidrug resistance by GF120918, an acridonecarboxamide derivative. Cancer Res 1993;53:4595-4602.

17. Van Zuylen L, Sparreboom A, Van der Gaast A et al. The orally administered P-glycoprotein inhibitor R101933 does not alter the plasma pharmacokinetics of docetaxel. Clin Cancer Res 2000;6:1365-1371.

18. Dantzig AH, Shepard RL, Cao J et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by a potent cyclopropyldibenzosuberane modulator, LY335979. Cancer Res 1996;56:4171-4179.

19. Relling MV. Are the major effects of P-glycoprotein modulators due to altered pharmacokinetics of anticancer drugs? Ther Drug Monit 1996;18:350-356.

20. Lum BL, Fisher GA, Brophy NA et al. Clinical trials of modulation of multidrug resistance: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Cancer 1993;72(suppl 11): 3502-3514.

21. Dalton WS, Crowley JJ, Salmon SS et al. A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma: a Southwest Oncology Group Study. Cancer 1995;75:815-820.

22. Milroy R. A randomised clinical study of verapamil in addition to combination chemotherapy in small cell lung cancer. West of Scotland Lung Cancer research Group and the Aberdeen Oncology Group. Br J Cancer 1993;68:813-818.

23. Wishart GC, Bissett D, Paul J et al. Quinidine as a resistance modulator of epirubicin in advanced breast cancer: mature results of a placebo controlled randomized trial. J Clin Oncol 1994;12:1771-1777.

24. Wacher VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. Mol Carcinog1995;13:129-134.

25. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. Adv Drug Deliv Rev 1997;27:161-170.

26. Wacher VJ, Silverman JA, Zhang Y et al. Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. J Pharm Sci 1998;87:1322- 1330.

27. Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:1036-1045.

28. De Bruin M, Miyake K, Litman K et al. Reversal of resistance by GF120918 in cell lines expressing the half transporter, MXR. Cancer Lett 1999;146:117-126.

29. Maliepaard M, van Gastelen MA, Tohgo A et al. Circumvention of BCRP-mediated resistance to camptothecins in vitro using non-substrate drugs or the BCRP inhibitor GF120918. Clin Cancer Res 2001;7:935-941.

30. Guengerich FP. In vitro techniques for studying drug metabolism. J Pharmacokinet Biopharm 1998;24:521-533.

31. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998;35:361-390.

32. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG et al. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P450 in the intestinal mucosa of rats and man. J Clin Invest 1987;80:1029-1036.

33. Lown KS, Kolars JC, Thummel KE. Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel. Lack of prediction by the erythromycin breath test. Drug Metab Dispos 1994;22:947-955.

34. Huizing MT, Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. Cancer Invest 1995;13:381-404.

35. Fujita H, Okamoto M, Takao A et al. Pharmacokinetics of paclitaxel in experimental animals. Part 1. Blood levels. Gan To Kagaku Ryoho 1994;21:653-658.

36. Eiseman JL, Eddington ND, Leslie J et al. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of paclitaxel in CD2F1 mice. Cancer Chemother Phamacol 1994;34:465-471.

37. Rowinsky EK, Wright M, Monsarrat B et al. Clinical pharmacology and metabolism of taxol (paclitaxel): update 1993. Ann Oncol 1994;5(suppl 6):S7-S16.

38. Sonnichsen DS, Liu Q, Schuetz EG et al. Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:566-575.

39. Walle T, Walle K, Kumar GN et al. Taxol metabolism and disposition in cancer patients. Drug Metabol Dispos 1995;23:506-512.

40. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ et al. Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. Anticancer Drugs 1998;1:1-17.

41. Van Asperen J, van Tellingen O, Sparreboom A et al. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the P-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. Br J Cancer 1997;76:1181-1183.

42. Van Asperen J, van Tellingen O, van der Valk MA et al. Enhanced oral absorption and decreased elimination of paclitaxel in mice with cyclosporin A. Clin Cancer Res 1998;4:2293-2297.

43. Harris JW, Rahman A, Kim BR et al. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. Cancer Res 1994;54:4026-4035.

44. Cresteil T, Monsarrat B, Alvinerie P et al. Taxol metabolism by human liver microsomes: identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. Cancer Res 1994;54:386-392.

45. Webber IR, Peters WH, Back DJ. Cyclosporin metabolism by human gastrointestinal mucosal microsomes. Br J Clin Pharmacol 1992;33:661-664.

46. Bardelmeijer HA, Beijnen JH, Brouwer KR et al. Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. Clin Cancer Res 2000;6:4416-4421.

47. Wils P, Phung-Ba V, Wamery A et al. Polarized transport of docetaxel and vinblastine mediated by P-glycoprotein in human intestinal epithelial cell monolayers. Biochem Parmacol 1994;48:1528-1530.

48. Shirakawa K, Takar K, Tanigawara Y et al. Interaction of docetaxel (Taxotere) with human P-glycoprotein. Jpn J Cancer Res 1999;90:1380-1386.

49. Bardelmeijer HA, Ouwehand M, Buckle T et al. Low systemic exposure of oral docetaxel in mice resulting from extensive first-pass metabolism is boosted by ritonavir. Proc Am Assoc Cancer Res 2002;43:262 and Cancer Research 2002;62:6158-6164.

50. Marre F, Sanderink GJ, Desousa G et al. Hepatic biotransformation of docetaxel (taxotere) in vitro: involvement of the CYP3A subfamily in humans. Cancer Res 1996;56:1296-1302.

51. Meerum Terwogt JM, Malingré MM, Beijnen JH et al. Coadministration of cyclosporin enables oral therapy with paclitaxel. Clin Cancer Res 1999;5:3379-3384.

52. Malingré MM, Terwogt JM, Beijnen JH et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral paclitaxel. J Clin Oncol 2000;18:2468-2475.

53. Malingré MM, Schellens JHM, van Tellingen O et al. Metabolism and excretion of paclitaxel after oral administration in combination with cyclosporin A and after intravenous administration. Anticancer Drugs 2000;11:813-820.

54. Gianni L, Kearns CM, Giani A et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its phamacokinetic/pharmacodynamic relationship in humans. J Clin Oncol 1995;13:180-190.

55. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ et al. Tissue distribution, metabolism and excretion of paclitaxel in mice. Anticancer Drugs 1996;7:78-86.

56. van Tellingen O, Huizing MT, Panday VR et al. Cremophor EL causes (pseudo) nonlinear pharmacokinetics of paclitaxel in patients. Br J Cancer 1999;81:330-335.

57. Malingré MM, Beijnen JH, Rosing H et al. A phase I and pharmacokinetic study of bidaily dosing of oral paclitaxel in combination with cyclosporin A. Cancer Chemother Pharmacol 2001;47:347-354.

58. Malingré MM, Beijnen JH, Rosing H et al. The effect of different doses of cyclosporin A on the systemic exposure of orally administered paclitaxel. Anticancer Drugs 2001;12:351-358.

59. Malingré MM, Beijnen JH, Rosing H et al. Co-administration of GF120918 significantly increases the systemic exposure to oral paclitaxel in cancer patients. Br J Cancer 2001;84:42-47.

60. Kruijtzer CMF, Schellens JHM, Mezger J et al. A phase II and pharmacological study of weekly oral paclitaxel (Paxoral®) plus cyclosporin A (CsA) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2002;20:4508-4516.

61. Wozniak AJ. Single agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1999;26(suppl 16):62-66.

62. Ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissaini A et al. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based therapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1999;26:85-94.

63. Socinski MA. Single-agent paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. The Oncologist 1999;4:408-416.

64. Miller V, Kris M. Docetaxel (Taxotere) as a single agent and in combination chemotherapy for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2000;27(suppl 3):3-10.

65. Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1074-1080.

66. Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhauss R et al. Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1995;12(suppl 2):S101-S106.

67. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS et al. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. J Clin Oncol 1994;12:412-416.

68. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin. A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol 1991;9:827-831.

69. Webb A, Cunningham D, Scarffe H et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261-267.

70. Boot H, Cats A, Tonino S et al. Epirubicin, cisplatin and continuous 5-FU chemotherapy (ECF-regimen) in patients with cancer of the gastroesophageal junction and stomach. Gastroenterology 2002;122(suppl):A601.

71. Ohtsu A, Boku N, Tamura F et al. An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 1998;21:416-419.

72. Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. Anticancer Drugs 1998;9:307-310.

73. Einzig AL, Lipsitz S, Wiemik PH et al. Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of upper gastrointestinal tract (UGIT). The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. Invest New Drugs 1995;3:223-227.

74. Huizing MT, Keung AC, Rosing H et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum pretreated ovarian cancer patients. J Clin Oncol 1993;11:2127-2135.

75. Malingré MM, Richel DJ, Beijnen JH et al. Coadministration of cyclosporin A strongly enhances the oral bioavailability of docetaxel. J Clin Oncol 2001;19:1160-1166.

76. Burstein HJ, Manola J, Younger J et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:1212-1219.

77. Kruijtzer CMF, Malingré MM, Schornagel JH et al. A phase II study with weekly oral docetaxel and cyclosporin A in patients with metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:1941.

78. Lück HJ, Donnè S, Glaubitz M et al. Phase 1 study of weekly docetaxel (Taxotere®) in heavily pretreated breast cancer patients. Eur J Cancer 1997;33(suppl):158.

79. Hainsworth JD, Burris 3rd HA, Yardley DA et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. J Clin Oncol 2001;19:3500-3505.

80. Bruno R, Hille D, Riva A et al. Population pharmacokinetics/ pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. J Clin Oncol 1998;16:187-196.

81. Rosing H, Lustig V, van Warmerdam LJ et al. Pharmacokinetics and metabolism of docetaxel administered as a 1-h intravenous infusion. Cancer Chemother Pharmacol 2000;45:213-218.

82. Myers BD, Ross J, Newton L et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984;311:699-705.

83. Mastalerz H, Cook D, Fairchild CR, Hansel S, Johnson W, Kadow JF, Long BH, Rose WC, Tarrant J, Wu MJ, Xue MQ, Zhang G, Zoeckler M, Vyas DM. The discovery of BMS-275183: an orally efficacious novel taxane. Bioorg Med Chem. 2003; 11: 4315-23.

