

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 509**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2011 PCT/US2011/034586**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11139899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011 E 11778055 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2566474**

54 Título: **Formulaciones de proemulsión de taxano no acuosas y métodos para la preparación y el uso de las mismas**

30 Prioridad:

03.05.2010 US 330705 P

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

02.02.2018

73 Titular/es:

**TEIKOKU PHARMA USA, INC. (100.0%)
1718 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131, US**

72 Inventor/es:

NABETA, KIICHIRO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 652 509 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

Formulaciones de proemulsión de taxano no acuosas y métodos para la preparación y el uso de las mismas

5 Introducción

Los taxanos constituyen una familia de compuestos de diterpeno de origen natural que incluyen paclitaxel. El paclitaxel, aislado originalmente del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), y su análogo semisintético, el docetaxel, son dos ejemplos de compuestos de taxano. Los taxanos son agentes activos que bloquean el crecimiento celular deteniendo la mitosis mediante interferencia de microtúbulos.

Los taxanos pueden usarse de manera eficaz para someter a tratamiento una diversidad de cánceres y se ha indicado que tienen efectos terapéuticos en el tratamiento de determinadas enfermedades inflamatorias. Se ha encontrado que, por ejemplo, el paclitaxel tiene actividad contra los cánceres de ovario y de mama, así como contra el melanoma maligno, cáncer de colon, leucemias y cáncer de pulmón (véanse, por ejemplo, Borman, Chemical & Engineering News, 2 de septiembre de 1991, págs. 11-18; The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman Gilman et al., eds.), Pergamon Press, Nueva York (1990), pág. 1239; Suffness, Antitumor Alkaloids, en: "The Alkaloids, Vol. XXV," Academic Press, Inc. (1985), Capítulo 1, págs. 6-18; Rizzo et al., J. Pharm. & Biomed. Anal. 8(2):159-164 (1990); and Biotechnology 9:933-938 (octubre de 1991).

El documento CN101244053A describe una formulación de docetaxel que contiene un disolvente no acuoso, una fase oleosa y un tensioactivo.

La formulación de taxanos en vehículos terapéuticamente útiles, para permitir que los taxanos se administren a animales, se hace difícil debido a la naturaleza de la molécula de taxano, que puede ser poco soluble tanto en vehículos acuosos como lipídicos.

Sumario

Se proporcionan formulaciones de proemulsión de docetaxel no acuosas, tal como se definen a continuación. Las formulaciones de proemulsión incluyen docetaxel, un componente de aceite, un componente de ácido orgánico, tal como se define a continuación, un componente de tensioactivo y un componente de disolvente no acuoso, tal como se define a continuación. También se proporcionan métodos para la preparación y el uso de las formulaciones de proemulsión, así como kits que incluyen las formulaciones de proemulsión.

En un aspecto de la invención, se proporciona una formulación de proemulsión de líquido de docetaxel no acuosa que comprende: un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo; un componente de aceite en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p; un componente de ácido orgánico; un componente de tensioactivo; y un disolvente no acuoso en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p, que es polietilenglicol, en la que las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos.

El taxano en la formulación de la presente invención es docetaxel anhidro o un hidrato del mismo, en algunos casos, el taxano es trihidrato de docetaxel. El componente de aceite está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p. En algunos casos, el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos, por ejemplo, el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo, y combinaciones de los mismos. Las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos, tales como en las que las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 10 % en p/p o menos. En algunos casos, el componente de tensioactivo está presente en una cantidad que varía del 10 al 98 % en p/p. El componente de tensioactivo puede comprender un tensioactivo no iónico y, en algunos casos, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80. La formulación incluye adicionalmente un componente de disolvente no acuoso. El componente de disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p. El componente de disolvente no acuoso es polietilenglicol. La formulación incluye adicionalmente un componente de ácido orgánico, por ejemplo, un componente de lactato de sodio/ácido láctico, que, en algunos casos, está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en p/p.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición de emulsión de docetaxel producida mediante la combinación de una composición de proemulsión, tal como se ha definido anteriormente, con un medio acuoso.

El taxano es un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo; en algunos casos, el taxano es trihidrato de docetaxel. El componente de aceite está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p. En algunos casos, el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos, por ejemplo, el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo, y combinaciones de los mismos. Las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos, tales como en las que las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 10 % en p/p o menos. En algunos casos, el componente

de tensioactivo está presente en una cantidad que varía del 10 al 98 % en p/p. El componente de tensioactivo puede comprender un tensioactivo no iónico y, en algunos casos, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80. La formulación incluye adicionalmente un componente de disolvente no acuoso. El componente de disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p. El componente de disolvente no acuoso es polietilenglicol. La formulación incluye adicionalmente un componente de ácido orgánico, por ejemplo, un componente de lactato de sodio/ácido láctico, que, en algunos casos, está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en p/p.

Los aspectos de la invención incluyen adicionalmente kits que comprenden: una formulación de proemulsión de docetaxel, tal como se ha definido anteriormente, y un medio acuoso. El taxano es un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo; en algunos casos, el taxano es trihidrato de docetaxel.

El componente de aceite está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p. En algunos casos, el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos, por ejemplo, el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo, y combinaciones de los mismos. Las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos, tales como en las que las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 10 % en p/p o menos. En algunos casos, el componente de tensioactivo está presente en una cantidad que varía del 10 al 98 % en p/p. El componente de tensioactivo puede comprender un tensioactivo no iónico y, en algunos casos, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80. La formulación incluye adicionalmente un componente de disolvente no acuoso. El componente de disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p. El componente de disolvente no acuoso es polietilenglicol. La formulación incluye adicionalmente un componente de ácido orgánico, por ejemplo, un componente de lactato de sodio/ácido láctico, que, en algunos casos, está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en p/p.

