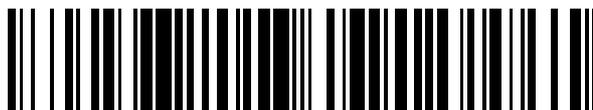


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 641**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007 E 07746627 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2019664**

54 Título: **Composición farmacéutica estable que contiene docetaxel y método de fabricación de la misma**

30 Prioridad:

**22.05.2006 KR 20060045715**

**21.05.2007 KR 20070049340**

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

**22.02.2016**

73 Titular/es:

**SK CHEMICALS, CO., LTD. (100.0%)  
600 JEONGJA 1-DONG, JANGAN-KU  
SUWON-SI, GYEONGGI-DO 440-300, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, NAM HO;  
LEE, JIN YOUNG;  
KIM, JAE-SUN;  
LEE, NAM KYU;  
JANG, WOO JAE;  
OH, JOON GYO;  
LEE, YOON-JUNG;  
KIM, WOONG SIK;  
SUNG, JIN-HEUNG y  
UM, KEY AN**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 560 641 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

Composición farmacéutica estable que contiene docetaxel y método de fabricación de la misma

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable para inyección que contiene docetaxel y a un método de preparación de la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para inyección que contiene docetaxel con estabilidad en almacenamiento mejorada en comparación con las de medicamentos convencionales, preparada disolviendo docetaxel, un compuesto insoluble en agua, en agua destilada tras mezclarlo con ciclodextrina (CD) y un polímero soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP), y liofilizando la mezcla, y a un método de preparación de la misma.

**Técnica anterior**

15 El docetaxel es un agente anticancerígeno eficaz en el tratamiento de cánceres de pulmón de células no pequeñas, de mama, ovario, cabeza y cervical. Está disponible comercialmente bajo el nombre Taxotere® de Sanofi-Aventis. El docetaxel es un taxoide semisintético altamente lipófilo, pero es casi insoluble en agua. El docetaxel se distribuye actualmente en un envase de cartón de tipo blíster que consiste en un vial de única dosis de Taxotere que contiene docetaxel disuelto en polisorbato 80 y un vial de una única dosis de disolvente para Taxotere que contiene etanol al 13% (p/p), mezclándose los dos anteriores entre sí para preparar una premezcla con una solubilidad de 10 mg/ml y entonces se añade a una bolsa de infusión que contiene solución salina fisiológica. La disolución de infusión final debe tener una concentración de docetaxel que oscila entre 0,3 y 0,9 mg/ml. Si la concentración es mayor de 0,9 mg/ml, puede aparecer precipitación. Además, puede producirse una reacción de hipersensibilidad debido al uso de polisorbato 80 y la presencia de etanol puede provocar reacciones secundarias.

20 El documento WO 98/30205 da a conocer un método de uso de vitamina E pegilada como tensioactivo y el documento US 2004/0127551 da a conocer un método de uso de TPGS (D- $\alpha$ -succinato de tocoferilo-polietilenglicol 1000) de vitamina E. Sin embargo, no han conseguido obtener una composición estable que contenga una alta concentración de docetaxel.

25 La patente coreana n.º 310839 da a conocer un método de preparación de una matriz de polivinilpirrolidona y de mezclado de la misma con etanol anhidro y un disolvente tal como ricinoleato de polioxietilenglicol, polisorbato 80, etanol anhidro y polietilenglicol para obtener una inyección. Sin embargo, la invención anterior tampoco es ventajosa porque están incluidas sustancias que pueden inducir alcoholismo o una reacción de hipersensibilidad (etanol y polisorbato 80).

30 El documento WO 03/043602 da a conocer dispersiones sólidas farmacéuticas que contienen fármacos insolubles en agua y ciclodextrina sustituida. Se describe el PEG como un disolvente no acuoso para preparaciones inyectables y la HPMC y la PVP como aditivos adicionales en el contexto de preparaciones orales o transoculares.

35 El documento WO 98/55148 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco moderadamente soluble en agua, una ciclodextrina, un ácido soluble en agua fisiológicamente tolerable y un polímero orgánico soluble en agua fisiológicamente tolerable, tal como HPMC o PVP.

40 El documento US 2003/157161 da a conocer composiciones farmacéuticas para, por ejemplo, administración intravenosa, que comprende una proteína o un polisacárido que contiene dispersado un agente anti-microtúbulo, tal como docetaxel. La HPMC se describe como un polisacárido y ciclodextrinas como agente complejante.