84. J. Collett, C. Moreton. Modified-release peroral dosage forms. In: M. E. Aulton, editor. Pharmaceutics: the science of dosage form design, 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 2002: 289-305.

85. R. Bruno and G. J. Sanderink, Pharmacokinetics and metabolism of Taxotere (docetaxel). Cancer Surv 17, 305-313 (1993).

86. W. J. Loos, S. D. Baker, J. Verweij, J. G. Boonstra and A. Sparreboom, Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. Clin Pharmacol Ther 74, 364-371 (2003).

87. B. S. Kappelhoff, A. D. R. Huitema, K. M. L. Crommentuyn, J. W. Mulder, P. L. Meenhorst, E. C. van Gorp, A. T. Mairuhu and J. H. Beijnen, Development and validation of a population pharmacokinetic model for ritonavir used as a booster or as an antiviral agent in HIV-1-infected patients. Br J Clin Pharmacol 59, 174-182 (2005).

88. Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006 Dec;2(6):875-94

89. Xie W, Evans RM. Pharmaceutical use of mouse models humanized for the xenobiotic receptor. Drug Discov Today. 2002 May 1;7(9):509-15.

90. Iyer M, Reschly EJ, Krasowski MD. Functional evolution of the pregnane X receptor. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006 Jun;2(3):381-97.

91. Wang H, LeCluyse EL. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. Clin Pharmacokinet. 2003;42(15):1331-57.

92. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. Pharmacogenetics. 2004 Jan;14(1):1-18.

93. Serajuddin AT. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. J Pharm Sci 1999; 88(10):1058 1066.

94. Karanth H, Shenoy VS, Murthy RR. Industrially feasible alternative approaches in the manufacture of solid dispersions: a technical report. AAPS PharmSciTech 2006; 7(4):87.

95. Chen J, Qiu L, Hu M, Jin Y, Han J. Preparation, characterization and in vitro evaluation of solid dispersions containing docetaxel. Drug Development and Industrial Pharmacy 2008; 34:588-594.

96. Schellekens RC, Stuurman FE, van der Weert FH, Kosterink JG, Frijlink HW. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. Eur. J. Pharm. Sci. 2007 Jan; 30(1): 15-20.

97. Dressman JB, Reppas C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. Eur. J. Pharm. Sci. 2000 Oct: 11: S73.S80.

98. The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fifth Edition. Edited by Raymond Rowe, Paul Sheskey and Sian Owen. See section on Povidone.

99. Kruijtzer CM, Boot H, Beijnen JH et al. Weekly oral paclitaxel as first line treatment in patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 2003;14:197-204.

100. Helgason H, Kruijtzer CM, Huitema ADR et al. Phase II and pharmacological study of oral paclitaxel (Paxoral) plus ciclosporin in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. Brit J Cancer 2006;95:794-800.

101. Kuppens IE, Van Maanen MJ, Rosing H, Schellens JHM, Beijnen JH. Quantitative analysis of docetaxel in human plasma using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr 2005;19:355-361.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida para la administración oral que comprende un taxano sustancialmente amorfo, un soporte hidrófilo y un tensioactivo, en donde el taxano, el soporte y el tensioactivo tienen la forma de una dispersión sólida, y en donde la relación de taxano con respecto al soporte está entre 2,5:97,5 peso/peso y 1:9 peso/peso.

2. Composición según la reivindicación 1, en donde el taxano amorfo se prepara mediante un método de evaporación del disolvente o liofilización.

3. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde el soporte se selecciona de PVP, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), crospovidona (PVP-CL), copolímero de polivinilpirrolidona-poliacetato de vinilo (PVP-PVA), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, acetoftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, azúcares, polioles y sus polímeros tales como manitol, sacarosa, sorbitol, dextrosa y chitosán, y ciclodextrinas.

4. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde el soporte es PVP.

5. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde la relación en peso del taxano con respecto al soporte está entre 2,5:97.5 peso/peso y 10:90 peso/peso.

6. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde la relación en peso del taxano con respecto al soporte está entre 5:95 peso/peso y 1:9 peso/peso.

7. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde la relación en peso del taxano con respecto al soporte es de 1:9 peso/peso.

8. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde el taxano amorfo se prepara mediante liofilización.

9. Composición según la reivindicación 8, en donde el taxano amorfo se prepara mediante liofilización de una solución de taxano en una cápsula para su administración oral.

10. Composición según cualquier reivindicación anterior, que además comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente activos adicionales.

11. Composición según la reivindicación 10, en donde uno o más de los ingredientes farmacéuticamente activos adicionales es ritonavir.

12. Composición según cualquier reivindicación anterior, en donde el taxano es docetaxel.

13. Composición según cualquier reivindicación anterior para su uso en terapia.

14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

15. Método de preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende los pasos de:

disolver un taxano, un soporte hidrófilo y un tensioactivo en un disolvente, en donde la relación en peso del taxano con respecto al soporte está entre 2,5:97,5 peso/peso y 1:9 peso/peso; y

someter la solución a liofilización o a un método de evaporación del disolvente para formar la composición.

Figura 1

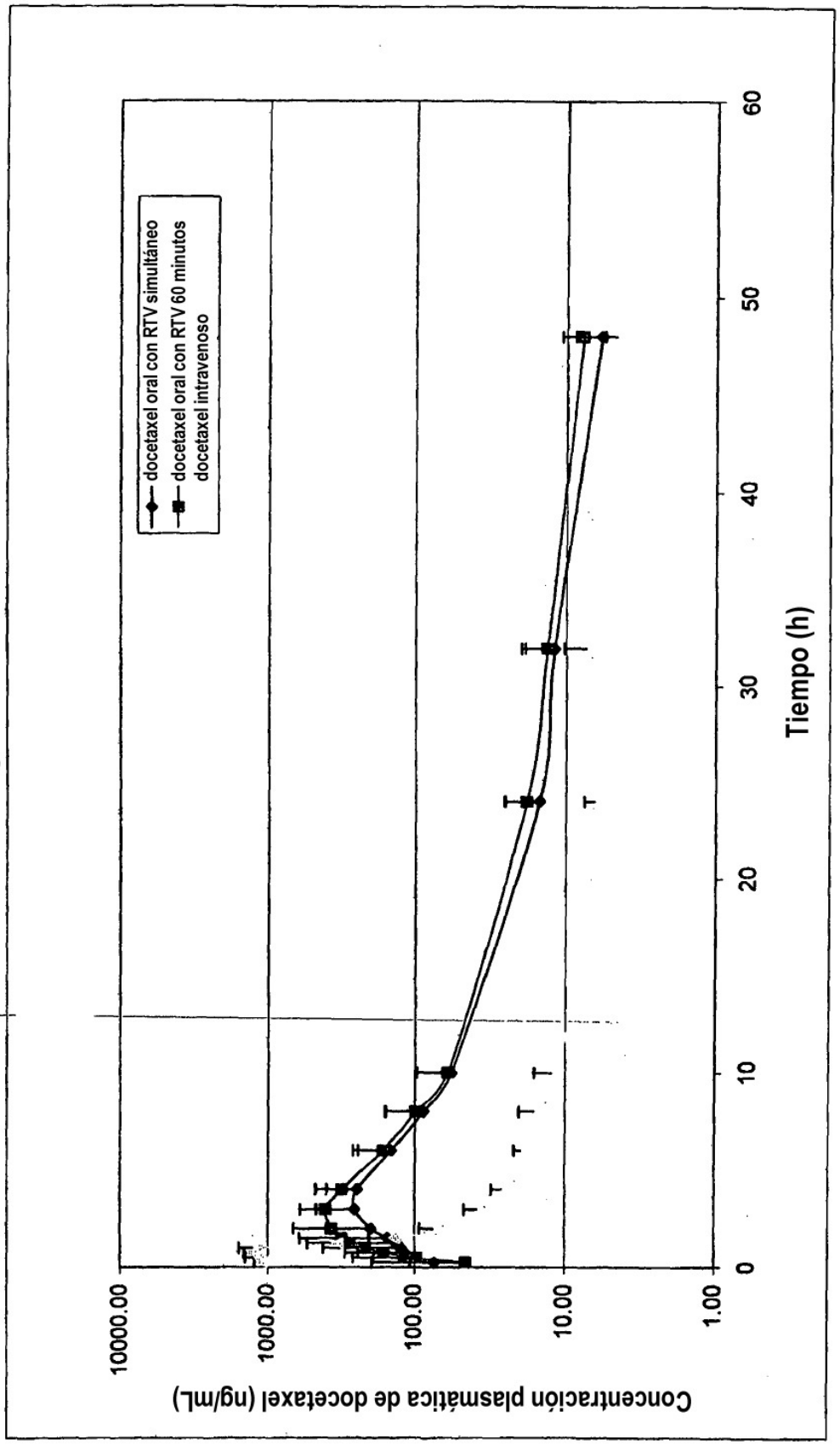

docetaxel oral con RTV simultáneo
docetaxel oral con RTV 60 minutos
docetaxel intravenoso
Concentración plasmática de docetaxel (ng/mL)
10000.00
1000.00
100.00
10.00
1.00
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo (h)

