

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 687 705**

51) Int. Cl.:

A61K 31/337	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)
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: **08.07.2013 PCT/JP2013/068668**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013903**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13819286 (9)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2875814**

54) Título: **Composición líquida que contiene un principio activo a base de taxano, proceso de producción de la misma y preparación medicinal líquida**

30) Prioridad:
19.07.2012 JP 2012161001

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2018

73) Titular/es:
**FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP**

72) Inventor/es:
SONOKE, SHIROU

74) Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 687 705 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 líquida que contiene un principio activo a base de taxano, proceso de producción de la misma y preparación medicinal líquida

5

Campo técnico

La invención se refiere a una composición líquida que contiene un principio activo a base de taxano, un método para producir la composición líquida y una preparación líquida.

10

Técnica anterior

Docetaxel, que es un fármaco a base de taxano usado como un agente tumoral anti-maligno, se administra por infusión intravenosa por goteo a los pacientes.

15

Dado que los fármacos basados en taxano son fármacos de baja solubilidad, los fármacos basados en taxano se solubilizan usando un solubilizante tal como un polisorbato o alcohol cuando se administran por infusión intravenosa por goteo. Sin embargo, existe preocupación con respecto a efectos adversos tales como hipersensibilidad con respecto al uso de dicho solubilizante.

20

Como una propuesta a dicho problema, la Publicación de Patente Registrada Coreana n.º 136722 (Documento de Patente 1) divulga un método para producir una composición líquida que contiene un fármaco a base de taxano y que está sustancialmente libre de etanol, disolviendo el fármaco a base de taxano en presencia de etanol y luego destilando el etanol.

25

Una composición líquida que comprende docetaxel también se divulga en el documento US 2011/269829. Está en forma de una formulación de pro-emulsión, que contiene un componente oleoso, un componente tensioactivo y opcionalmente un ácido orgánico, en particular, ácido láctico.

Sumario de la invención

30

Problema técnico

Es difícil mezclar rápidamente una preparación de inyección que contiene un fármaco a base de taxano preparado de acuerdo con el método descrito en el Documento de Patente 1 en un líquido de infusión usado para la infusión intravenosa por goteo. Además, la precipitación de la preparación de inyección que contiene un fármaco a base de taxano preparado de acuerdo con el método descrito en el Documento de Patente 1 puede producirse durante el almacenamiento.

35

En dichas circunstancias, el desarrollo de una composición líquida que incluye un fármaco a base de taxano y está sustancialmente libre de etanol y que puede mezclarse rápidamente en un líquido de infusión ha sido muy esperado.

40

Un objetivo de la invención es proporcionar una composición líquida que incluye un principio activo a base de taxano y está sustancialmente libre de etanol y que puede mezclarse rápidamente en un líquido de infusión que se usa para infusión intravenosa por goteo, y proporcionar un método para producir la composición líquida. Un objetivo de otra realización de la invención es proporcionar una composición líquida en la que se suprime la generación de productos degradados y la estabilidad de almacenamiento puede mantenerse durante un largo período.

45

Solución al problema

Los medios específicos para resolver los problemas anteriores son los siguientes.

50

1. Una composición líquida, que comprende:

al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato;

55

al menos un glicol (b);

al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y

ácido cítrico anhidro (d) a una concentración de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml,

60

en la que

una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5,

un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total de la composición líquida es del 95 % (v/v) o más

65

el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y

el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.

2. La composición líquida de acuerdo con 1, en la que una concentración del principio activo a base de taxano es de 16 mg/ml a 24 mg/ml.

5 3. La composición líquida de acuerdo con 1 o 2, en la que el componente tensioactivo comprende un polisorbato que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5meq/kg) o menos.

4. La composición líquida de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 3, que tiene un pH dentro de un intervalo de 3,0 a 4,5 cuando se diluye cinco veces con agua destilada.

10 5. La composición líquida de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 4, en la que un contenido de etanol con respecto a un volumen total de la composición líquida es inferior al 1 % (v/v).

6. Un método para producir una composición líquida, comprendiendo el método:

15 una etapa de calentamiento y disolución para calentar un líquido mixto que comprende al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato, al menos un glicol (b), al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y ácido cítrico anhidro (d), sin usar un codisolvente, disolviendo de ese modo el principio activo a base de taxano (a) en el líquido mixto,
 20 en el que una concentración del ácido cítrico anhidro (d) en la composición líquida es de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml
 una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) en la composición líquida está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5.
 25 el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y
 el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.

30 7. El método de acuerdo con 6, en el que, en el líquido mixto, una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5 y un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total del líquido mixto es del 95 % (v/v) o más.

8. El método de acuerdo con 6 o 7, que comprende además una etapa de esterilización por filtración de un líquido disuelto obtenido mediante la etapa de calentamiento y disolución.

35 9. Una preparación líquida que comprende la composición líquida de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 5 contenida en un recipiente de vial, una cantidad de sodio que se lixivia desde el recipiente de vial al agua que es de 1 ppm o menos cuando el recipiente del vial ha sido cargado con agua y calentado a 121 °C durante 60 minutos.