Los aspectos de la invención incluyen adicionalmente métodos para la preparación de una formulación de proemulsión de docetaxel, por ejemplo, tal como se ha definido anteriormente, en los que los métodos comprenden combinar docetaxel, un componente de aceite, un componente de ácido orgánico, un componente de tensioactivo y un disolvente no acuoso de una manera suficiente para producir una proemulsión de docetaxel.

El taxano es un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo; en algunos casos, el taxano es trihidrato de docetaxel. El componente de aceite está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p. En algunos casos, el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos, por ejemplo, el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo, y combinaciones de los mismos. Las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos, tales como en las que las cantidades de los componentes de aceite y de taxano difieren en el 10 % en p/p o menos. En algunos casos, el componente de tensioactivo está presente en una cantidad que varía del 10 al 98 % en p/p. El componente de tensioactivo puede comprender un tensioactivo no iónico y, en algunos casos, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80. La formulación incluye adicionalmente un componente de disolvente no acuoso. El componente de disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p. El componente de disolvente no acuoso es polietilenglicol. La formulación incluye adicionalmente un componente de ácido orgánico, por ejemplo, un componente de lactato de sodio/ácido láctico, que, en algunos casos, está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en p/p.

En algunas realizaciones de estos métodos, la etapa de combinación se produce en presencia de temperaturas elevadas. En algunos casos, el método comprende combinar el docetaxel, el componente de aceite, el componente de tensioactivo y el disolvente no acuoso con un fluido acuoso de una manera suficiente para producir una composición de emulsión inicial y después separar el agua de la composición de emulsión inicial para producir una formulación de proemulsión de docetaxel. En algunos casos, la separación comprende modular la presión y/o temperatura de la emulsión. En algunos casos, el método comprende adicionalmente filtrar la formulación de proemulsión.

Descripción detallada

Se proporcionan formulaciones de proemulsión de docetaxel no acuosas, tal como se han definido anteriormente. Las formulaciones de proemulsión incluyen docetaxel, un componente de aceite, un componente de ácido orgánico, un componente de tensioactivo y un componente de disolvente no acuoso, tal como se ha definido anteriormente. También se proporcionan métodos para la preparación y el uso de las formulaciones de proemulsión, así como kits que incluyen las formulaciones de proemulsión.

Antes de que la presente invención se describa con más detalle, debe entenderse que la presente invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, ya que estas, obviamente, pueden variar. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento tiene como único fin describir las realizaciones particulares y no pretende ser limitante, dado que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

En los casos en los que se proporciona un intervalo de valores, cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, se encuentra incluido en la invención. Pueden incluirse independientemente los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños y también se encuentran incluidos en la invención, salvo cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. En los casos en los que el intervalo indicado incluya uno o ambos límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyan uno cualquiera o ambos de los límites incluidos.

En el presente documento se presentan determinados valores con valores numéricos que están anteceditos por el término "aproximadamente". En el presente documento, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar una ayuda literal al número exacto al que antecede, así como un número que es próximo a o aproximadamente el número que precede al término. En la determinación de si un número es próximo a o aproximadamente un número citado específicamente, el número no citado próximo o aproximado puede ser un número que, en el contexto en el que se presenta, proporciona el equivalente sustancial del número citado específicamente.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque también pueden usarse en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen métodos y materiales ilustrativos representativos.

Se indica que, tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cabe indicar adicionalmente que las reivindicaciones pueden redactarse de tal modo que excluyan cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de terminología excluyente, tal como "únicamente", "solo" y similares en relación con la cita de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

Tal como será evidente para los expertos en la materia tras la lectura de la presente divulgación, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en el presente documento tiene características y componentes discretos que fácilmente pueden separarse o combinarse con las características de cualquiera de las otras realizaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la presente invención. Cualquier método citado puede llevarse a cabo en el orden de los eventos citados o en cualquier otro orden que sea posible lógicamente.

En las siguientes secciones, las formulaciones de proemulsión y emulsiones preparadas a partir de las mismas, así como los métodos que usan las mismas, se describen en primer lugar con más detalle, seguido de una revisión de los métodos para preparar formulaciones de proemulsión y emulsiones, así como los kits que pueden incluir las formulaciones.

Formulaciones de proemulsión de docetaxel

Los aspectos de la invención incluyen formulaciones de proemulsión de docetaxel, tal como se ha definido anteriormente. Las formulaciones de proemulsión son composiciones de líquido no acuoso que, tras combinación con un medio acuoso, producen una emulsión de docetaxel. Las formulaciones de proemulsión de líquido no acuoso de las realizaciones de la invención incluyen al menos docetaxel, un componente de aceite, un componente de ácido orgánico, un componente de tensioactivo y un componente de disolvente no acuoso, tal como se ha definido anteriormente.

El taxano es un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo, por ejemplo, trihidrato de docetaxel.

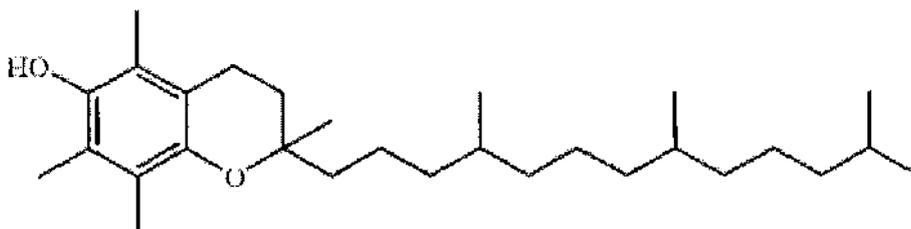
El taxano puede estar presente como una base libre o sal.