Figura 2

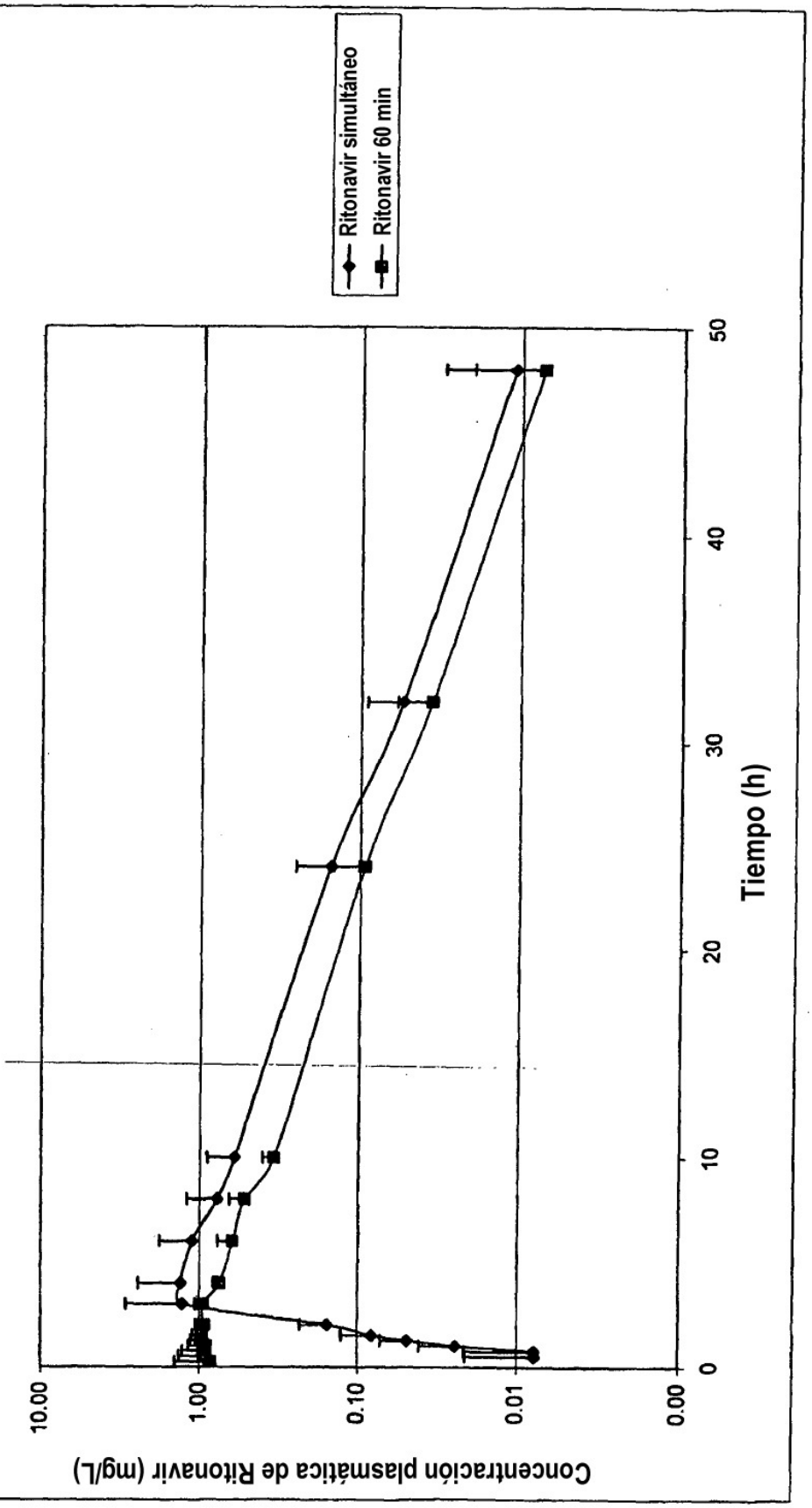

Ritonavir simultáneo
Ritonavir 60 min
Concentración plasmática de Ritonavir (mg/L)
10.00
1.00
0.10
0.01
0.00
0
10
20
30
40
50
Tiempo (h)

Figura 3

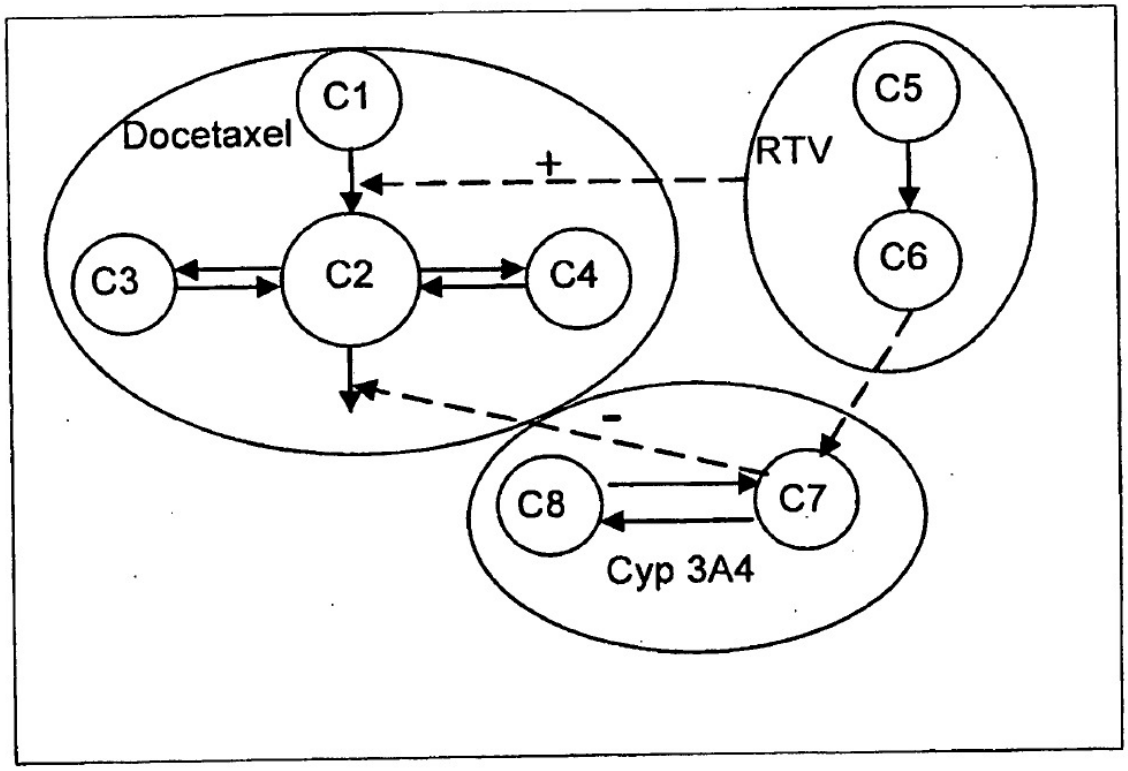


Figura 4

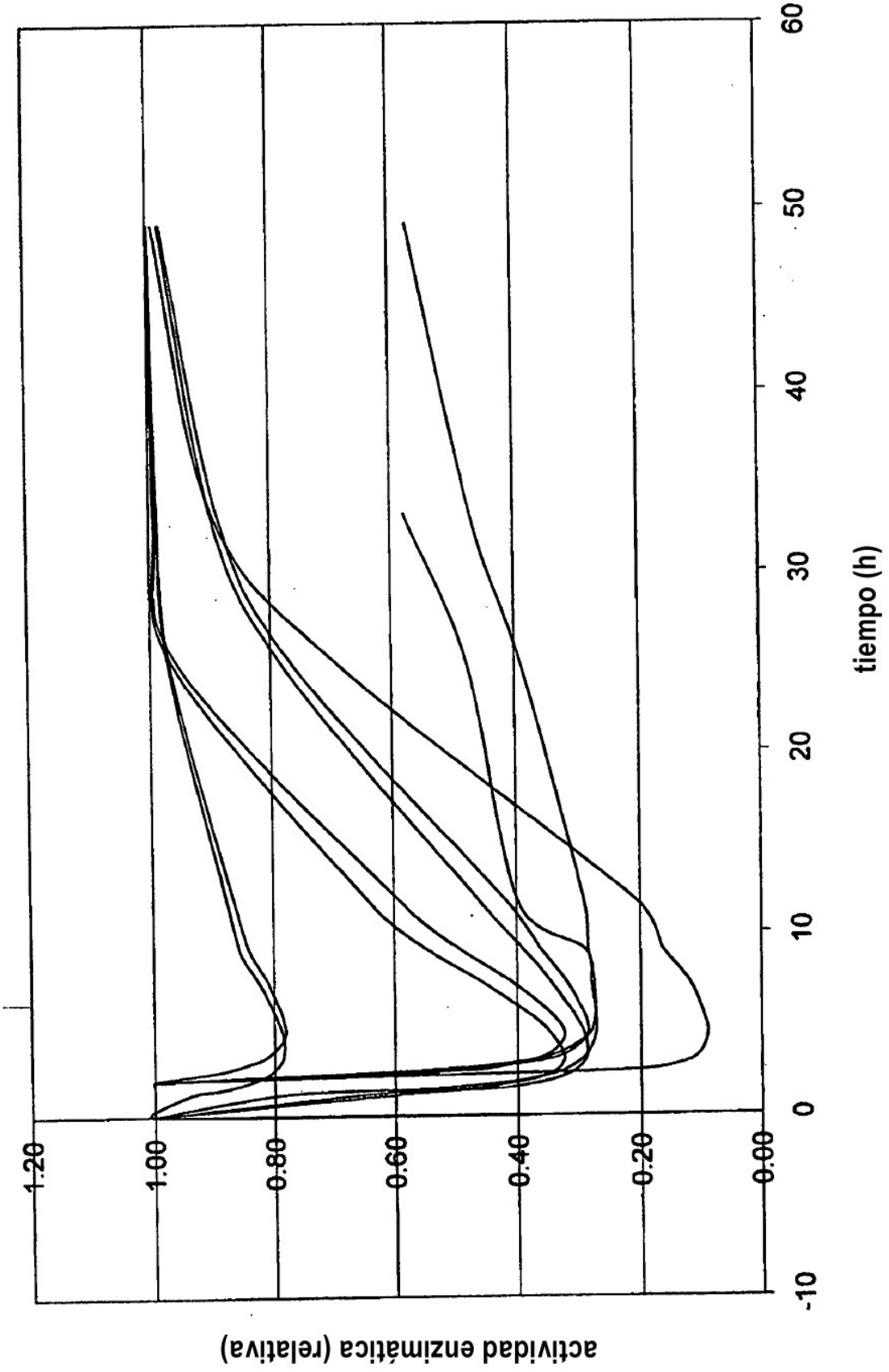

actividad enzimática (relativa)
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
-10
0
10
20
30
40
50
60
tiempo (h)