40 **Efectos ventajosos de la invención**

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición líquida que incluye un principio activo a base de taxano y está sustancialmente libre de etanol, y un método para producir la composición líquida. La invención proporciona además una composición líquida que incluye un principio activo a base de taxano y que puede mezclarse rápidamente en un líquido de infusión usado para infusión intravenosa por goteo, y un método para producir la composición líquida. De acuerdo con la invención, se puede proporcionar una composición líquida en la que se suprime la generación de productos degradados y la estabilidad de almacenamiento se puede mantener durante un largo período y un método para producir la composición líquida.

50 **Descripción de las realizaciones**

La composición líquida de acuerdo con la invención es una composición líquida, que comprende:

55 al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato;
 al menos un glicol (b);
 al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y ácido cítrico anhidro (d), a una concentración de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml, en la que
 60 una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5,
 un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total de la composición líquida es del 95 % (v/v) o más
 el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y
 65 el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.

El término "etapa" tal como se usa en el presente documento indica no solo una etapa separada, sino también una etapa que no se distingue claramente de la otra etapa, siempre que se obtenga el efecto de etapa deseado a partir de la misma.

5 En esta memoria descriptiva, cada intervalo numérico especificado que usa "(de) A a B" representa un intervalo que incluye los valores numéricos indicados antes y después de "a" como el valor mínimo y el valor máximo, respectivamente.

10 En esta memoria descriptiva, en referencia a la cantidad de cada ingrediente en la composición, cuando la composición incluye sustancias plurales correspondientes a un ingrediente, la cantidad del ingrediente significa la cantidad total de las sustancias plurales a menos que se especifique otra cosa.

15 La expresión "líquido de infusión" usada en el presente documento abarca no solo líquidos de infusión generales usados para infusión intravenosa por goteo comúnmente usada en la práctica clínica sino también solución salina fisiológica. La solución salina fisiológica significa solución salina que contiene 0,9 % (p/v) de cloruro de sodio.

20 En la invención, "% (v/v)" usado con respecto a, por ejemplo, la cantidad de mezcla (concentración) de cada componente contenido en la composición líquida de acuerdo con la invención significa un porcentaje del volumen (ml) de cada componente con respecto a un volumen de 100 ml de la composición líquida (la siguiente Ecuación 1a). De forma similar, en un caso en el que el volumen de cada componente se describe con respecto al volumen total de una composición líquida, "% (v/v)" significa el volumen (ml) de cada componente con respecto a un volumen de 100 ml de la composición líquida a menos que se especifique otra cosa, por ejemplo, la cantidad de mezcla de un componente que se va a mezclar a un volumen de 1,0 ml en 100 ml de una composición líquida se describe como "1,0 % (v/v)".

25 Ecuación 1a: $[\text{volumen de cada componente (ml)} / 100 \text{ ml de volumen de la composición total}] \times 100 (\%)$

Más adelante en el presente documento, la invención se explica en detalle.

30 *Composición líquida*

La composición líquida de acuerdo con la invención incluye una composición líquida, que comprende:

35 al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato;
 al menos un glicol (b);
 al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y
 40 ácido cítrico anhidro (d) a una concentración de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml,
 en la que
 una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5,
 un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total de la
 45 composición líquida es del 95 % (v/v) o más
 el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y
 el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.

50 Más adelante en el presente documento, se explican los respectivos componentes contenidos en la composición líquida. En este caso, la descripción con respecto a cada uno de los componentes es común para la composición líquida I y la composición líquida II a menos que se especifique otra cosa.

Principio activo a base de taxano

55 La composición líquida de acuerdo con la invención incluye un principio activo a base de taxano seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y un derivado del mismo, docetaxel trihidrato.

El principio activo a base de taxano en la invención es al menos seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato.

60 Docetaxel es un fármaco de baja solubilidad conocido como agente antitumoral a base de taxano.

El alcance del docetaxel y el derivado del mismo abarca sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 El principio activo a base de taxano se usa generalmente de forma individual, pero se puede usar en una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

El principio activo a base de taxano es docetaxel o docetaxel trihidrato. Desde el punto de vista de la solubilidad en la producción de la composición líquida de acuerdo con la invención, el principio activo a base de taxano es más preferentemente docetaxel trihidrato.

- 5 Desde el punto de vista de la capacidad de mezcla con respecto al líquido de infusión, la concentración del principio activo a base de taxano en la composición líquida es preferentemente de 16 mg/ml a 24 mg/ml, más preferentemente de 18 mg/ml a 23 mg/ml, y aún más preferentemente de 19 mg/ml a 22 mg/ml.

Glicol

- 10 La composición líquida de acuerdo con la invención incluye polietilenglicol 300.

En este caso, el polietilenglicol 300 es una mezcla de polietilenglicoles que tiene un peso molecular de 270 a 330.

- 15 En particular, se prefiere el polietilenglicol 300 que tiene un peso molecular medio de 280 a 320; y se prefiere más el polietilenglicol 300 que tiene un peso molecular medio de 285 a 315.

El peso molecular medio del polietilenglicol puede medirse de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea Japonesa, decimosexta edición.

- 20 Un glicol disponible en el mercado se puede usar como glicol.

- 25 Ejemplos de polietilenglicol 300 disponibles en el mercado incluyen SUNBRIGHT DKH-03HB (nombre comercial, fabricado por NOF Corporation), SR PEG300 NF (nombre comercial, fabricado por CRODA) y PEG 300 (nombre comercial, fabricado por MERCK).