45 El documento US 2005/0255164 da a conocer nanoformulaciones farmacéuticas sólidas y métodos de preparación de las mismas para un medicamento de baja solubilidad en agua. Las formulaciones se basan en hidroxipropil-beta-ciclodextrina y fosfolípidos y son para uso intravenoso directamente.

50 El documento US 6432928 da a conocer complejos de inclusión que comprenden taxol, Taxotere, extractos de *Taxus* u otros derivados de taxanos diterpénicos con un derivado de ciclodextrina, y un codisolvente, y métodos para prepararlos. Los complejos pueden separarse de la mezcla mediante métodos conocidos en la técnica, tales como liofilización, conduciendo a composiciones farmacéuticas con una estabilidad y solubilidad en agua aumentadas.

55 El documento WO 99/24073 presentado en 1997 da a conocer un método para aumentar la solubilidad de docetaxel en agua usando ciclodextrina en lugar de un tensioactivo. Más particularmente, el docetaxel se disuelve en una pequeña cantidad de etanol y la disolución resultante se añade a una disolución de dextrosa al 5% de acetil- $\gamma$ -ciclodextrina (Ac- $\gamma$ -CD) o hidroxipropilmetil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD). Entonces, se elimina en la medida de lo posible el etanol mediante evaporación u otro método según sea apropiado. Posteriormente se lleva a cabo una liofilización para obtener una composición liofilizada deseada. Una razón de mezcla adecuada de docetaxel con respecto a ciclodextrina es de desde 1:25 hasta 1:400 basándose en el peso. Una inyección obtenida diluyendo adicionalmente la composición liofilizada resultante en una disolución de dextrosa al 5% tiene una concentración de 0,3-1,2 mg/ml y permite mantener la estabilidad física durante más de 72 horas.

5 Sin embargo, esta invención también tiene el problema de que puede que no se elimine el etanol usado para disolver el docetaxel, y puede producirse precipitación si la composición líquida resultante tiene una baja concentración de docetaxel. Adicionalmente, dado que la liofilización se realiza tras ajustar la concentración de docetaxel de la composición líquida a 0,5-1,25 mg/ml, la sustancia secada tiene un gran volumen, conduciendo a un menor rendimiento para un único lote del mismo liofilizador. Además, cuando la composición liofilizada resultante se disuelve o diluye para su uso, su estabilidad física tiende a disminuir y la composición liofilizada resultante no tiene la solubilidad de 10 mg/ml, que es la solubilidad de la disolución de premezcla de Taxotere. En el caso de prepararse una inyección para administración clínica tal como se da a conocer en la patente, disolviéndola hasta una concentración de docetaxel de 0,5-1,25 mg/ml usando disolución de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9%, deben usarse aproximadamente 150-200 mg de la sustancia considerando la dosis clínica de 100 mg/m<sup>2</sup>. Por consiguiente, se requieren aproximadamente 150-200 ml de diluyente y es muy difícil preparar la inyección requerida.

Por consiguiente, todavía existe la necesidad de desarrollar una nueva preparación farmacéutica que pueda ofrecer estabilidad en almacenamiento y solubilidad mejoradas en comparación con las de una formulación convencional y que no requiera un agente solubilizante dañino tal como polisorbato o etanol.

## 15 Descripción de la invención

### Problema técnico

Los presentes inventores completaron la presente invención desarrollando una composición farmacéutica para inyección que contiene docetaxel con solubilidad y estabilidad mejoradas en comparación con las de agentes convencionales combinando docetaxel insoluble en agua con hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP) en agua destilada para mejorar la estabilidad de docetaxel en una disolución acuosa.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable para inyección que contenga docetaxel y un método de preparación de la misma.

### Solución técnica

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para inyección que contiene docetaxel con una estabilidad en almacenamiento superior que comprende docetaxel, ciclodextrina y un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP), tal como se describe en las presentes reivindicaciones.

30 La presente invención también se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para inyección que contiene docetaxel con estabilidad en almacenamiento superior, que comprende:

1) mezclar y disolver docetaxel con ciclodextrina y un polímero soluble en agua seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP) en agua destilada;

2) esterilizar y liofilizar la mezcla resultante para obtener una composición liofilizada; y

3) diluir la composición liofilizada en agua destilada, disolución de dextrosa o una solución salina fisiológica.