Figura 5

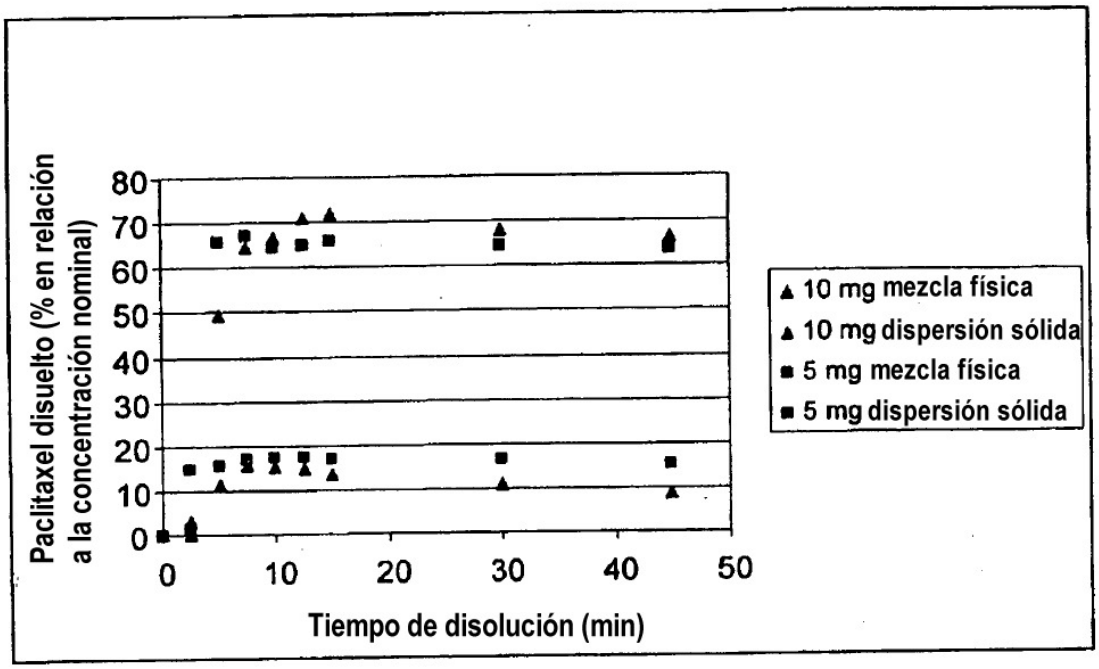


Figura 6

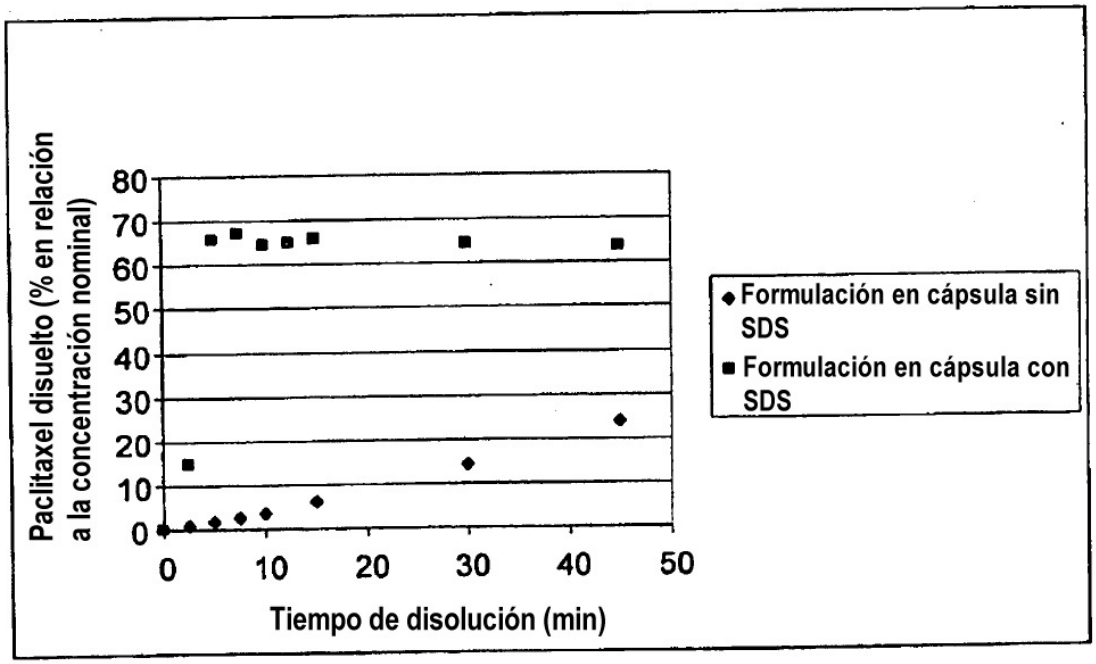


Figura 7

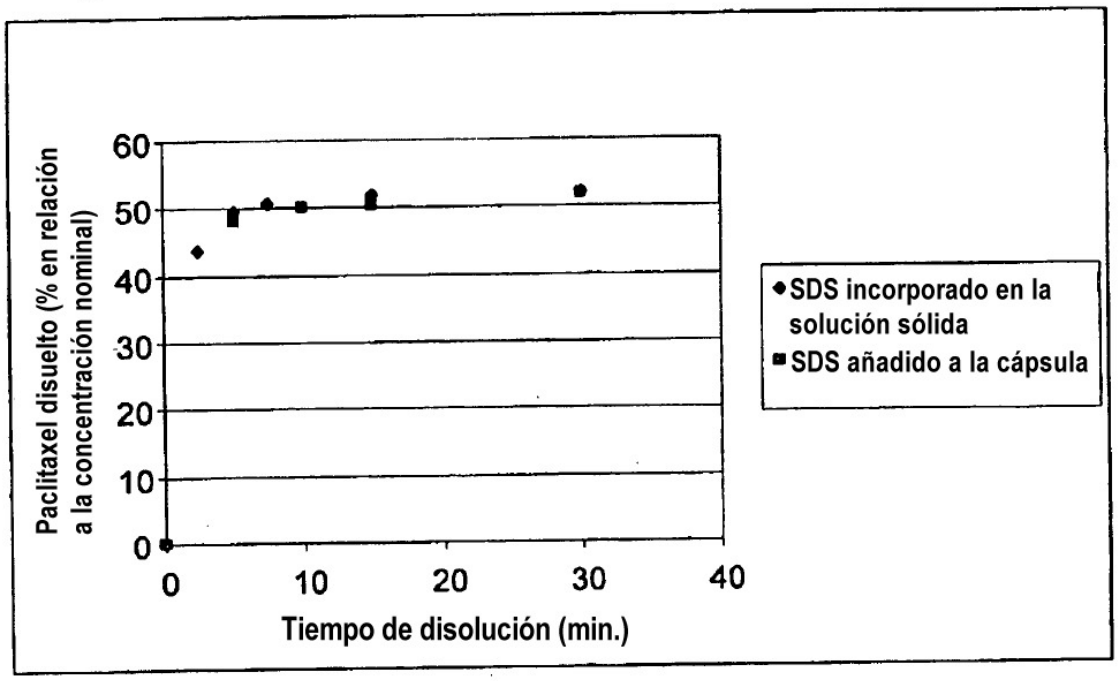


Figura 8

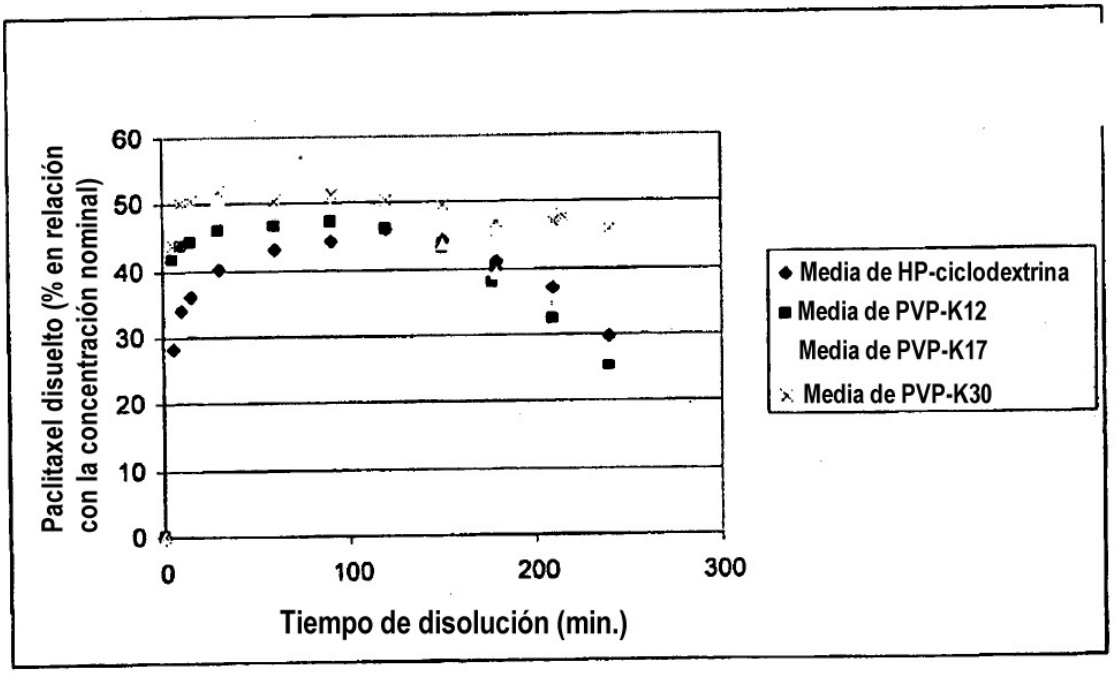


Figura 9

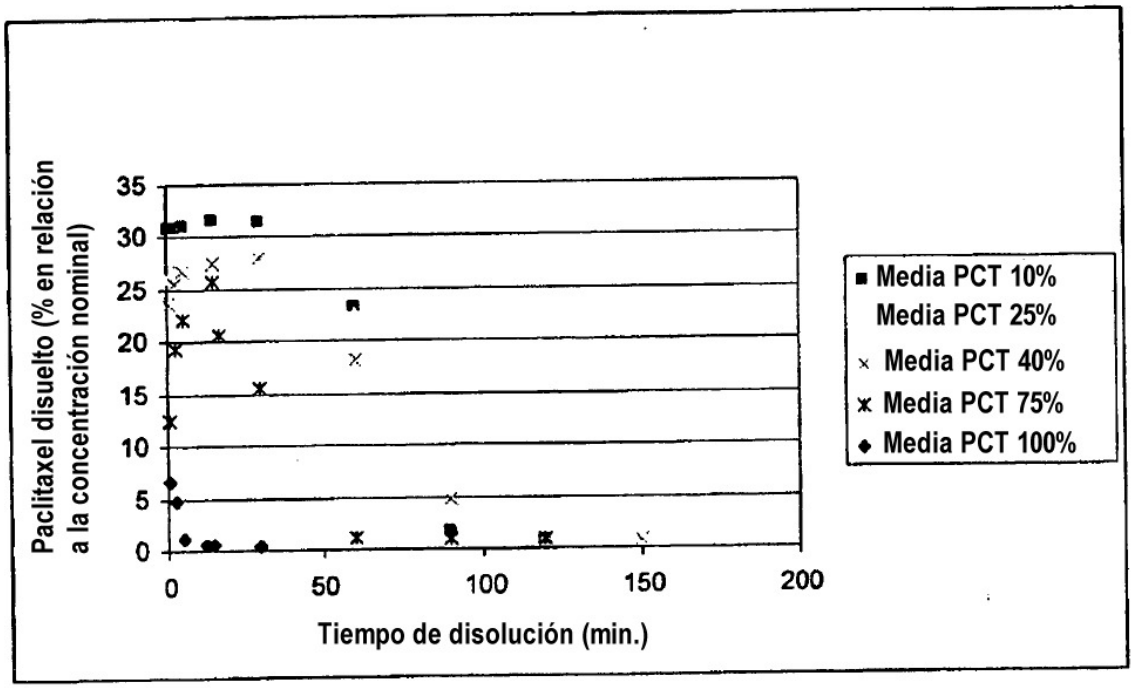


Figura 10