En la composición líquida, el polietilenglicol 300 puede usarse de forma individual, o se pueden usar dos o más tipos de glicoles, incluyendo polietilenglicol 300, en combinación.

- 30 Ejemplos del glicol incluyen etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, un tetraglicol, butilenglicol y un polietilenglicol. Desde el punto de vista de la seguridad para el cuerpo humano, se prefieren propilenglicol, butilenglicol y un polietilenglicol. En particular, desde el punto de vista de la seguridad para el cuerpo humano en la administración parenteral, se prefieren propilenglicol y un polietilenglicol. En este caso, el contenido de polietilenglicol 300 con respecto al(los) glicol(es) total(es) es preferentemente del 70 % (v/v) o más, más preferentemente del 80 % (v/v) o más, y aún más preferentemente del 90 % (v/v) o más.

- 40 El contenido del glicol con respecto al volumen total de la composición líquida es preferentemente del 45 % (v/v) al 55 % (v/v). En un caso en el que el contenido del glicol con respecto al volumen total de la composición líquida es del 45 % (v/v) o más, se puede mantener la capacidad de mezcla de la composición líquida con el líquido de infusión. En un caso en el que el contenido del glicol con respecto al volumen total de la composición líquida es del 55 % (v/v) o menos, puede suprimirse la disminución en la afinidad por el componente tensioactivo. Como resultado, la composición líquida puede usarse para la producción de fármacos.

- 45 El contenido del glicol con respecto al volumen total de la composición líquida es más preferentemente del 47,5 % (v/v) al 52,5 % (v/v).

Componente tensioactivo

- 50 La composición líquida de acuerdo con la invención incluye polisorbato 80 como componente tensioactivo.

El componente tensioactivo se puede usar dado que la seguridad del mismo para diversas razas en el caso de que se use en administración parenteral se confirma a escala mundial.

- 55 Cualquier polisorbato 80 disponible en el mercado se puede usar como polisorbato 80. Ejemplos de polisorbato 80 disponibles en el mercado incluyen Tween 80 HP (nombre comercial, fabricado por CRODA), NIKKOL TO-10MV (nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.), MONTANOX 80 PPI (nombre comercial, fabricado por SEPPIC), MONTANOX 80 API (nombre comercial, fabricado por SEPPIC), POLYSORBATE 80GS (nombre comercial, fabricado por NOF Corporation) y POLYSORBATE 80HX2 (nombre comercial, fabricado por NOF Corporation). En la composición líquida, el componente tensioactivo de polisorbato 80 puede usarse de forma individual, o se pueden usar dos o más tipos de tensioactivos seleccionados de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, incluyendo polisorbato 80, en combinación.

- 65 Desde el punto de vista de los resultados de uso en la administración parenteral, el éster de polioxietilenglicol es preferentemente uno que tiene un número molar de adición medio de óxido de etileno de 3 a 60, y más preferentemente uno que tiene un número molar de adición medio de óxido de etileno de 30 a 40.

Se puede usar cualquier éster de polioxietilenglicol disponible en el mercado como el éster de polioxietilenglicol, y ejemplos del mismo incluyen CREMOPHOR EL-P (nombre comercial, fabricado por BASF), CREMOPHOR EL (nombre comercial, fabricado por BASF) y NIKKOL CO-10 (nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

5 El derivado de aceite de ricino de polioxietileno es un tensioactivo no iónico que se puede obtener mediante la polimerización por adición de un aceite de ricino hidrogenado, en el que se añade un átomo de hidrógeno a un doble enlace de un aceite de ricino, con óxido de etileno. Ejemplos específicos del mismo incluyen aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 50 y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60.

10 El derivado de aceite de ricino de polioxietileno disponible en el mercado puede usarse como derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y ejemplos del mismo incluyen NIKKOL HCO-50 (nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y NIKKOL HCO-60 (nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

15 El componente tensioactivo es polisorbato 80, más preferentemente CREMOPHOR EL o polisorbato 80, ya que se confirma la seguridad cuando se usa en formulación parenteral.

20 En la composición líquida, el componente tensioactivo de polisorbato 80 puede usarse de forma individual, o se pueden usar dos o más tipos del mismo, incluyendo polisorbato 80, en combinación. El contenido de polisorbato 80 con respecto al volumen total del componente tensioactivo es preferentemente del 70 % (v/v) o más, más preferentemente del 80 % (v/v) o más, y aún más preferentemente del 90 % (v/v) o más.

25 En la composición líquida, el componente tensioactivo es preferentemente uno que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5 meq/kg) o menos. En un caso en el que está contenido el componente tensioactivo que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5 meq/kg) o menos, puede suprimirse la generación de productos degradados.

30 El componente tensioactivo es más preferentemente uno que tiene un valor de peróxido de 1,5 mmol/kg (correspondiente a 3 meq/kg) o menos.

En la memoria descriptiva, el valor de peróxido del componente tensioactivo se mide de acuerdo con el método de titulación potenciométrica descrito en la Farmacopea Europea, edición 7.0.