35 A continuación en el presente documento se facilita una descripción detallada de la presente invención.

La presente descripción se refiere a la preparación de una composición farmacéutica estable para inyección que comprende docetaxel a alta concentración, disolviendo docetaxel en agua destilada que contiene un polímero soluble en agua seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP) sin usar un aditivo que provoca un efecto adverso tal como etanol o polisorbato.

40 El procedimiento de preparación de una composición farmacéutica para inyección que contiene docetaxel según la presente invención se describe en detalle a continuación en el presente documento.

En la etapa 1, se mezcla el docetaxel con ciclodextrina y un polímero soluble en agua en agua destilada. Preferiblemente, el docetaxel usado en la presente invención está en forma anhidra o forma hidratada.

45 Las ciclodextrinas tienen una cavidad hidrófoba de tamaño regular y protegen a compuestos hidrófobos del entorno externo alojándolos en la cavidad. Normalmente, las ciclodextrinas se clasifican en  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina dependiendo de las propiedades y el tamaño. Además de las tres clases mencionadas anteriormente, en la presente invención pueden usarse otros derivados de ciclodextrina. Preferiblemente se usan  $\beta$ -ciclodextrinas que tienen un diámetro de cavidad que oscila entre 6,0 y 6,5 Å o derivados de las mismas. Más preferiblemente se usa hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD), que está disponible comercialmente como inyección y se enumera en la Farmacopea Europea. Preferiblemente, la ciclodextrina se usa en 5-400 partes en peso, más preferiblemente en 50-100 partes en peso, por 1 parte en peso de docetaxel. Si se usa ciclodextrina en exceso, la composición líquida se vuelve tan viscosa que no puede pasar a través de un pocillo de papel de filtro de 0,22  $\mu$ m. Si se usa demasiado

poca cantidad de ciclodextrina, es imposible alcanzar una solubilidad y estabilidad adecuadas. Para la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD), es adecuada una que tiene un grado de sustitución molecular (SM) de 0,2-1,0, más preferiblemente 0,4-0,8. Si el grado de sustitución molecular es demasiado bajo, la solubilidad será escasa. Por el contrario, si es demasiado elevado, la composición se vuelve demasiado viscosa, haciendo por tanto que sea difícil de manipular.

El polímero soluble en agua se usa en la presente invención para mejorar la solubilidad y estabilidad en la disolución y aumentar la solubilidad de la ciclodextrina. Normalmente, para este propósito se usan polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC), etc. En la presente invención preferiblemente se usa hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP). Para la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), es preferible una que tiene una viscosidad de 5-100.000 cps, más preferiblemente una que tiene una viscosidad de 100-4.000 cps. Si la viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es demasiado baja, su solubilidad y estabilidad disminuirán significativamente. Por el contrario, si la viscosidad es demasiado elevada, la manipulación y preparación para dar una inyección se vuelven difíciles. Para el polietilenglicol (PEG), hay muchos productos disponibles que tienen un peso molecular promedio que oscila entre 300 y 150.000. Preferiblemente, para inyección se usa uno que tiene un peso molecular promedio que oscila entre 300 y 600. Particularmente se usan los productos, cuyo uso está permitido, que tienen un peso molecular promedio de 300, 400 y 600. Y, para la polivinilpirrolidona, es preferible una que tiene un valor K que oscila entre 10 y 20. Si el valor K de polivinilpirrolidona es menor de 10, su solubilidad y estabilidad disminuirán significativamente y, si supera 20, la manipulación y preparación para dar una inyección se volverán difíciles.

El polímero soluble en agua está comprendido preferiblemente en 0,1-100 partes en peso, más preferiblemente en 1,0-10,0 partes en peso, por 1 parte en peso de docetaxel. Si el polímero soluble en agua se usa en menos de 1,0 partes en peso, la mejora de la solubilidad y la estabilidad es mínima. Por el contrario, si se usa en un exceso de 10,0 partes en peso, la composición se vuelve demasiado viscosa, haciendo que la filtración y el lavado sean difíciles.

El agua para inyección usada en la presente invención puede ser una cualquiera que pueda usarse como inyección. Preferiblemente se usa agua destilada para inyección.