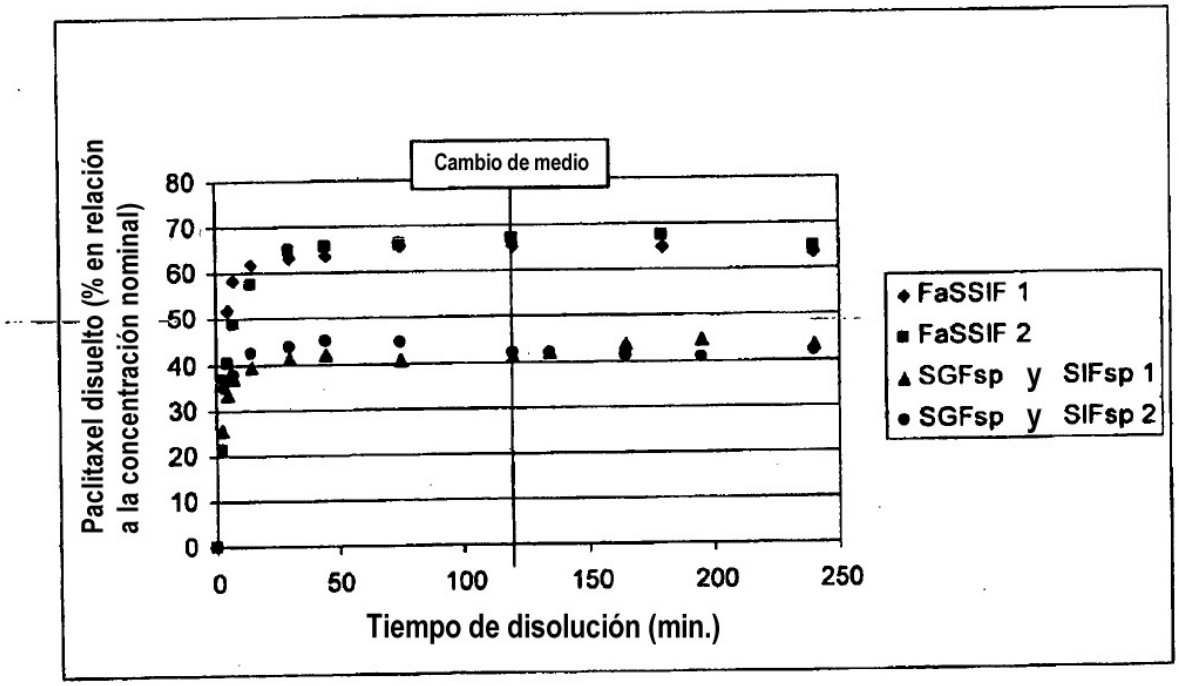


Figura 11

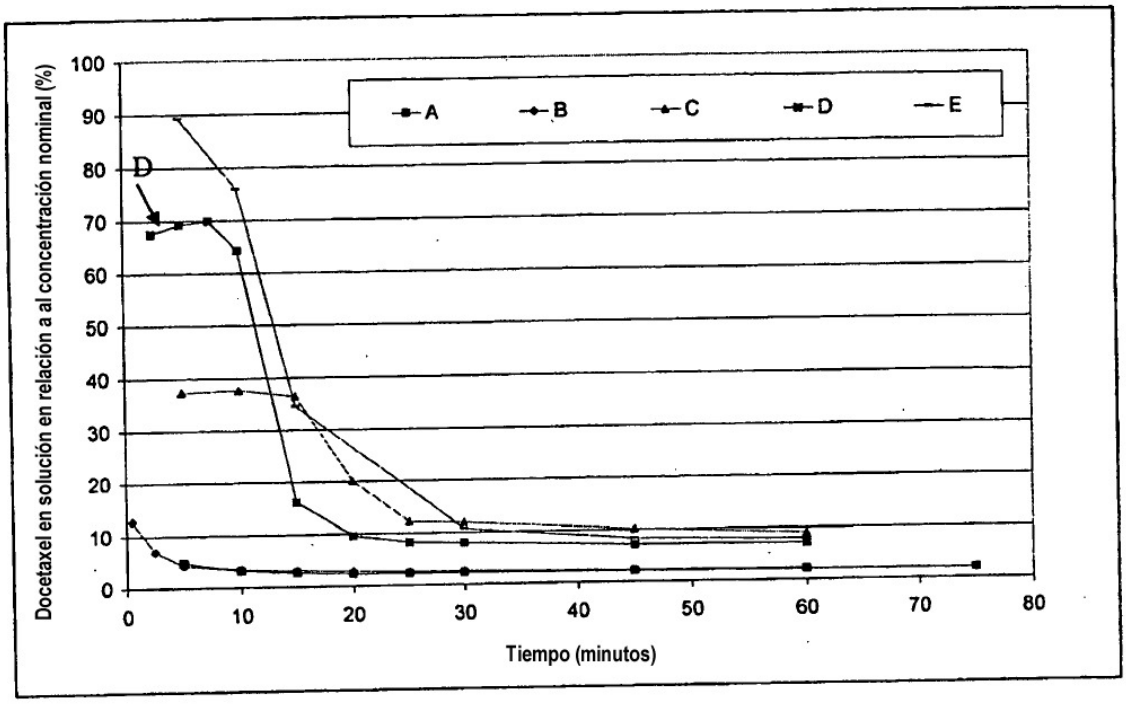


Figura 12

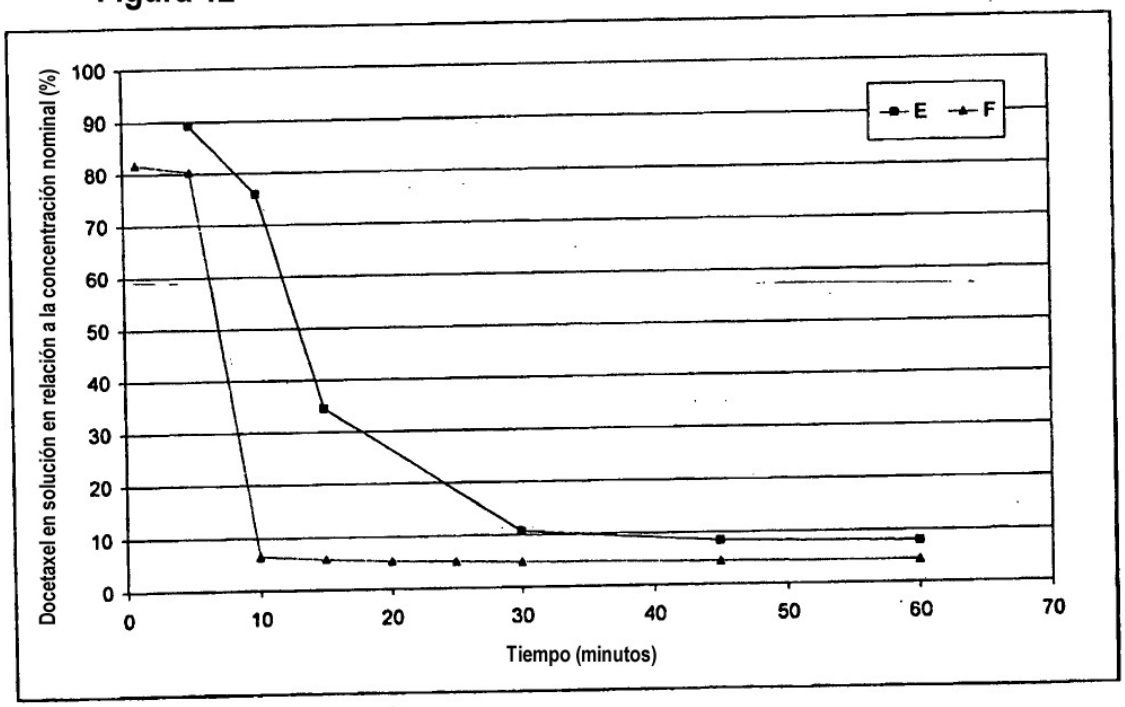


Figura 13

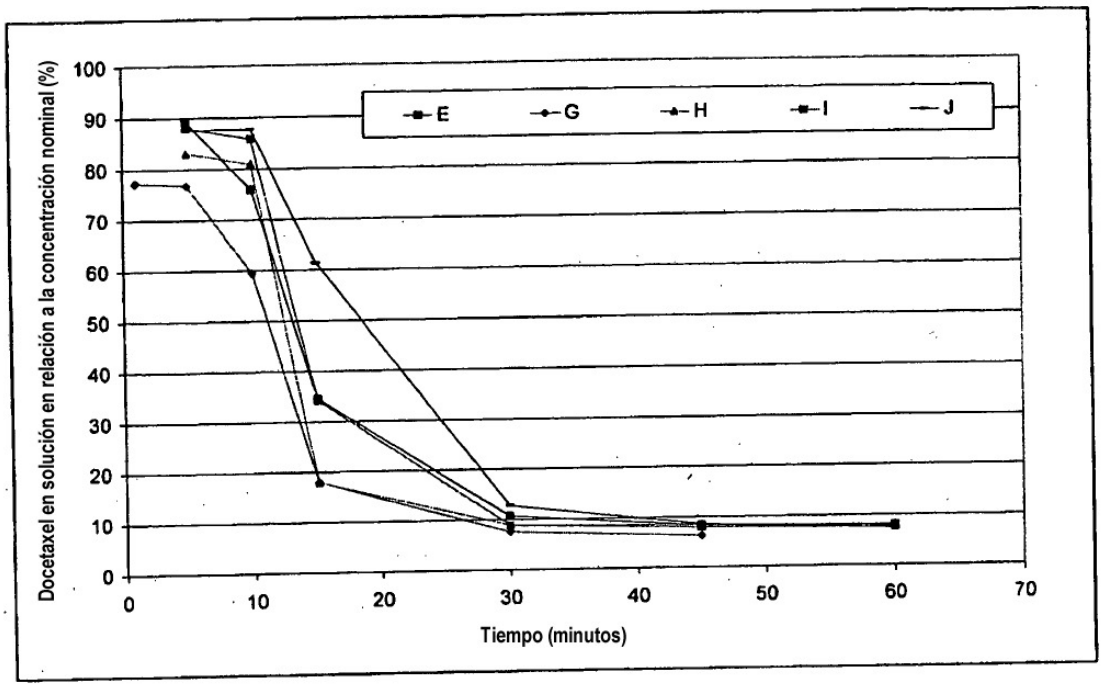


Figura 14

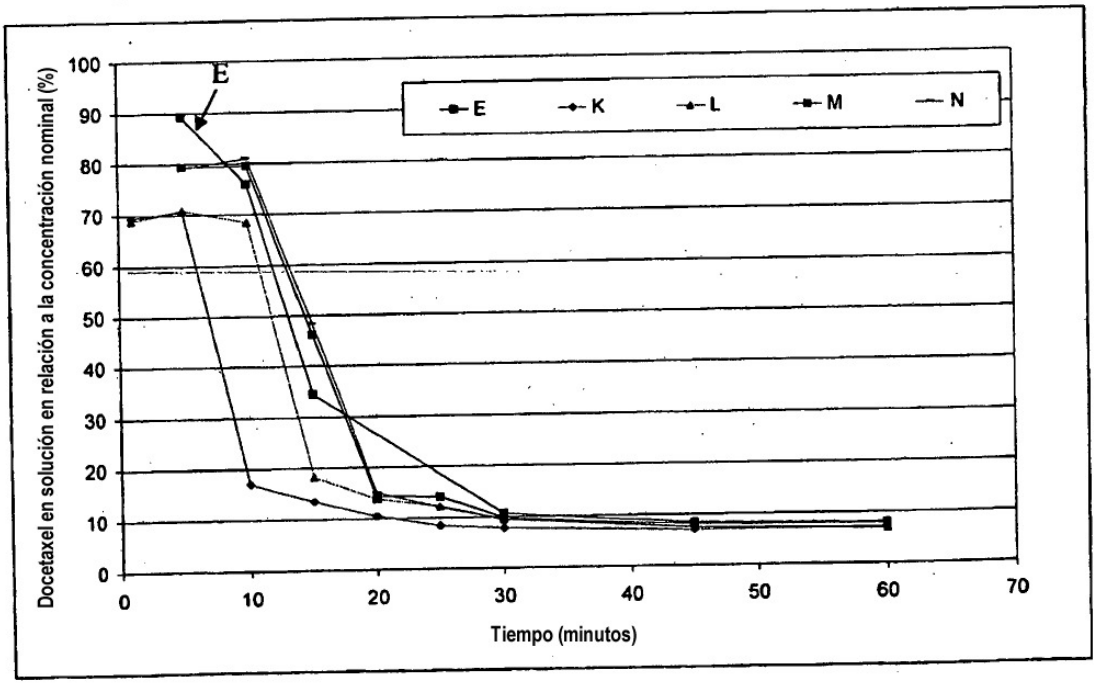


Figura 15