35 Desde el punto de vista de suprimir la generación de productos degradados de forma eficiente, el componente tensioactivo es preferentemente un polisorbato que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5 meq/kg) o menos, y más preferentemente polisorbato 80 que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5 meq/kg) o menos.

40 El contenido del componente tensioactivo con respecto al volumen total de la composición líquida es preferentemente del 45 % (v/v) al 55 % (v/v). En un caso en el que el contenido del componente tensioactivo con respecto al volumen total de la composición líquida es del 45 % (v/v) o más, la afinidad del componente tensioactivo por el glicol puede mantenerse y la composición líquida puede ser usada para la producción de fármacos. En un caso en el que el contenido del componente tensioactivo con respecto al volumen total de la composición líquida es del 55 % (v/v) o menos, se puede mantener la miscibilidad con el líquido de infusión.

45 El contenido del componente tensioactivo con respecto al volumen total de la composición líquida es más preferentemente del 47,5 % (v/v) al 52,5 % (v/v).

50 En la composición líquida de acuerdo con la invención, la relación en volumen del glicol al componente tensioactivo está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5.

55 En la composición líquida de acuerdo con la invención, el contenido total del glicol y el componente tensioactivo con respecto al volumen total de la composición líquida es del 95 % (v/v) o más. En un caso en el que el contenido total del glicol y el componente tensioactivo es inferior al 95 % (v/v), la estabilidad de docetaxel se deteriora.

Desde el punto de vista de la estabilidad del docetaxel disuelto, el contenido total del glicol y el componente tensioactivo con respecto al volumen total de la composición líquida es preferentemente del 99 % (v/v) o más.

Ácido orgánico

60 La composición líquida de acuerdo con la invención incluye un ácido orgánico.

La inclusión del ácido orgánico permite la estabilización del principio activo a base de taxano.

65 El ácido orgánico es ácido cítrico anhidro, ya que es posible obtener un efecto más potente para estabilizar el principio activo a base de taxano.

Se puede usar un ácido orgánico disponible en el mercado, y ejemplos del mismo incluyen ANHYDROUS CITRIC ACID (nombre comercial, fabricado por MERCK).

5 En la composición líquida, el ácido orgánico puede usarse de forma individual, o se pueden usar dos o más tipos de ácidos orgánicos, incluyendo ácido cítrico anhidro, en combinación. El contenido del ácido cítrico en el volumen total del ácido orgánico es preferentemente del 70 % (p/p) o más, más preferentemente del 80 % (p/p) o más, y aún más preferentemente del 90 % (p/p) o más.

10 Desde el punto de vista de estabilizar el principio activo a base de taxano, la concentración del ácido orgánico en la composición líquida es de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml, preferentemente de 1,5 mg/ml a 3,0 mg/ml, y más preferentemente de 1,75 mg/ml a 2,5 mg/ml.

Otros componentes

15 La composición líquida puede incluir otros componentes farmacéuticamente aceptables además del principio activo a base de taxano, la cantidad específica de glicol y la cantidad específica de componente tensioactivo.

20 Ejemplos de los otros componentes incluyen, pero sin limitación, un agente de ajuste del pH y un agente estabilizante (tal como piro sulfito de sodio).

Composición líquida

25 La composición líquida de acuerdo con la invención está sustancialmente libre de etanol, y por lo tanto puede administrarse con seguridad a un paciente que tiene tolerancia al alcohol así como a un paciente que tiene hipersensibilidad al alcohol.

30 La composición líquida tiene preferentemente un pH dentro de un intervalo de 3,0 a 4,5 cuando se diluye hasta cinco veces sobre la base de la masa con agua destilada. Se prefiere que la composición líquida tenga un pH dentro del intervalo anterior cuando se diluye, ya que se suprime la degradación del principio activo a base de taxano y se obtiene una estabilidad favorable. Además, se prefiere que la composición líquida tenga un pH dentro del intervalo anterior cuando se diluye, ya que se obtiene una capacidad de mezcla favorable de la composición con el líquido de infusión usado para la infusión intravenosa por goteo y es menos probable que se induzca dolor vascular o similar cuando la composición líquida se mezcla en el líquido de infusión y se administra por infusión intravenosa por goteo a las patentes. El pH de la composición líquida cuando se diluye está más preferentemente dentro de un intervalo de 3,0 a 4,0.

En la invención, el agua destilada usada para medir el pH significa agua destilada con un destilador.

40 Puede usarse agua destilada disponible en el mercado como agua destilada, y ejemplos de la misma incluyen OTSUKA DISTILLED WATER FOR INJECTION (nombre comercial, fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y DISTILLED WATER (nombre comercial, fabricado por Wako Pure Chemical Industries).

45 En la composición líquida, el contenido de etanol con respecto al volumen total de la composición líquida es preferentemente inferior al 1 % (v/v). En un caso en el que el contenido de etanol es inferior al 1 % (v/v), la composición líquida puede administrarse con seguridad incluso a un paciente que tiene hipersensibilidad al alcohol. El contenido de etanol con respecto al volumen total de la composición líquida es más preferentemente inferior al 0,5 % (v/v), y aún más preferentemente inferior al 0,1 % (v/v).

50 El contenido de etanol puede ser confirmado por un método convencional. Más específicamente, puede ser confirmado por un método de cromatografía de gas.