La disolución resultante se prepara para dar una concentración de docetaxel de 1,5-20 mg/ml. Si la concentración es menor de 1,5 mg/ml, el rendimiento de un único lote del mismo liofilizador disminuye, dando como resultado el aumento del coste de producción. Por el contrario, si la concentración es mayor de 20 mg/ml, la viscosidad aumenta sin una mejora adicional de la solubilidad de docetaxel, haciendo que el proceso de esterilización siguiente sea complicado.

En la etapa 2, se calienta la disolución de mezcla y se agita para su estabilización y se liofiliza tras la esterilización para preparar una composición liofilizada. La agitación se realiza en el intervalo de temperatura de 5-50°C, preferiblemente 15-30°C. Se congela la disolución de mezcla resultante a baja temperatura y se reduce la presión a de -50 a -80°C para la liofilización. La composición liofilizada resultante tiene un color de blanco a amarillo pálido.

La composición liofilizada resultante tiene una estabilidad excepcional frente a la temperatura y la humedad. Por tanto, puede almacenarse durante un largo periodo de tiempo, prepararse fácilmente para dar una inyección y puede soportar la temperatura y la humedad de los procedimientos de producción sin descomponerse.

Adicionalmente, dado que no están presentes etanol u otros aditivos que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad, la composición no es en absoluto dañina para el cuerpo humano.

En la etapa 3 se diluye la composición liofilizada. El diluyente puede ser cualquier disolución que pueda usarse en inyecciones, y preferiblemente, agua para inyección, disolución de dextrosa o una solución salina fisiológica para inyección. La dilución se realiza en dos fases. En la primera fase se diluye la composición liofilizada con una variedad de diluyentes antes de prepararse para dar la inyección final. Una concentración de dilución adecuada de docetaxel es de 2-20,0 mg/ml, más preferiblemente 2,5-10 mg/ml. Si la concentración es menor de 2 mg/ml tiene que usarse un vial de gran tamaño, lo que aumenta el coste y hace que la manipulación sea difícil. Si la concentración es mayor de 20,0 mg/ml, la disolución se vuelve demasiado viscosa, haciendo que la dilución posterior sea difícil. En la segunda fase, la composición liofilizada se prepara para dar una concentración clínicamente disponible de 0,2-2,0 mg/ml. De nuevo se diluye la composición liofilizada en un vial con el diluyente usado en la primera fase. Si la concentración es menor de 0,2 mg/ml, debe inyectarse una gran cantidad a un paciente.

### Efectos ventajosos

Dado que la composición líquida y la composición liofilizada que contienen docetaxel según la presente invención tiene una estabilidad excelente, pueden almacenarse durante un periodo de tiempo considerablemente largo, prepararse fácilmente para dar una inyección y también pueden soportar la temperatura y la humedad de los procedimientos de producción sin descomponerse. Adicionalmente, debido a la ausencia de etanol o polisorbato, las composiciones no son dañinas para los seres humanos.

**Modo para llevar a cabo la invención**

Realizaciones prácticas y preferidas en el presente documento de la presente invención se ilustran tal como se muestra en los siguientes ejemplos. Sin embargo, se apreciará que los expertos en la técnica pueden, considerando esta descripción, hacer modificaciones y mejoras dentro del espíritu y el alcance de la presente invención.

5 Ejemplos 1 a 12

Se pesaron 32 mg de docetaxel trihidratado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) y se disolvieron en agua destilada para inyección a temperatura ambiente tal como se muestra en la tabla 1. Se filtró la disolución a través de un papel de filtro de 0,22 μm y se esterilizó. Tras medir la solubilidad, se congeló el filtrado a alrededor de -80°C y se liofilizó para obtener una composición liofilizada. Se midió la solubilidad mediante cromatografía de líquidos usando un detector UV (230 nm).

Tabla 1

Clasificación		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Docetaxel trihidratado (mg)		96	96	96	96	96	96
HPBCD (mg)	M = 0,6	4500	-	9000	-	6300	-
	M = 1,0	-	4500	-	9000	-	6300
HPMC (mg)	5 cps	90	450	-	-	90	-
	100 cps	-	-	90	360	-	450
Agua destilada para inyección (ml)		18	18	9	9	24	24
Solubilidad (mg/ml)		3,9	3,8	5,2	5,1	3,0	3,1
Clasificación		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Docetaxel trihidratado (mg)		96	96	96	96	96	96
HPBCD (mg)	M = 0,6	4500	-	9000	-	6300	-
	M = 1,0	-	4500	-	9000	-	6300
PVP (mg)	K-12	90	450	-	-	90	-
	k-12	-	-	90	360	-	450
Agua destilada para inyección (ml)		9	9	9	9	9	9
Solubilidad (mg/ml)		6,6	6,8	5,3	5,2	5,4	5,5