Las formulaciones de proemulsión incluyen una cantidad eficaz de docetaxel. Por el término "cantidad eficaz" se entiende una dosificación suficiente para proporcionar el resultado deseado, por ejemplo, la inhibición de la proliferación celular. La cantidad eficaz de docetaxel puede variar y, en determinadas realizaciones, varía del 0,05 al 5 % en peso, tal como del 0,5 al 5 % en peso e incluyendo del 0,3 al 3 % en peso. Las formulaciones de proemulsión incluyen una cantidad eficaz de docetaxel o trihidrato de docetaxel. En determinadas realizaciones, el docetaxel o trihidrato de docetaxel está presente en la formulación de proemulsión en una cantidad que varía del 0,1 al 5 % en p/p, tal como del 0,5 al 5 % en p/p e incluyendo del 0,5 al 3 % en p/p.

También está presente en las formulaciones de proemulsión un componente de aceite compuesto de uno o más aceites. Los aceites de interés son fisiológicamente aceptables e incluyen, pero sin limitación: lípidos simples, lípidos derivados, lípidos complejos que están derivados de grasas y aceites vegetales naturales, grasas y aceites animales y aceites minerales, o mezclas de los mismos, en los que los aceites pueden ser de origen natural o sintéticos.

En determinadas realizaciones, el aceite incluye, pero sin limitación, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de semilla de uva, aceite de eucalipto, ésteres de ácidos grasos de cadena media, ésteres de ácidos grasos de cadena baja, y similares. Las grasas y aceites animales de interés incluyen, pero sin limitación, aceite de hígado de bacalao, aceite de foca, aceite de sardina, ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico. Los aceites minerales de interés incluyen, pero sin limitación, parafinas líquidas (por ejemplo, aceites derivados de n-alcános), aceites nafténicos (por ejemplo, aceites basados en cicloalcanos) y aceites aromáticos (por ejemplo, aceites basados en hidrocarburos aromáticos). Puede usarse uno o una combinación de más de uno de estos tipos de aceites. Por ejemplo, algunas realizaciones de las presentes formulaciones de emulsión incluyen aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, o combinaciones de los mismos. Otras realizaciones incluyen aceite de soja, aceite de oliva, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, se emplean grasas y aceites altamente refinados.

Los aceites de interés también incluyen tocoferoles. Los tocoferoles son una familia de compuestos sintéticos y naturales, también conocidos por los nombres genéricos tocoles o Vitamina E. El α -tocoferol es la forma más abundante y activa de esta clase de compuestos y tiene la siguiente estructura química



Otros elementos de esta clase incluyen α -, β -, γ - y δ -tocotrienoles, y derivados de α -tocoferol, tales como fosfato, succinato, nitotinato, linoleato y acetato de tocoferol. Puede estar presente cualquier tocoferol conveniente, según se desee, que incluya los tocoferoles específicos enumerados anteriormente.

Los aceites de interés también incluyen ésteres de poliol de ácidos grasos de cadena media. El término "ésteres de poliol de ácidos grasos de cadena media" pretende incluir ésteres y ésteres mixtos de glicerol, propilenglicol u otros polioles de cadena abierta, tales como polietilenglicol, reaccionados con ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, en los que el ácido tiene una longitud de cadena de entre 6 y 12 átomos de carbono. En algunos casos, los ésteres de poliol de ácidos grasos de cadena media son triglicéridos o diglicéridos de los ácidos grasos C_8 - C_{10} , por ejemplo, que pueden estar disponibles en el mercado a partir del fraccionamiento del aceite de coco. Los productos disponibles en el mercado de la presente descripción se venden con los nombres comerciales "Miglyol" y "Captex 300" que se describen como que tienen una composición típica de aproximadamente el 68 % de triglicérido de ácido graso C_8 (caprílico) y aproximadamente el 28 % de triglicérido de ácido graso C_{10} (cáprico) con niveles menores de triglicéridos de ácidos grasos C_6 y C_{14} .

La cantidad de aceite en la formulación de proemulsión varía del 0,3 al 5 % en p/p, e incluyendo del 0,5 al 5 % en p/p. En algunos casos, la cantidad de aceite en peso es la misma que la cantidad de docetaxel en peso.

En las presentes formulaciones de proemulsión también está presente un componente de tensioactivo, que puede incluir uno o más tensioactivos. Los tensioactivos de interés incluyen cualquier tipo de tensioactivo que pueda usarse para las formulaciones farmacéuticas. Los tensioactivos no iónicos de interés incluyen, pero sin limitación, copolímero de polioxialquileo y ésteres de ácido graso de sorbitán. En algunas realizaciones, el éster de ácido graso de sorbitán es un éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, triestearato de sorbitán de polioxietileno (Tween 65); trioleato de sorbitán de polioxietileno (Tween 85); monoestearato de polietilenglicol 400; polisorbato 60; (Tween 60); monoestearato de polioxietileno (Myrj 49); polisorbato 80 (Tween 80); polisorbato 40 (Tween 40); y polisorbato 20 (Tween 20)) o ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, trioleato de sorbitán (Span 85); triestearato de sorbitán (Span 65); sesquioleato de sorbitán (Arlacel 83); monoestearato de glicerilo; monooleato de sorbitán (Span 80); monoestearato de sorbitán (Span 60); monopalmitato de sorbitán (Span 40); monolaurato de sorbitán (Span 20)). La cantidad de tensioactivo en la formulación de proemulsión puede variar. En algunos casos, la cantidad de tensioactivo en la formulación de proemulsión es del 10 % en p/p o más, tal como del 20 % en p/p o más, del 30 % en p/p o más, del 40 % o más o del 45 % o más. En algunos casos, la cantidad de tensioactivo en la formulación de proemulsión varía del 10 al 98 % en p/p, tal como del 20 al 98 % en p/p e incluyendo del 30 al 98 % en p/p, por ejemplo, del 45 al 98 % en p/p. En algunos casos, la cantidad de tensioactivo en la formulación de proemulsión varía del 30 al 70 % en p/p, tal como del 30 al 60 % en p/p, por ejemplo, del 35 al 55 % en p/p, e incluyendo del 30 al 50 % en p/p, por ejemplo, del 30 al 40 % en p/p. La relación de combinación en peso del aceite y el tensioactivo en las presentes formulaciones de proemulsión puede variar, variando en algunos casos de 1/1.000 a 1/5, tal como de 1/100 a 1/8, de 1/80 a 1/10, de 1/50 a 1/16, de 1/40 a 1/16 o de 1/35 a 1/20.