55 La composición líquida se puede preparar añadiendo el principio activo a base de taxano a las cantidades específicas de glicol y componente tensioactivo, y luego agitando y disolviendo el líquido mixto mientras se calienta hasta que el líquido mixto se convierte en un líquido homogéneo y transparente.

La composición líquida puede usarse como un fármaco para tratar cánceres. Ejemplos del tipo de cáncer al que se administra el fármaco incluyen cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer de endometrio y cáncer de próstata.

60 *Método de producción de la composición líquida*

65 El método de producción de acuerdo con la invención incluye una etapa de calentamiento y disolución para calentar un líquido mixto que incluye un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato, al menos un glicol (b) que comprende polietilenglicol 300, y al menos un componente tensioactivo (c) que comprende polisorbato 80, sin usar un codisolvente para disolver el principio activo a base de taxano (a) en el líquido mixto.

Dado que el método de producción de la composición líquida de acuerdo con la invención incluye disolver el glicol y el componente tensioactivo mediante calentamiento, la composición líquida puede producirse sin usar un codisolvente incluso cuando se incluye el principio activo a base de taxano de baja solubilidad. Además, dado que no se usa ningún codisolvente en este método de producción, no se requiere la etapa de eliminación del disolvente.

5 En el método de producción I de la composición líquida, la relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) es preferentemente de 4/6 a 7/3.

10 El método de producción de acuerdo con la invención es un método para producir una composición líquida, comprendiendo el método:

15 una etapa de calentamiento y disolución para calentar un líquido mixto que comprende al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato, al menos un glicol (b), al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y ácido cítrico anhidro (d), sin usar un codisolvente, disolviendo de ese modo el principio activo a base de taxano (a) en el líquido mixto,
 20 en el que una concentración del ácido cítrico anhidro (d) en la composición líquida es de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) en la composición líquida está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5.
 el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y
 el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.

25 En una realización, en el líquido mixto, una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5 y un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total del líquido mixto es del 95 % (v/v) o más.

Dado que no se usa ningún codisolvente en este método de producción, no se requiere la etapa de eliminación del disolvente.

30 Dado que el método de producción de la composición líquida de acuerdo con la invención incluye disolver las cantidades específicas de glicol y componente tensioactivo mediante calentamiento, la composición líquida puede producirse sin usar un codisolvente incluso cuando se incluye el principio activo a base de taxano de baja solubilidad.

35 Más adelante en el presente documento, se describe cada una de las etapas en el método de producción de la composición líquida.

El codisolvente significa un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición de 120 °C o inferior. Ejemplos del mismo incluyen etanol, acetona, metanol y acetonitrilo.

40 *Etapas de calentamiento y disolución*

45 En la etapa de calentamiento y disolución, se usa un líquido mixto que incluye el principio activo a base de taxano, el glicol y el componente tensioactivo para disolver el principio activo a base de taxano en el líquido mixto mientras se calienta hasta que el líquido mixto se vuelve un líquido homogéneo y transparente.

Desde el punto de vista de estabilizar el principio activo a base de taxano y ajustar el pH, el líquido mixto puede incluir el ácido orgánico (d).

50 En la etapa de calentamiento y disolución, la disolución se realiza preferentemente en condiciones de calentamiento de 30 °C a 70 °C, y más preferentemente se realiza en condiciones de calentamiento de 35 °C a 50 °C.

El calentamiento y la disolución pueden realizarse mientras se agita.

55 Se puede usar un método convencional como método de agitación. Ejemplos del mismo incluyen la agitación mediante una barra agitadora usando un agitador magnético, y una agitación mediante una cuchilla de agitación impulsada por un motor que usa un THREE-ONE MOTOR (fabricado por HEIDON).

60 La duración de la disolución no está particularmente limitada siempre que se pueda obtener la solución homogénea y transparente. Por ejemplo, la duración es preferentemente de 1 hora a 6 horas, y más preferentemente de 2 horas a 3 horas.

Con respecto al principio activo a base de taxano (a), el glicol (b), el componente tensioactivo (c) y el ácido orgánico (d), las descripciones anteriores para estos se aplican directamente, respectivamente.

65 *Etapas de esterilización por filtración*

En la etapa de esterilización por filtración, el líquido disuelto obtenido por la etapa de calentamiento y disolución se esteriliza por filtración.

- 5 La esterilización por filtración puede realizarse por un método generalmente usado para preparar un fármaco para infusión intravenosa por goteo. Ejemplos del método que se puede usar incluyen un método que usa un filtro de membrana de 0,22 μm , y un método que usa un aparato de filtración a presión.

Otras etapas

- 10 El método para producir la composición líquida de acuerdo con la invención puede incluir además una etapa distinta de la etapa de calentamiento y disolución y la etapa de esterilización por filtración si es necesario.

- 15 En el método para producir la composición líquida, se prefiere que la composición líquida después de la etapa de esterilización por filtración se inyecte en un recipiente hermético y el recipiente se cierre herméticamente. Por este motivo, el método para producir la composición líquida puede incluir además una etapa de inyectar la composición líquida en un recipiente hermético y cerrar herméticamente el recipiente (en lo sucesivo en este documento, algunas veces denominada simplemente "etapa de producción").