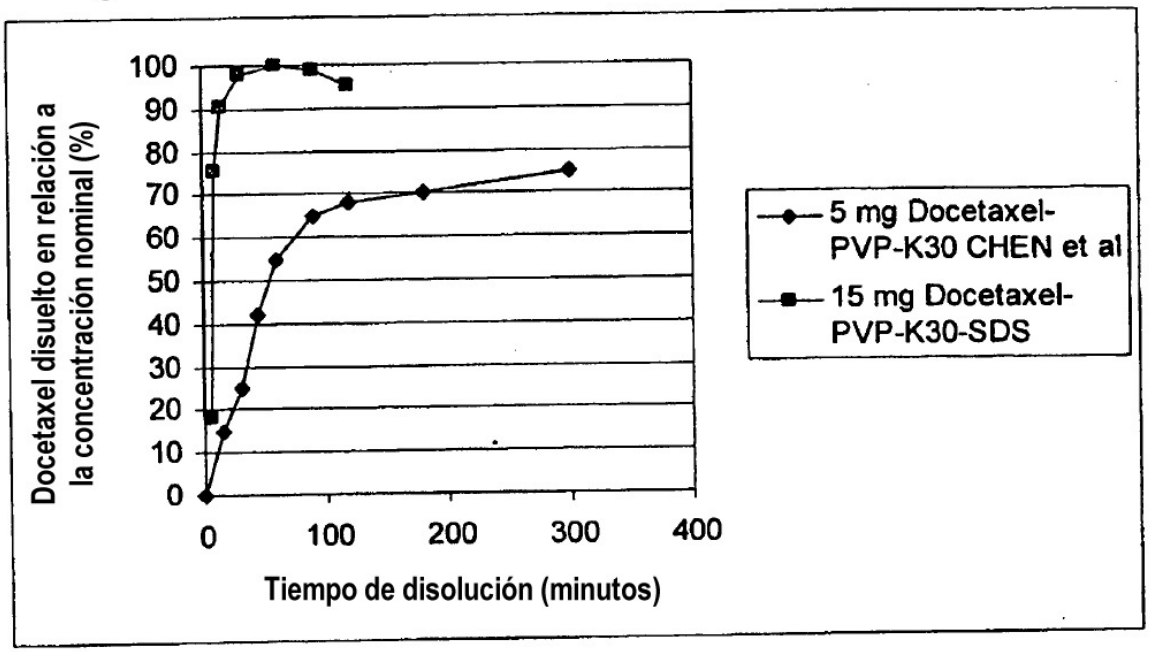


Figura 16

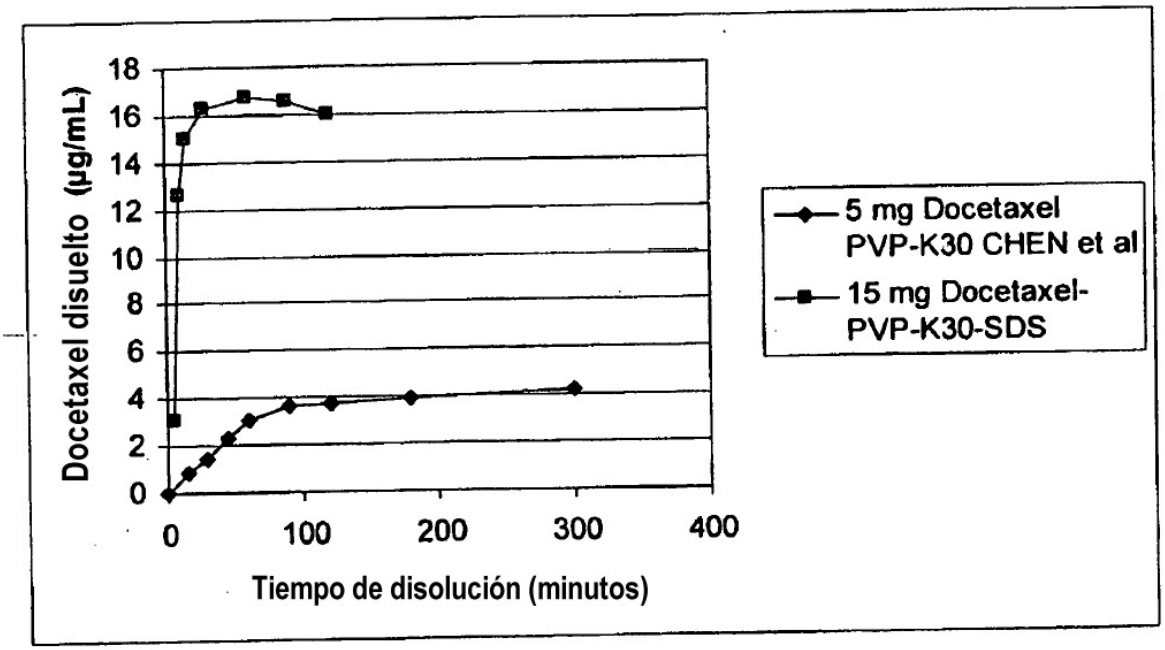


Figura 17

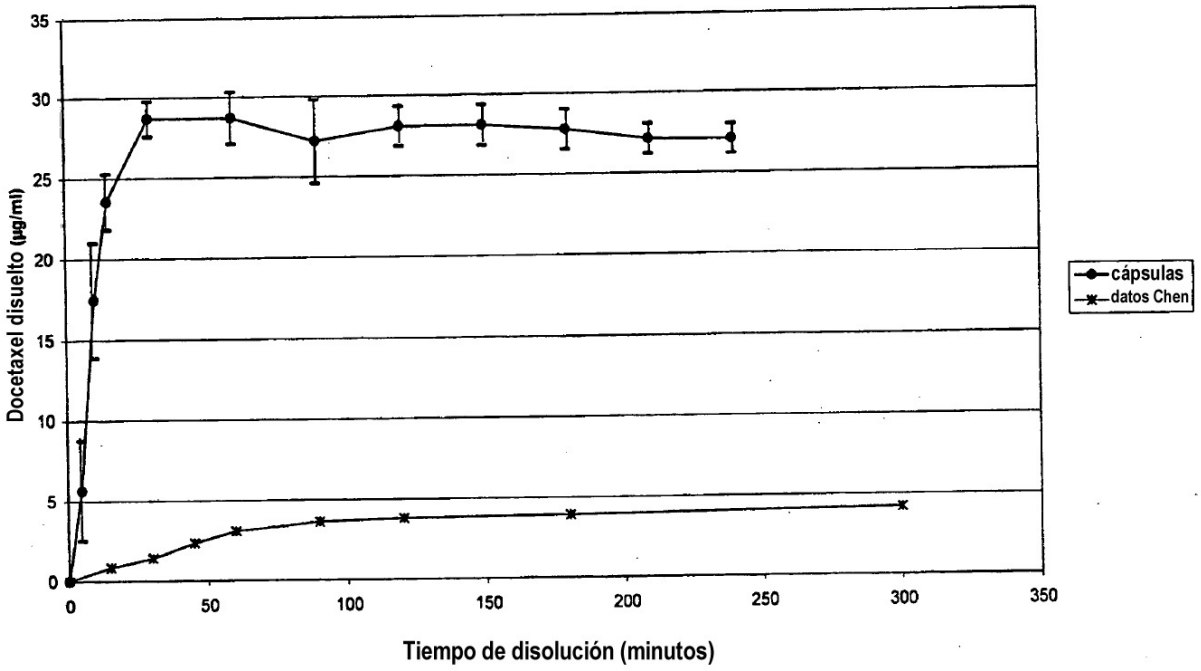

35
30
25
20
15
10
5
0
Docetaxel disuelto (µg/ml)
0
50
100
150
200
250
300
350
Tiempo de disolución (minutos)
cápsulas
datos Chen