Las formulaciones de proemulsión de la invención incluyen adicionalmente un componente de disolvente no acuoso, que puede incluir uno o más disolventes no acuosos. El disolvente no acuoso es polietilenglicol (tal como PEG300, 400, 600, 800, 1000, etc., en el que, en determinadas realizaciones, los polietilenglicoles, cuando se emplean, tienen

un peso molecular promedio de 1.000 o menos) o una mezcla de los mismos. El disolvente no acuoso puede estar presente en cantidades variables e intervalos del 15 % al 65% en peso e incluyendo del 20 % al 65 % en peso, por ejemplo, del 30 al 60 %, del 35 al 55 % o del 40-50 % en peso. La relación de combinación en peso del aceite y el disolvente no acuoso en las presentes formulaciones de proemulsión puede variar y, en algunos casos, es 1/1.000 o mayor, tal como 1/200 o mayor. En algunos casos, la relación de combinación en peso del aceite y el disolvente no acuoso varía de 1/200 a 1/2, tal como de 1/100 a 1/2, de 1/100 a 1/6, de 1/100 a 1/20, de 1/80 a 1/30 o de 1/60 a 1/40.

La formulación de proemulsión también incluye un componente de ácido orgánico. Un componente de ácido orgánico puede incluir un ácido orgánico y/o su base conjugada (o sal de la misma), en el que, en algunos casos, el componente de ácido orgánico puede incluir un ácido orgánico y una sal de su base conjugada. Los ácidos orgánicos de interés sobre los que puede basarse el componente de ácido orgánico incluyen ácido láctico, ácido acético, ácido cítrico, etc. En algunos casos, el componente de ácido orgánico es un componente de lactato de sodio/ácido láctico, de tal manera que el componente incluye tanto ácido láctico como lactato de sodio. En algunos casos, el componente de lactato de sodio/ácido láctico está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,3 al 3 % en p/p.

Métodos para preparar formulaciones de proemulsión de docetaxel

Las formulaciones de proemulsión pueden prepararse según cualquier protocolo conveniente. Como tales, los componentes de la proemulsión deseada pueden combinarse en condiciones suficientes para producir la proemulsión deseada. Por consiguiente, una cantidad de docetaxel, uno o más aceites, uno o más tensioactivos y uno o más disolventes no acuosos pueden combinarse en condiciones suficientes para producir una proemulsión. Los componentes pueden combinarse en cualquier orden conveniente. Los componentes pueden combinarse a cualquier temperatura conveniente, por ejemplo, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, tales como temperaturas que varían de 30 a 95 °C, por ejemplo, de 50 a 60 °C. Algunos de los componentes pueden combinarse entre sí, y después combinarse con el medio acuoso, o todos los componentes pueden combinarse sustancialmente al mismo tiempo. La combinación puede incluir diversas maneras de agitación, por ejemplo, agitación en batido, sonicación, etc., con el fin de producir la emulsión precursora deseada. Dependiendo del método de preparación particular, podrá emplearse o no un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, etc., durante la preparación de las composiciones de proemulsión.

En una realización, se prepara una proemulsión sin un disolvente acuoso. En estas realizaciones, los componentes de la proemulsión, a saber, docetaxel, aceite, ácido orgánico, tensioactivo y disolvente no acuoso, se combinan, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente. En los casos en los que se desee, puede emplearse el calentamiento para facilitar la mezcla. Esta proemulsión resultante es translúcida, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente.

Tal como se ha indicado anteriormente, en algunos casos, el protocolo de preparación de proemulsiones incluye el uso de un disolvente acuoso, por ejemplo, agua pura. En estos casos, se prepara una composición de emulsión inicial que incluye un taxano, un componente de aceite, un componente de tensioactivo, un componente de disolvente no acuoso y un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, etc. En determinadas realizaciones, la composición de emulsión inicial es clara. Por el término "clara" se entiende que la emulsión es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido. Como tal, la preparación inicial no está turbia, por ejemplo, ya que puede aparecer una suspensión. A continuación, se proporcionan detalles adicionales con respecto a las proemulsiones que pueden prepararse a partir de los precursores de la composición inicial de taxano. En algunos casos, el tamaño de partícula de la composición inicial varía de 3 a 70 nm, tal como de 5 a 50 nm e incluyendo de 7 a 30 nm, tal como de 8 a 15 nm. En determinadas realizaciones, son de interés las composiciones iniciales que son claras (por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente) y tienen un tamaño de partícula de 70 nm o menos, tal como de 50 nm o menos, incluyendo de 30 nm o menos, incluyendo de 25 nm o menos, de 20 nm o menos y de 15 nm o menos. En estas realizaciones, como etapa final, puede retirarse agua de la composición de emulsión inicial para producir una proemulsión no acuosa final. La retirada de agua puede lograrse usando cualquier protocolo conveniente, por ejemplo, mediante una combinación de modulación de presión y/o de temperatura, tal como calentamiento.

Los métodos de preparación pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. Los ejemplos específicos de protocolos para preparar proemulsiones se proporcionan en la sección Experimental, a continuación.