- 20 Ejemplos del recipiente hermético incluyen un recipiente de vial, una ampolla, y una jeringuilla. En particular, desde el punto de vista de la manipulación en la práctica clínica, se prefiere el recipiente de vial. Ejemplos preferentes del recipiente de vial incluyen lixivaciones poco alcalinas. El recipiente de vial es más preferentemente uno que tiene una cantidad de sodio que se lixivía desde el recipiente de vial al agua de 1 ppm o menos cuando el recipiente de vial se ha cargado con agua y calentado a 121 °C durante 60 minutos.

- 25 Una serie de etapas, a saber, la etapa de calentamiento y disolución, la etapa de esterilización por filtración y la etapa de producción, pueden realizarse en presencia de gas nitrógeno con una concentración de oxígeno de 1,0 % (v/v) o menos. Se prefiere esto ya que la estabilidad de la composición líquida se puede mantener durante un período prolongado.

- 30 Se prefiere realizar una serie de etapas en presencia de gas nitrógeno con una concentración de oxígeno del 0,5 % (v/v) o menos, y se prefiere más realizar una serie de etapas en presencia de gas nitrógeno con una concentración de oxígeno del 0,1 % (v/v) o menos.

- 35 En otra realización del método de producción de acuerdo con la invención, el método de producción puede incluir una etapa de calentamiento y disolución para calentar un líquido mixto que incluye el al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato, el al menos un glicol (b) que comprende polietilenglicol 300, y el al menos un componente tensioactivo (c) que comprende polisorbato 80, en el que el componente tensioactivo que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (5 meq/kg) o menos, para disolver el principio activo a base de taxano (a) en el líquido mixto.

- 40 Como resultado, puede suprimirse la generación de productos degradados y se puede obtener la composición líquida en la que puede mantenerse la estabilidad de almacenamiento durante largos periodos.

Preparación líquida

- 45 La preparación líquida de acuerdo con la invención es una preparación líquida que incluye la composición líquida I o II descrita anteriormente contenida en un recipiente de vial, una cantidad de sodio que se lixivía desde el recipiente de vial al agua que es de 1 ppm o menos cuando el recipiente de vial ha sido cargado con agua y calentado a 121 °C durante 60 minutos.

- 50 En un caso en el que se usa dicho recipiente de vial, se suprime la generación de productos degradados y la estabilidad de almacenamiento de la composición líquida se mantiene durante un largo período.

- 55 La cantidad de lixiviación de sodio puede medirse por un método convencional. Ejemplos del mismo incluyen un método que usa un espectrómetro de absorción atómica.

- 60 Se puede usar un recipiente de vial disponible en el mercado ya que el recipiente de vial que tiene una cantidad de sodio que se lixivía desde el recipiente de vial al agua es de 1 ppm o menos cuando el recipiente de vial se ha cargado con agua y calentado a 121 °C durante 60 minutos. Ejemplos del mismo que se pueden usar incluyen un recipiente de vial que se ha tratado a una temperatura inferior a la temperatura de formación de vidrio habitual tal como un recipiente de vial tratado a baja temperatura (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd., Fuji Glass Co., Ltd, o Daiwa Special Glass Co., Ltd.), un recipiente de vial en el que el componente alcalino se elimina de la superficie del vidrio con un ácido orgánico tal como un recipiente de vial tratado con VIST (fabricado por Daiwa Special Glass Co., Ltd.), y un recipiente de vial en el que la superficie de vidrio está recubierta con una película de SiO₂, tal como un recipiente de vial tratado con solicoat fabricado por Fuji Glass Co., Ltd)

Desde el punto de vista de la manipulación en la práctica clínica, la viscosidad de la preparación líquida a 25 °C es preferentemente de 300 mPa·s o menos. Se prefiere la preparación líquida que tiene una viscosidad dentro del intervalo anterior, ya que puede reducirse la presión a la que se extrae la preparación líquida con una jeringa o similar.

5 La viscosidad de la preparación líquida se puede confirmar mediante un método convencional. Ejemplos específicos del mismo incluyen un método que usa un viscosímetro giratorio como se describe en la Farmacopea Japonesa, decimosexta edición.

10 Ejemplos

En lo sucesivo en este documento, la invención se describe más específicamente con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos.

15 *Ejemplo 1*

Preparación de la preparación líquida

20 Se pesaron 42,7 mg de docetaxel trihidrato y 3,75 mg de un ácido orgánico (ácido cítrico anhidro, fabricado por MERCK) en un recipiente de vial limpio. Al recipiente de vial, se añadieron 1,0 ml de glicol (polietilenglicol 300: PEG 300, peso molecular medio de 285 a 315; fabricado por MERCK) y 1,0 ml de un tensioactivo (polisorbato 80, fabricado por SEPPIC) (volumen total: 2,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agitó para que se disolviera en presencia de gas nitrógeno (concentración de oxígeno: 0,0 % (v/v)) en una condición de calentamiento de 35 °C hasta que la mezcla se convirtió en una solución homogénea y transparente.

25 En una atmósfera de nitrógeno, la composición líquida obtenida se encerró en el recipiente de vial, y el recipiente de vial se tapó y se almacenó hasta que se sometió a esterilización por filtración.