Ejemplos 13 a 24

Se pesaron 30 mg de docetaxel anhidro, polivinilpirrolidona (PVP), HPMC o polietilenglicol (PEG) e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) y se disolvieron en agua destilada para inyección a temperatura ambiente tal como se muestra en la tabla 2. Se filtró la disolución a través de papel de filtro de 0,22 μm y se esterilizó. Tras medir la solubilidad, se congeló el filtrado a alrededor de -80°C y se liofilizó para obtener una composición liofilizada. Se midió su solubilidad mediante cromatografía de líquidos usando un detector UV (230 nm).

Tabla 2

Clasificación		Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Docetaxel anhidro (mg)		90	90	135	135	90	90
HPBCD (mg)	M = 0,6	4500	-	9000	-	6300	-
	M = 1,0	-	4500	-	9000	-	6300
PEG (mg)	PM 400	90	450	-	-	270	-
HPMC (mg)	100 cps	-	-	135	360	-	360
Agua destilada para inyección (ml)		30	30	6	6	12	12
Solubilidad (mg/ml)		2,6	2,7	8,9	9,2	4,9	5,0
Clasificación		Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
Docetaxel anhidro (mg)		90	90	135	135	90	90
HPBCD (mg)	M = 0,6	-	4500	9000	-	6300	-
	M = 1,0	4500	-	-	9000	-	6300
PVP (mg)	K-12	90	450	-	-	270	-
	K-17	-	-	45	120	-	360
Agua destilada para inyección (ml)		6	6	6	6	12	12
Solubilidad (mg/ml)		8,6	8,7	9,0	9,2	5,0	4,9

Ejemplo comparativo 1

Se preparó una composición liofilizada blanca de la misma manera que en el ejemplo 19, excepto porque no se usó un polímero soluble en agua.

Ejemplo comparativo 2

- 5 Se preparó una composición liofilizada usando docetaxel y HPBCD como en el ejemplo 1.10 del documento WO 99/24073. Se disolvieron 60 mg de docetaxel en 3 ml de etanol y se añadieron 3000 mg de HPBCD. Se añadieron a la mezcla 60 ml de agua purificada para inyección. Se ajustó la concentración de la disolución transparente resultante a 1 mg/ml. Se congeló la disolución resultante rápidamente en hielo seco y se liofilizó para obtener una composición liofilizada en forma de polvo. El contenido en docetaxel del polvo era del 2% p/p.

10 Ejemplo comparativo 3

Se preparó una composición liofilizada según el método dado a conocer en la patente coreana n.º 0136722. Se disolvieron 96 mg de docetaxel trihidratado en 1020 µl de etanol anhidro y se añadieron 2490 mg de polisorbato 80. Se evaporó el etanol a presión reducida a 30°C durante 2 horas en un evaporador rotatorio.

Ejemplo experimental 1: Prueba de estabilidad (estado líquido)

- 15 Las composiciones liofilizadas preparadas en los ejemplos 1-24 y los ejemplos comparativos 1 y 3 se convirtieron en una disolución añadiendo agua destilada para inyección. Se monitorizó el cambio de estabilidad a temperatura ambiente midiendo la concentración con HPLC.

Tabla 3

Clasificación	Concentración inicial (mg/ml)	Concentración, 48 horas más tarde (mg/ml)	Concentración, 96 horas más tarde (mg/ml)	Estado de la disolución, 96 horas más tarde
Ejemplo 1	3,8	3,8	3,8	Disolución transparente
Ejemplo 3	5,1	5,1	5,0	Disolución transparente
Ejemplo 5	3,1	3,0	3,0	Disolución transparente
Ejemplo 7	6,7	6,6	6,5	Disolución transparente
Ejemplo 9	5,3	5,3	5,3	Disolución transparente
Ejemplo 11	5,3	5,3	5,2	Disolución transparente
Ejemplo 14	2,8	2,8	2,6	Disolución transparente
Ejemplo 16	9,1	9,1	9,1	Disolución transparente
Ejemplo 18	5,0	5,0	4,9	Disolución transparente
Ejemplo 20	8,8	8,7	8,6	Disolución transparente
Ejemplo 22	9,3	9,2	9,1	Disolución transparente
Ejemplo 24	4,8	4,8	4,7	Disolución transparente
Ejemplo comparativo 1	8,6	5,2	1,9	Precipitación

- 20 Se disolvieron las composiciones liofilizadas preparadas en el ejemplo 24 y el ejemplo comparativo 3 en solución salina al 0,9% y se diluyeron hasta 2,0 mg/ml y se sometieron a prueba.