En los casos en los que se desee, puede cargarse una cantidad de la proemulsión en un recipiente de dosificación individual, por ejemplo, un vial, que contiene la proemulsión y la mantiene estéril durante el transporte, el almacenamiento y la manipulación. Antes o durante la etapa de carga, puede hacerse pasar la proemulsión a través de un filtro de esterilización submicrométrico, por ejemplo, un filtro hidrófilo de 0,2 µm) que tiene un tamaño de poro suficientemente pequeño como para retirar cualquier bacteria o virus. Tal como se usa en el presente documento, el término "vial" se refiere a cualquier recipiente de paredes rígidas que se usa para contener la formulación de proemulsión. Casi todos los viales farmacéuticos están preparados de vidrio claro, lo que permite varias ventajas,

incluyendo la inspección visual del fármaco encerrado (para asegurar que se mantenga en forma limpia, sin caramelizar y sin colapsar cuando esté listo para su uso) y del recipiente en sí (para asegurarse de que no tenga una fisura fina en una de las paredes, lo que podría poner en peligro o destruir la esterilidad del fármaco encerrado). Se conocen diversos tipos de viales farmacéuticos. Los viales de cámara única pueden sellarse con tapones de caucho o de plástico que permitirán que una aguja hipodérmica se empuje a través del sello de caucho. Como alternativa, puede prepararse un vial de cámara única de un material frágil y fácilmente rompible, dentro de una bolsa sellada que puede contener una solución acuosa (tal como una solución salina fisiológica o de dextrosa, en una bolsa de infusión intravenosa); si este tipo de vial se rompe, este liberará su contenido en la bolsa aún sellada, para la mezcla. Aún en otras realizaciones, pueden emplearse viales de dos cámaras o estructuras análogas, por ejemplo, tal como se describe en la publicación de solicitud estadounidense n.º 20030099674 y en la patente estadounidense n.º 4.781.354 publicadas.

Formulaciones de emulsión de producto de docetaxel y métodos de uso

La siguiente preparación de la formulación de proemulsión, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente, en el momento de la administración deseada a un sujeto, puede combinarse una cantidad de dosificación de la proemulsión con un medio acuoso para preparar una formulación de emulsión de producto que sea adecuada para su uso. La cantidad de dosificación de la formulación de proemulsión puede combinarse con cualquier medio acuoso adecuado, en la que los medios acuosos de interés incluyen, pero sin limitación: agua desionizada, agua USP para inyección (WFI), soluciones salinas, soluciones de transfusión, soluciones fisiológicas, etc. La relación de los líquidos respecto a la proemulsión (líquido altamente viscoso) empleada durante la preparación de la emulsión de producto puede variar y, en determinadas realizaciones, varía de 0,5 a 300, tal como de 1 a 100, de 2 a 50 o de 2 a 20, e incluyendo de 2 a 10. En algunos casos, la cantidad de dosificación de la formulación de proemulsión que se combina con el medio acuoso varía de 100 a 1.200 g, tal como de 300 a 600 g y la cantidad de medio acuoso que se combina con la cantidad de dosificación varía de 100 a 1.200 ml, tal como de 250 a 600 ml.

Las emulsiones preparadas a partir de las formulaciones de proemulsión son preparaciones líquidas que son una suspensión de partículas pequeñas (es decir, glóbulos) de un líquido en un segundo líquido con el que no se mezclará el primer líquido. En determinadas realizaciones, las emulsiones de producto preparadas a partir de las formulaciones de proemulsión de la invención son emulsiones de aceite y agua. Como las formulaciones son emulsiones, estas son mezclas de dos fluidos inmiscibles (por ejemplo, no mezclables), en las que un fluido (por ejemplo, un aceite o agua) se dispersa (la fase dispersada) en el otro fluido (por ejemplo, el otro del aceite o agua) (la fase continua). El agua presente en las emulsiones puede ser cualquier agua conveniente, incluyendo agua desionizada, agua USP para inyección (WFI), etc.

Las emulsiones de producto incluyen docetaxel, un componente de aceite, un componente de ácido orgánico, un componente de tensioactivo, un componente de disolvente no acuoso y agua. En determinadas realizaciones, las emulsiones de producto son claras. Por el término "clara" se entiende que la emulsión es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido. Como tal, la emulsión no está turbia, por ejemplo, ya que puede aparecer una suspensión. A continuación, se proporcionan detalles adicionales con respecto a las emulsiones de producto que pueden prepararse a partir de los precursores de la proemulsión de docetaxel. En algunos casos, el tamaño de partícula de la emulsión final varía de 3 a 70 nm, tal como de 5 a 50 nm e incluyendo de 7 a 30 nm, tal como de 8 a 15 nm. En determinadas realizaciones, son de interés las emulsiones de producto que son claras (por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente) y tienen un tamaño de partícula de 70 nm o menos, tal como de 50 nm o menos, incluyendo de 30 nm o menos, incluyendo de 25 nm o menos, de 20 nm o menos y de 15 nm o menos. En algunos casos, cualquier diferencia en el tamaño de partícula entre las proemulsiones y las emulsiones de producto es mínima, de tal manera que los tamaños de partícula en las proemulsiones y las emulsiones de producto son sustancialmente los mismos. En algunos casos, cualquier diferencia en el tamaño de partícula entre las proemulsiones y las emulsiones de producto es de 30 nm o menos, tal como de 20 nm o menos, 10 nm o menos, 5 nm o menos, 4 nm o menos, 3 nm o menos, 2 nm o menos, incluyendo 1 nm o menos.