30 La composición líquida encerrada y almacenada en el recipiente de vial se esterilizó por filtración usando un filtro de PVDF hidrofobizado con un tamaño de poro de 0,2 µm (nombre comercial: DURAPORE, fabricado por Merck Millipore). Posteriormente, la composición líquida obtenida mediante la esterilización por filtración se cargó en un recipiente de vial tratado a baja temperatura (fabricado por Nichiden-Rika Glass Co., Ltd.) en presencia de gas nitrógeno (concentración de oxígeno: 0,0 % (v/v)) y tapado con un tapón de goma de clorobutilo recubierto con TEFLON (nombre comercial registrado), obteniendo de ese modo una preparación líquida. La viscosidad de la
35 preparación líquida a 25 °C fue de 200 mPa·s.

40 0,1 g de la composición líquida preparada calentando y agitando el principio activo a base de taxano y el ácido orgánico, y las cantidades específicas de glicol y componente tensioactivo se diluyeron cinco veces sobre la base de la masa con 0,4 ml de agua destilada (fabricada por Wako Pure Chemical Industries), y se midió el valor de pH de la composición diluida. El valor medido se muestra en la Tabla 1.

Evaluación

(1) Idoneidad de fabricación

45 *Tiempo requerido para disolverse*

50 Con respecto a una solución mixta que incluye el principio activo a base de taxano y el ácido orgánico, y las cantidades específicas de glicol y componente tensioactivo, se determinó el tiempo requerido para convertir la solución mixta en una solución homogénea y transparente durante el calentamiento y la agitación. El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 3 ("H" en la tabla indica hora).

55 En este caso, si la solución mixta se convirtió en una solución homogénea y transparente se determinó visualmente. Más específicamente, se observó visualmente el aspecto de la solución mixta y se determinó el tiempo en el que desapareció un residuo insoluble como la finalización de la disolución.

Observación del aspecto

60 El principio activo a base de taxano y el ácido orgánico, y las cantidades específicas de glicol y componente tensioactivo se calentaron y se agitaron, y se observó el aspecto de la composición líquida obtenida después de 12 horas.

65 El caso en el que se obtuvo la solución homogénea se evaluó como "A", y el caso en el que se separó la solución se evaluó como "B". El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 4.

(2) Capacidad de mezcla con el líquido de infusión

La preparación líquida obtenida se añadió a una solución salina fisiológica de manera que la concentración de docetaxel es de aproximadamente 0,77 mg/ml, y la resultante se agitó luego con un ROTATOR RT-50 fabricado por TAITEC. Se evaluó la capacidad de mezcla de la preparación líquida con el líquido de infusión usado para la infusión intravenosa por goteo después de 1 minuto de la agitación.

5 Mediante la observación visual, el caso en el que una gran cantidad de materiales de gel permaneció en el líquido de infusión después de 1 minuto de la agitación se evaluó como "C", el caso en el que una pequeña cantidad de materiales de gel permaneció en el líquido de infusión después de 1 minuto de la agitación se evaluó como "B", y el caso en el que la preparación líquida se mezcló con el líquido de infusión después de 1 minuto de la agitación se evaluó como "A". El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 5.

Ejemplos 2 y 3 (que no están de acuerdo con la invención) y Ejemplos de referencia 1 a 7

15 Cada una de las preparaciones líquidas de los Ejemplos 2 y 3 y los Ejemplos de referencia 1 a 7 se obtuvieron de una manera similar al Ejemplo 1, excepto que las cantidades de los componentes respectivos se cambiaron a las cantidades mostradas en las Tablas 1 y 2. Los valores de pH medidos de las composiciones líquidas se muestran en las Tablas 1 y 2.

20 Los Ejemplos 2 y 3 (que no están de acuerdo con la invención) y los Ejemplos de referencia 1 a 7 se usaron en la evaluación de forma similar al Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación se muestran en las Tablas 3 a 5.

En este caso, el Ejemplo de referencia 1 es TAXOTERE (nombre comercial registrado), que está disponible en el mercado y que es un docetaxel hidrato inyectable.

25

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2 (que no está de acuerdo con la invención)	Ejemplo 3 (que no está de acuerdo con la invención)
Polisorbato 80 (PS 80) [ml]	1,0	1,1	0,9
PEG 300 [ml]	1,0	0,9	1,1
Ácido cítrico anhidro [mg]	3,75	3,75	3,75
Docetaxel trihidrato [mg]	42,7	42,7	42,7
PS 800/PEG 300 [vol/vol]	50/50	55/45	45/55
valor de pH	3,5	3,6	3,6

Tabla 2

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7
Polisorbato 80 (PS 80) [ml]	0,5	1,8	1,4	1,2	1,15	0,8	0,6
PEG 300 [ml]	0	0,2	0,6	0,8	0,85	1,2	1,4
Ácido cítrico anhidro [mg]	0	3,75	3,75	3,75	3,78	3,75	3,75
Docetaxel trihidrato [mg]	21,4	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7
PS 800/PEG 300 [vol/vol]	100/0	90/10	70/30	60/40	57,5/42,5	40/60	30/70
valor de pH	3,7	3,5	3,6	3,5	3,6	n.p.	n.p.