Figura 18

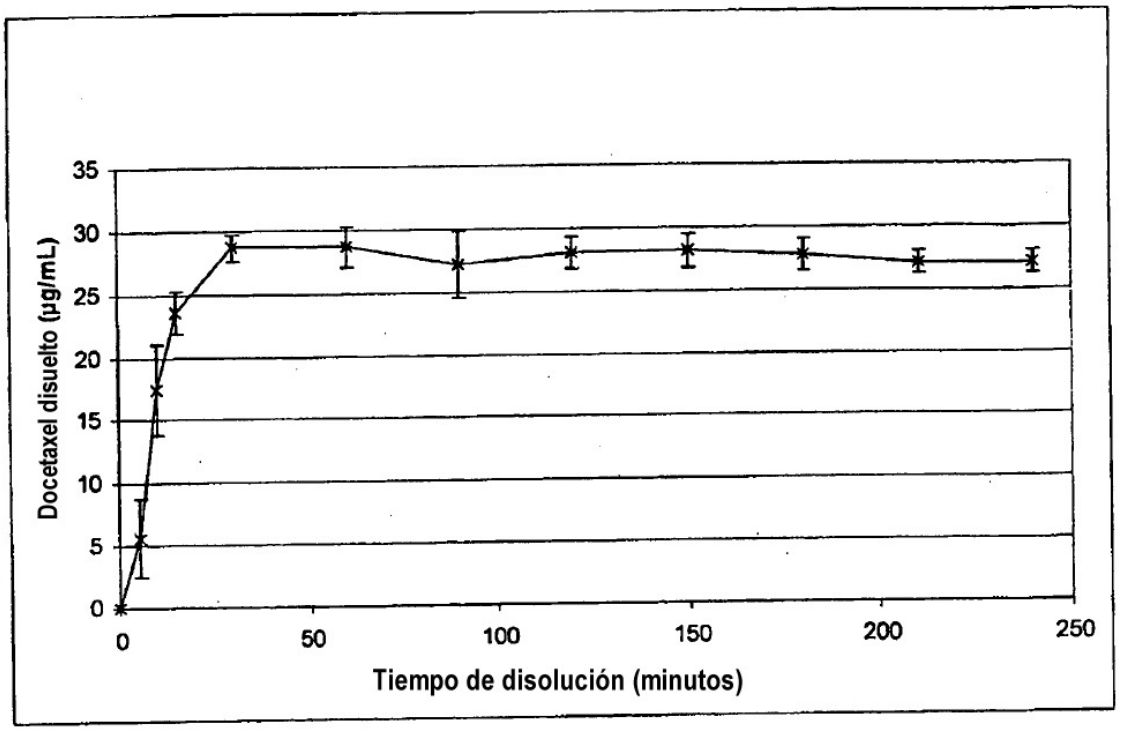


Figura 19

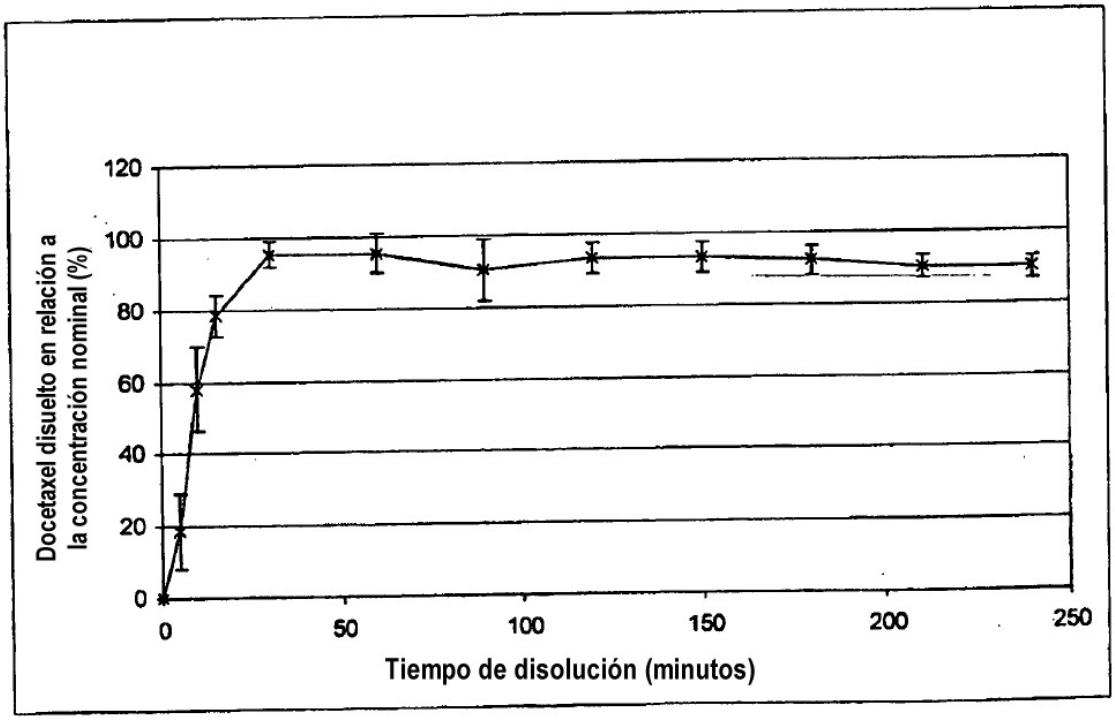


Figura 20

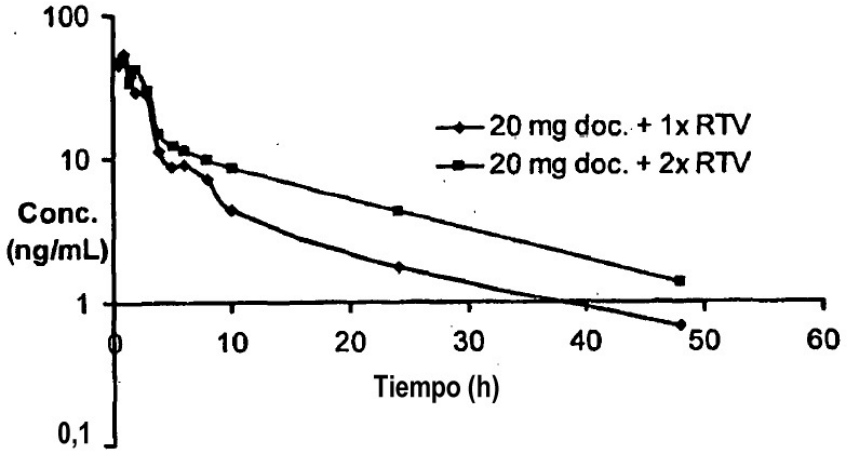


Figura 22

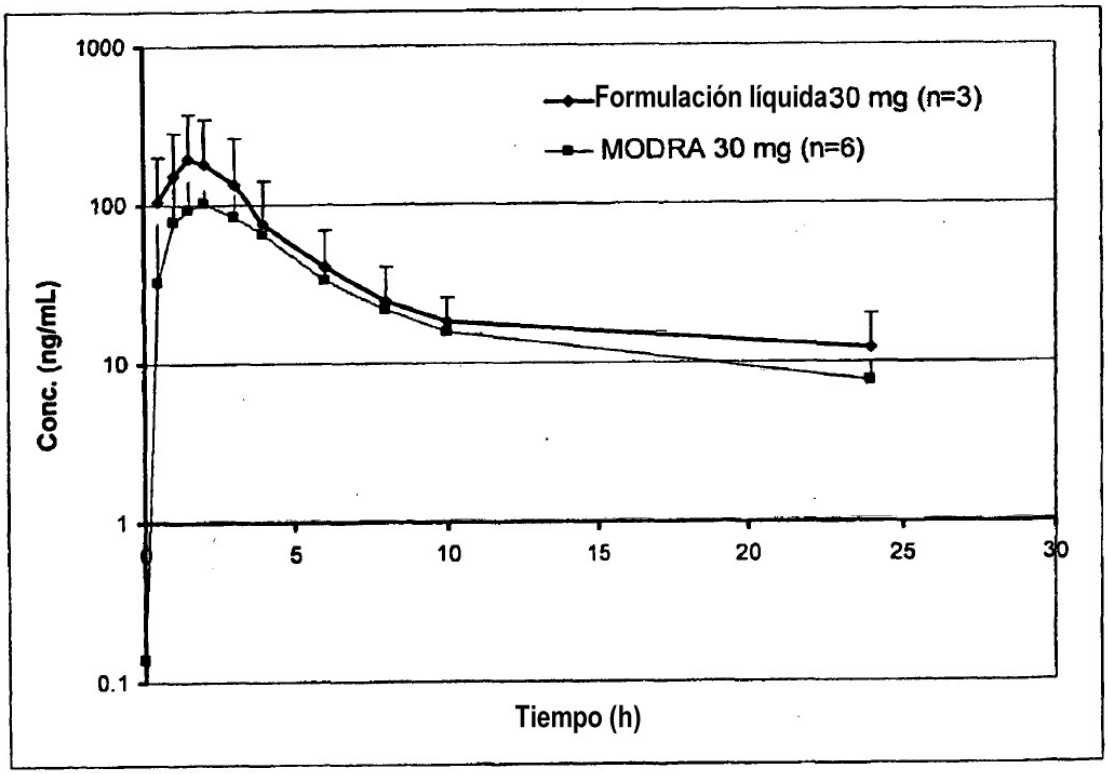


Figura 21

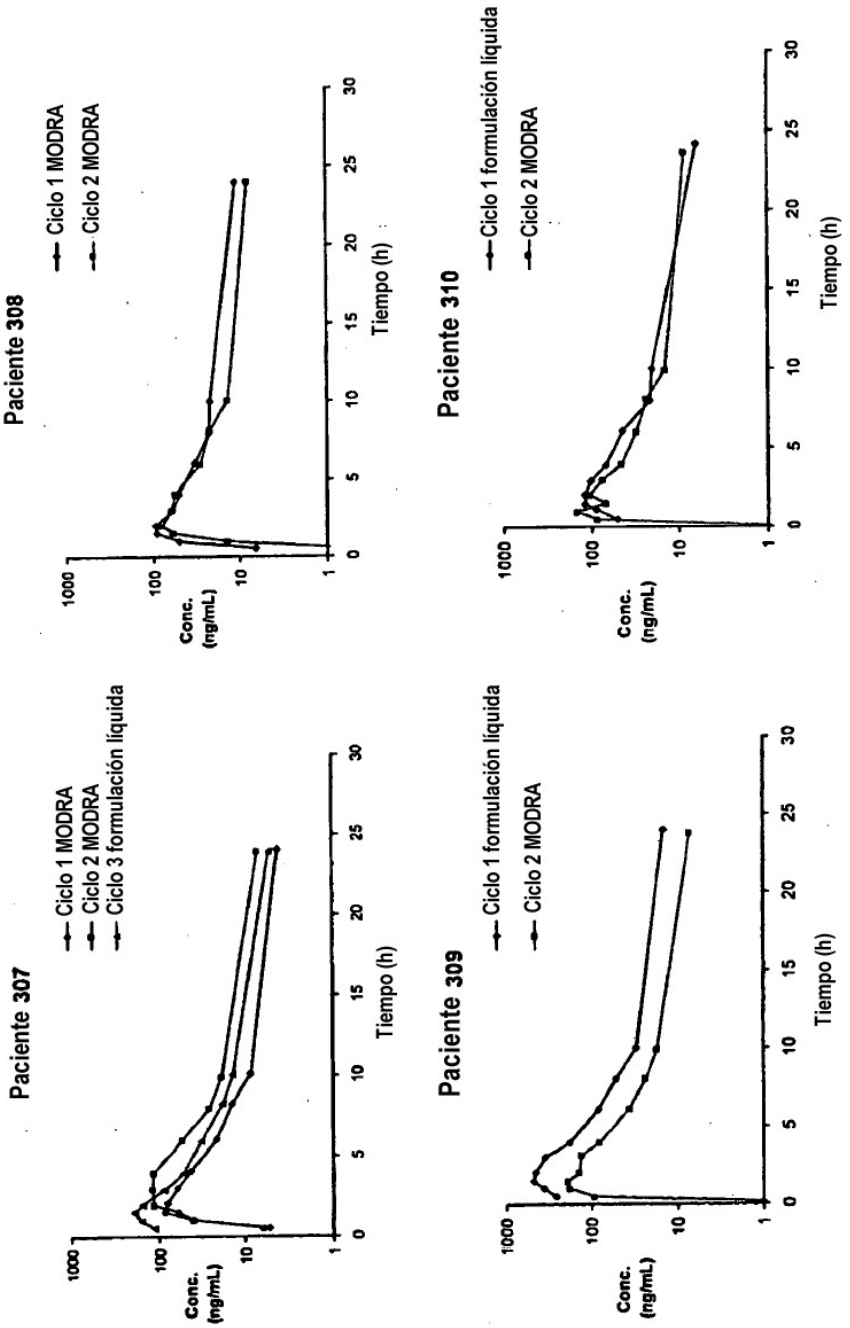
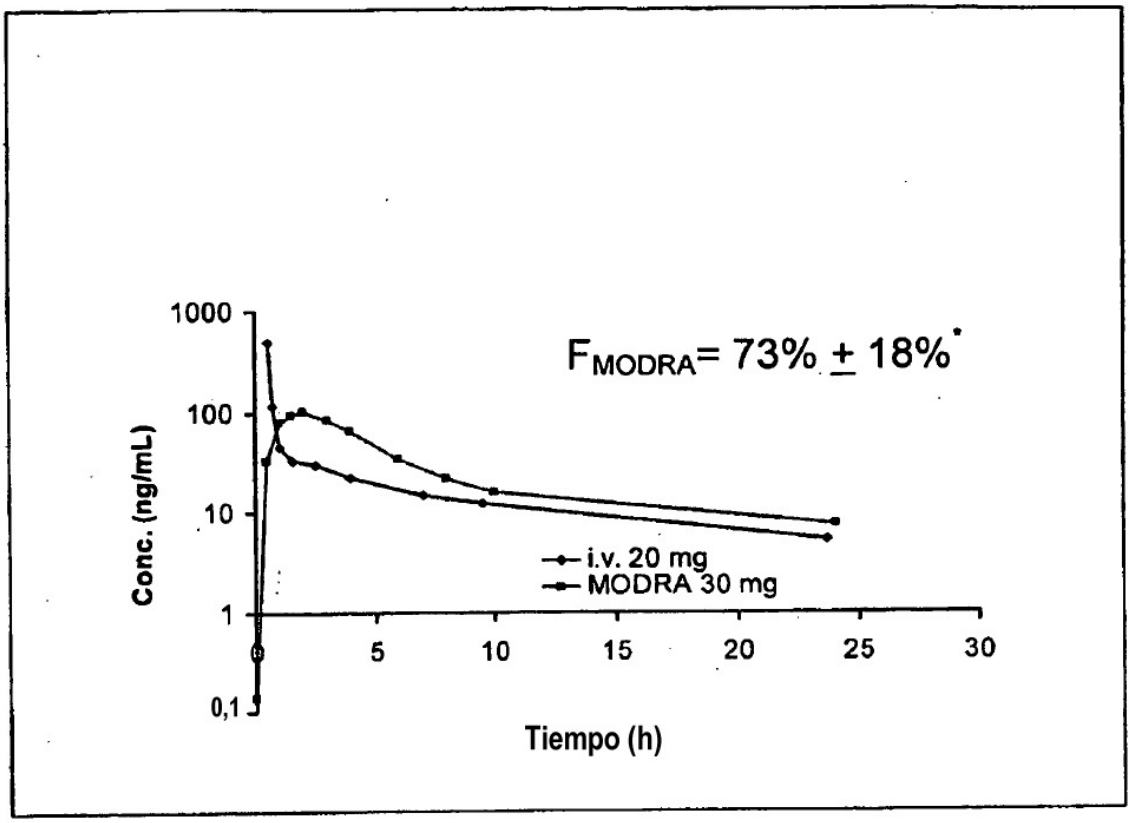

Paciente 307
Ciclo 1 MODRA
Ciclo 2 MODRA
Ciclo 3 formulación líquida
Conc. (ng/mL)
1000
100
10
1
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (h)
Paciente 308
Ciclo 1 MODRA
Ciclo 2 MODRA
Conc. (ng/mL)
Tiempo (h)
Paciente 309
Ciclo 1 formulación líquida
Ciclo 2 MODRA
Conc. (ng/mL)
Tiempo (h)
Paciente 310
Ciclo 1 formulación líquida
Ciclo 2 MODRA
Conc. (ng/mL)
Tiempo (h)

Figura 23


1000
100
10
1
0,1
Conc. (ng/mL)
F MODRA = 73% ± 18%*
i.v. 20 mg
MODRA 30 mg
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (h)