En los casos en los que se desee, puede almacenarse la formulación de proemulsión durante un período de tiempo antes de la combinación con el medio acuoso. Este tiempo de almacenamiento de la composición de proemulsión puede variar, en el que los tiempos de almacenamiento pueden ser de 1 año o más, tal como de 2 años o más, incluyendo de 3 años o más. Aunque las condiciones de almacenamiento pueden variar, en determinados casos, las condiciones de almacenamiento están caracterizadas por una temperatura que varía de 5 a 60 °C, por ejemplo, 5 °C, tal como de 8 a 40 °C, por ejemplo, 25 °C. La actividad del agente activo de docetaxel se conserva durante el período de almacenamiento, de tal manera que las formulaciones de proemulsión son estables en el almacenamiento. Como tal, la actividad del agente activo de docetaxel en la emulsión de producto reconstituida después del almacenamiento es sustancialmente la misma que en la emulsión precursora antes de secarse, en la que la magnitud de cualquier diferencia en la actividad entre la emulsión final y precursora puede ser del 15 % o menos, tal como del 10 % o menos, incluyendo del 5 % o menos, por ejemplo, medida según la HPLC realizada tal como se resume en la siguiente tabla.

Longitud de onda en la medición	UV = 230 nm
Columna	MERCK Lichrospher RP-18 5 μ 4,0mm ϕ x 125 mml (tipo ODS)
Temperatura de columna	40 °C
Fase móvil	Metanol/agua 65/35 % en volumen
Volumen de muestra	20 μ l
Tiempo de medición	13 min de PAC. 20 min de DOC
Referencia interna	Benzoato de butilo de PAC 0,1 mg/ml Benzoato de isopentilo de DOC 0,1 mg/ml

El protocolo de combinación puede variar, en el que puede emplearse agitación, por ejemplo, mediante agitación en batido, mediante amasado de una bolsa que incluye tanto la emulsión como el medio acuoso, etc.

5 Las formulaciones de emulsión de docetaxel de producto que se producen tras la reconstitución de la formulación de proemulsión con el medio acuoso pueden tener un pH fisiológicamente aceptable. En determinadas realizaciones, el pH de las formulaciones de emulsión varía de 2,5 a 8, tal como de 3 a 7, incluyendo de 3,5 a 6. Las formulaciones de emulsión de docetaxel de producto son formulaciones claras. La concentración del docetaxel en la emulsión de producto puede variar, en algunas realizaciones en un intervalo de 0,05 a 10 mg/ml, tal como de 0,2 a 3 mg/ml.

10 En el presente documento se divulgan métodos para usar las formulaciones de emulsión de docetaxel de producto que comprenden administrar una cantidad eficaz de la formulación de emulsión de docetaxel a un sujeto con el fin de someter a tratamiento al sujeto para determinar una condición de interés diana. Por el término "tratamiento" se entiende al menos una eliminación o una mejora de los síntomas asociados a la afección que afecta al sujeto, en el que se usan los términos "eliminación" o "mejora" en un sentido amplio para hacer referencia a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma, asociado a la afección que se esté sometida a tratamiento, tal como el dolor. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que la afección se inhibe por completo, por ejemplo, se evita que suceda, o se detiene, por ejemplo, se termina, de tal manera que el sujeto ya no experimenta la afección. Como tal, el tratamiento incluye tanto la prevención como la gestión de una afección.

15 En la práctica de los métodos divulgados en el presente documento, las formulaciones de emulsión divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral a un sujeto. Por el término "administración por vía parenteral" se entiende la administración mediante un protocolo que suministra una cantidad de la formulación de emulsión al sujeto, por ejemplo, a un paciente que padezca una enfermedad proliferativa celular, mediante una vía diferente a la del tracto digestivo. Los ejemplos de administración por vía parenteral incluyen, pero sin limitación, inyección intramuscular, inyección intravenosa, absorción transdérmica, inhalación, y similares. En determinadas realizaciones, la administración por vía parenteral es mediante inyección usando un dispositivo de suministro de inyección. La cantidad de la formulación de emulsión que se administra al sujeto puede variar dependiendo de varios factores, tales como las características específicas del paciente, la naturaleza de la afección, etc. En determinadas realizaciones, el volumen de la emulsión que se administra a un sujeto puede variar de 100 a 1.000 ml, tal como de 200 a 600 ml. El período de tiempo durante el que se administra este volumen puede variar, en un intervalo de 0,5 a 6 h, tal como de 1 a 3 h. Las dosificaciones administradas a un sujeto durante un procedimiento dado también pueden variar, en algunos casos, en un intervalo de 20 a 500 mg/m², tal como de 50 a 300 mg/m².

20 En determinadas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen una etapa de diagnóstico. Se puede diagnosticar que los individuos necesitan los métodos del sujeto usando cualquier protocolo conveniente. Además, se sabe que los individuos necesitan los métodos del sujeto, por ejemplo, estos padecen una afección o enfermedad diana (por ejemplo, una enfermedad proliferativa celular, antes de poner en práctica los métodos del sujeto. El diagnóstico o la evaluación de la afección diana puede realizarse usando cualquier protocolo de diagnóstico conveniente.

25 Los métodos divulgados en el presente documento pueden incluir adicionalmente la eficacia del protocolo de tratamiento que incluye la administración de la formulación de emulsión de docetaxel. La evaluación de la eficacia del tratamiento puede realizarse usando cualquier protocolo conveniente.

30 Las formulaciones de emulsión de docetaxel de la invención pueden administrarse a una diversidad de tipos diferentes de sujetos. Los sujetos de interés incluyen, pero sin limitación: mamíferos, tanto humanos como no humanos, incluyendo los órdenes carnívoros (por ejemplo, perros y gatos), roedores (por ejemplo, ratones, cobayas y ratas), lagomorfos (por ejemplo, conejos) y primates (por ejemplo, seres humanos, chimpancés y monos). En determinadas realizaciones, los sujetos, por ejemplo, los pacientes, son seres humanos.

En la determinación de si se administra la emulsión a un sujeto dado particular, se tendrá cuidado para asegurar que la formulación no esté contraindicada para ese sujeto. Como tales, los síntomas del sujeto pueden evaluarse para asegurar que la administración de la emulsión no tendrá efectos adversos que superen cualquier beneficio que pueda proporcionar esa emulsión.