Tabla 4

Clasificación	Concentración inicial (mg/ml)	Concentración, 10 horas más tarde (mg/ml)	Concentración, 36 horas más tarde (mg/ml)	Estado de la disolución, 36 horas más tarde
Ejemplo comparativo 3	2,0	1,8	1,2	Precipitación
Ejemplo 24, diluido	1,9	1,9	1,8	Disolución transparente

- 25 Tal como se muestra en la tabla 3, las composiciones liofilizadas según la presente invención (ejemplos 1-24) mostraron una estabilidad en almacenamiento mejor que la del ejemplo comparativo 1. Adicionalmente, las composiciones liofilizadas según la presente invención mostraron una estabilidad mejor incluso en estado diluido que la del ejemplo comparativo 3, tal como se muestra en la tabla 4.

Ejemplo experimental 2: Prueba de estabilidad (estado seco)

Se monitorizó la estabilidad de las composiciones liofilizadas preparadas en los ejemplos 13 y 23 y los ejemplos comparativos 2 y 3 mientras se mantenían en una condición de refrigeración (4°C), una condición de almacenamiento a largo plazo (25°C, HR del 60%) y condiciones aceleradas (40°C, HR del 75%; 50°C, HR del 60%).

## ES 2 560 641 T3

Se evaluó la estabilidad basándose en la cantidad total de impurezas. Tal como se muestra en la tabla 5, las composiciones liofilizadas de la presente invención mostraron una estabilidad mejor que la de los ejemplos comparativos 2 y 3.

Tabla 5

Clasificación		Inicial	2 semanas	4 semanas
Ejemplo 13	4°C	0,13	0,17	0,31
	25°C, HR del 60%	0,13	0,33	0,41
	40°C, HR del 75%	0,13	0,71	1,74
	50°C, HR del 60%	0,13	1,21	3,30
Ejemplo 23	4°C	0,09	0,13	0,16
	25°C, HR del 60%	0,09	0,17	0,20
	40°C, HR del 75%	0,09	0,35	0,30
	50°C, HR del 60%	0,09	0,43	0,53
Ejemplo comparativo 2	4°C	0,32	0,48	0,49
	25°C, HR del 60%	0,32	0,79	0,82
	40°C, HR del 75%	0,32	2,02	3,21
	50°C, HR del 60%	0,32	3,48	4,12
Ejemplo comparativo 3	4°C	1,84	2,09	2,66
	25°C, HR del 60%	1,84	4,67	5,43
	40°C, HR del 75%	1,84	8,82	9,31
	50°C, HR del 60%	1,84	15,28	15,74

5

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica estable para inyección, para su uso en el tratamiento contra el cáncer, que contiene docetaxel, que comprende docetaxel, ciclodextrina y un polímero soluble en agua añadido en agua destilada, en la que el polímero soluble en agua es al menos uno seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona, y en la que la composición es una composición liofilizada.  
5
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el docetaxel está en forma anhidra o forma trihidratada.
3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina está contenida en 5-400 partes en peso por 1 parte en peso de docetaxel.  
10
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua está contenido en 0,1-100 partes en peso por 1 parte en peso de docetaxel.
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina es  $\beta$ -ciclodextrina o un derivado de la misma.
- 15 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina es hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en la que la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina tiene un grado de sustitución molecular de desde 0,2 hasta 1,0.
8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa tiene una viscosidad que oscila entre 5 y 100.000 mPa.  
20
9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la polivinilpirrolidona tiene un valor K que oscila entre 10 y 20.
10. Método de preparación de una composición farmacéutica estable para inyección que contiene docetaxel, que comprende:  
25
  - 1) mezclar docetaxel con ciclodextrina y un polímero soluble en agua seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona en agua destilada;
  - 2) esterilizar y liofilizar la mezcla resultante para preparar una composición liofilizada; y
  - 3) diluir la composición liofilizada con agua destilada, disolución de dextrosa o una solución salina fisiológica.