5

Utilidad

Las presentes formulaciones de emulsión y métodos tienen uso en una diversidad de aplicaciones, incluyendo el tratamiento de sujetos que padecen afecciones o enfermedades proliferativas celulares. Las enfermedades proliferativas celulares que pueden someterse a tratamiento con composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación: carcinomas, mielomas, neuroblastomas o sarcomas, del cerebro, de las mamas, de pulmón, de colon, de próstata u ovarios, así como leucemias o linfomas. Las afecciones o enfermedades específicas de interés incluyen, pero sin limitación, cáncer de ovario humano, cáncer de mama, linfoma maligno, cáncer de pulmón, melanoma y sarcoma de Kaposi.

10

15

Kits

También se proporcionan kits que tienen uso en la práctica de los métodos divulgados en el presente documento, tal como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, los kits para poner en práctica los métodos divulgados en el presente documento pueden incluir una cantidad de la formulación de proemulsión, presente en dosificaciones unitarias, por ejemplo, viales, o un formato de multidosificación. Como tales, en determinadas realizaciones, los kits pueden incluir una o más dosificaciones unitarias (por ejemplo, viales) de la formulación de proemulsión. El término "dosificación unitaria", tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de la presente formulación de proemulsión calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado. La cantidad de la dosificación unitaria de la presente formulación de emulsión depende de diversos factores, tales como el agente activo particular empleado, el efecto a lograr y la farmacodinámica asociada al agente activo en el sujeto. Aún en otras realizaciones, los kits pueden incluir una cantidad de multidosificación única de la formulación de emulsión.

20

25

30

En determinadas realizaciones, los kits pueden incluir adicionalmente una cantidad de un medio acuoso adecuado para su uso en la reconstitución de la emulsión de docetaxel de producción. El medio acuoso puede ser cualquier medio acuoso conveniente, tal como el descrito anteriormente, presente en cualquier recipiente adecuado, por ejemplo, una bolsa IV.

35

40

Además de los componentes anteriores, los presentes kits pueden incluir adicionalmente instrucciones para poner en práctica los métodos divulgados en el presente documento. Estas instrucciones pueden estar presentes en los presentes kits en una diversidad de formas, una o más de las cuales pueden estar presentes en el kit. Una forma en la que pueden estar presentes estas instrucciones es como información impresa en un medio o sustrato adecuado, por ejemplo, uno o más trozos de papel en los que se imprime la información, en el envasado de la invención, en un prospecto, etc. Las instrucciones pueden estar presentes en un medio legible por ordenador, por ejemplo, disquete, CD, DVD, etc., en el que se ha registrado la información. Las instrucciones pueden estar presentes en una página web, que puede usarse a través de Internet para acceder a la información en un sitio eliminado. Son posibles otros medios convenientes y pueden incluirse en los kits.

45

50

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a aquellos expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completas sobre cómo preparar y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos a continuación sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han practicado esfuerzos para garantizar la precisión respecto de los números empleados (por ejemplo, cantidades, la temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la atmosférica o próxima a esta.

55

Formulaciones de docetaxel

A. Ejemplo de referencia 1 (Lote 16)

Se colocaron 150 mg de docetaxel, 150 mg de MCT, 5 g de polisorbato 80 y 3,5 g de propilenglicol en un vaso de precipitados de 200 ml. El vaso de precipitados se calentó hasta 50 °C y los ingredientes se disolvieron casi por completo en un dispersador ultrasónico. El vaso de precipitados se colocó en un baño de agua con el ajuste de temperatura a 60 °C. Después se agitó el contenido con una mezcladora de alta velocidad (7.000 rpm x 2 min) mientras se añadían aproximadamente 35 ml de agua tibia a 60 °C. Después se agitó el contenido más (10.000 rpm x 5 min) hasta conseguir una solución uniforme.

60

65

ES 2 652 509 T3

Se añadieron 2,5 g de propilenglicol a esta solución uniforme. Después se agitó en batido suavemente la solución para más uniformidad y se añadió suficiente agua pura hasta preparar 50 ml de volumen. El pH de esta solución se ajustó hasta 4 con ácido clorhídrico 1 N o ácido clorhídrico 0,1 N.

5 Esta solución se vertió en cada tubo de vial de 50 ml mientras se aplicaba nitrógeno y se selló el tubo. Después se aplicó esterilización de vapor a alta presión (121 °C x 10 min). En una sala limpia, se retiraron 50 ml de esta solución del vial y se vertieron en un matraz de 200 ml. El agua se retiró mediante evaporación a 60 °C hasta obtener una composición no acuosa.

10 Se colocaron 452 mg de la composición no acuosa obtenida en un tubo de ensayo. Después se añadieron 2 ml de agua pura y se agitó la composición resultante a mano durante aproximadamente 10 segundos hasta obtener una solución clara. Cuando se midió el tamaño de partícula usando una distribución de tamaño de partícula en el protocolo de medición de dispersión de luz dinámica, se observó que el tamaño promedio era de 11,6 nm, que casi coincide con el tamaño promedio de 11,8 nm en la solución antes de pasar a la forma no acuosa. Se completó la
15 regeneración de la composición no acuosa.

B. Ejemplos de referencia adicionales

Las formulaciones adicionales y la formulación anterior se resumen en la Tabla 3.

20

Tabla 3

Lote	11	12	13	14
Fármaco [mg/ml]	DOC 1	DOC 1	DOC 3	DOC 3
Aceite [mg/ml]	MCT 1	MCT 1	MCT 3	Tocoferol 3
Tensioactivo [mg/ml]	Polisorbato 100	Polisorbato 80	Polisorbato 100	Polisorbato 100
Disolvente no acuoso [mg/ml]	PG 122	PG 80	PG 120	PG 120
φ [nm] antes	11,1	11,0	11,3	14,0
φ [nm] después	13,6	10,5	11,6	12,5
Lote	15	16	17	
Fármaco [mg/ml]	DOC 3	DOC 3	DOC 3	
Aceite [mg/ml]	Aceite de soja 3	MCT 3	Acetato de tocoferol 3	
Tensioactivo [mg/ml]	Polisorbato 100	Polisorbato 100	Polisorbato 100	
Disolvente no acuoso [mg/ml]	PG 120	PG 120	PG 120	
φ antes	12,6	11,8	12,1	
φ después	11,9	11,6	11,6	
DOC-docetaxel				

C. Ejemplo de trabajo 2 (Lote 33)

25 Se colocaron 400 mg de trihidrato de docetaxel, 400 mg de MCT, 9,5 g de polisorbato 80, 7 g de polietilenglicol 300 (peso molecular promedio = 300) y 100 mg de mezcla de ácido láctico (= 80 mg de ácido láctico y 20 mg de lactato de sodio al 70 %) en un vaso de precipitados de 50 ml. El vaso de precipitados se calentó hasta 50 °C y los ingredientes se disolvieron casi por completo en un dispersador ultrasónico.

30 Esta solución se vertió en cada tubo de vial de 5 ml a través de un filtro de 0,2 μm mientras se aplicaba nitrógeno y se selló el tubo. Después se aplicó tratamiento de vapor (95 °C x 30 min).

Después se colocaron 174 mg de la composición no acuosa resultante en un tubo de ensayo. Se añadieron 25 ml de solución de glucosa al 5 % y se agitó el tubo a mano durante aproximadamente 20 segundos hasta obtener una
35 solución clara. Cuando se midió el tamaño de partícula mediante una distribución de tamaño de partícula en el protocolo de medición de dispersión de luz dinámica, se observó que el tamaño promedio era de 19,4 nm.

D. Ejemplos de trabajo adicionales

Las formulaciones adicionales y la formulación anterior se resumen a continuación en la Tabla 4:

5

Tabla 4

Lote	31	32	33	34
Fármaco [mg]	DOC 4	DOC-3W 4	DOC-3W 4	DOC-3W 4
Aceite [mg]	MCT 4	MCT 4	MCT 4	MCT 4
Tensioactivo [mg]	Polisorbato 100	Polisorbato 95	Polisorbato 95	Polisorbato 95
Disolvente no acuoso [mg]	PEG300 40 PEG400 10	PEG300 85	PEG300 70	PEG300 70
Mezcla de ácido láctico [mg]	1	1	1	1
Tratamiento térmico	95 °C x 30 min	95 °C x 30 min	95 °C x 30 min	Sin tratamiento
DOC-3W-trihidrato de docetaxel				

10 Aunque la invención anterior se ha descrito con algo de detalle a modo de ilustración y ejemplos a efectos de claridad de comprensión, resulta fácilmente evidente para aquellos expertos habituales en la materia ante las enseñanzas de la presente invención que puedan realizarse determinados cambios y modificaciones a la misma sin alejarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

15 Por consiguiente, lo anterior simplemente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la materia sean capaces de diseñar diversas disposiciones que, aunque no se describen o muestran explícitamente en el presente documento, incorporen los principios de la invención y se incluyan dentro de su alcance. Además, todos los ejemplos y el lenguaje condicional citados en el presente documento pretenden principalmente servir de ayuda al lector en la comprensión de los principios de la invención y los conceptos aportados por los inventores para fomentar la materia, y deben interpretarse sin limitación a tales ejemplos y condiciones específicamente citados. Por lo tanto, el alcance de la presente invención no pretende limitarse a las realizaciones ejemplares mostradas y descritas en el presente documento. Más bien, el alcance y la presente invención se incorporan en las reivindicaciones adjuntas.

20

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de proemulsión de líquido de docetaxel no acuosa que comprende:
- 5 un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo;
un componente de aceite en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p;
un componente de ácido orgánico;
un componente de tensioactivo; y
10 un componente de disolvente no acuoso en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p, que es polietilenglicol;
en la que las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos.
2. La formulación de proemulsión según la reivindicación 1, en la que el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos.
- 15 3. La formulación de proemulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente de tensioactivo está presente en una cantidad que varía del 10 al 98 % en p/p.
4. La formulación de proemulsión según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es polisorbato 80.
- 20 5. La formulación de proemulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el componente de ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico y ácido cítrico.
6. La formulación de proemulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el componente de ácido orgánico es ácido láctico.
- 25 7. La formulación de proemulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo, y combinaciones de los mismos.
- 30 8. Una composición de emulsión de docetaxel producida mediante la combinación de una composición de proemulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un medio acuoso.
9. Un kit que comprende:
- 35 (a) una formulación de proemulsión de docetaxel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
(b) un medio acuoso.
10. Un método para preparar una formulación de proemulsión de docetaxel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el método combinar docetaxel, un componente de aceite, un componente de tensioactivo y un disolvente no acuoso de una manera suficiente para producir una proemulsión de docetaxel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 40 11. La formulación de proemulsión según la reivindicación 1, que comprende:
- 45 un docetaxel anhidro o un hidrato del mismo;
un componente de aceite, seleccionado entre el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo, y combinaciones de los mismos, en una cantidad que varía del 0,3 al 5 % en p/p;
un componente de ácido orgánico;
50 un componente de tensioactivo, que es polisorbato 80, en una cantidad que varía del 10 al 98 % en p/p; y
un componente de disolvente no acuoso en una cantidad que varía del 15 al 65 % en p/p, que es polietilenglicol;
en la que las cantidades de los componentes de aceite y de docetaxel difieren en el 50 % en p/p o menos.