Tabla 3

	Ejemplo 1	Ejemplo 2 (que no está de acuerdo con la invención)	Ejemplo 3 (que no está de acuerdo con la invención)	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7
PS 800/PEG 300 [vol/vol]	50/50	55/45	45/55	100/0	90/10	70/30	60/40	57,5/42,5	40/60	30/70
Tiempo requerido para disolverse	2 H	2 H	2 H	n.p.	5 H	3 H	2 H	2 H	2 H	2 H
Evaluación	A	A	A	n.p.	C	B	A	A	A	A

* n.p. no probado

ES 2 687 705 T3

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 3, se encontró que una composición líquida que incluye docetaxel y está libre de etanol se puede preparar calentando la mezcla en la que se añade polietilenglicol 300 de manera que la relación de composición (% (v/v)) de polisorbato 80 a polietilenglicol 300 es de 6/4 a 3/7.

5

Tabla 5

	Ejemplo 1	Ejemplo 2 (que no está de acuerdo con la invención)	Ejemplo 3 (que no está de acuerdo con la invención)	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7
PS 800/PEG 300 [vol/vol]	50/50	55/45	45/55	100/0	90/10	70/30	60/40	57,5/42,5	40/60	30/70
1 minuto después	A	A	A	C	C	C	B	B	n.p.	n.p.

* n.p.: no probado

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 4, se encontró que, en un caso en el que la relación de composición (% (v/v)) de polisorbato 80 a polietilenglicol 300 aumenta de manera que la cantidad de adición del polietilenglicol 300 es del 60 % (v/v) o más, la composición líquida obtenida se separa en dos fases con el tiempo.

5 A partir de los resultados mostrados en la Tabla 5, se encontró que, en un caso en el que se formó una preparación de manera que la relación de composición (% (v/v)) de polisorbato 80 a polietilenglicol 300 está dentro del intervalo de 55/45 a 45/55, la preparación líquida obtenida puede mezclarse rápidamente con el líquido de infusión (solución salina fisiológica) usado para la infusión intravenosa por goteo. Además, como se desprende de los resultados mostrados en los Ejemplos 1 a 3, la preparación líquida de acuerdo con la invención se puede mezclar
10 completamente con el líquido de infusión en un tiempo corto de menos de 1 minuto desde el comienzo de la mezcla. Es decir, se revela que la preparación líquida de acuerdo con la invención es extremadamente favorable desde un punto de vista práctico en la práctica clínica.

15 A partir de los resultados mostrados en las Tabla 3 a 5, se encontró que la preparación líquida de docetaxel de los Ejemplos 1 a 3 preparados para que tengan la relación de composición (% (v/v)) de polisorbato 80 a polietilenglicol 300 de 55/45 a 45/55 puede lograr la capacidad de mezcla con el líquido de infusión sin usar etanol, lo que no se ha logrado usando los fármacos existentes, como TAXOTERE (nombre comercial registrado) (un fármaco inyectable de un docetaxel hidrato, fabricado por Sanofi-Aventis) y ONETAXOTERE (nombre comercial registrado) (un fármaco inyectable de un docetaxel hidrato, fabricado por Sanofi-Aventis).

20 Además, se reveló que no se genera precipitación en las preparaciones líquidas de los Ejemplos 1 a 3.

Ejemplos 4 y 5 y Ejemplo de referencia 8

25 Cada una de las composiciones líquidas de los Ejemplos 4 y 5 y del Ejemplo de referencia 8 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que las cantidades de los componentes respectivos se cambiaron a las cantidades que se muestran en la Tabla 6.

30 Se preparó cada uno de los recipientes de vial en los que la cantidad de sodio que se lixivió del recipiente de vial en agua cuando el recipiente del vial se había cargado con agua y se había calentado a 121 °C durante 60 minutos fue como se muestra en la Tabla 7. Las composiciones líquidas obtenidas anteriormente (Ejemplos 4 y 5 y Ejemplo de referencia 8) se cargaron en los recipientes de vial, respectivamente, obteniendo de ese modo preparaciones líquidas respectivas. La prueba de estabilidad acelerada se realizó a 40 °C y al 75 % de humedad relativa durante 1
35 mes.

Además de las composiciones líquidas de los Ejemplos 4 y 5 y del Ejemplo de referencia 8, la composición líquida del Ejemplo 1 se cargó en el recipiente de vial de la misma manera que en el Ejemplo 4, obteniendo de ese modo una preparación líquida de acuerdo con el Ejemplo 1. Con respecto a la preparación líquida de acuerdo con el
40 Ejemplo 2, la prueba de estabilidad acelerada se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 4.

La estabilidad de la preparación líquida después de la prueba de estabilidad acelerada se evaluó sobre la base de las cantidades de producción de 7-epi-docetaxel y 10-oxo-docetaxel, que son los principales productos degradados generados a partir de docetaxel.

45 Con respecto a la evaluación, las cantidades de los productos degradados generados se evaluaron midiendo la concentración de docetaxel inmediatamente después de la preparación de la preparación líquida con cromatografía líquida de alta velocidad, y luego calculando la relación del área máxima de docetaxel al área máxima de cualquiera de los respectivos productos degradados (7-epi-docetaxel y 10-oxo-docetaxel).

50 Como patrón de referencia de 7-epi-docetaxel, se usó 7-epi-docetaxel fabricado por Toronto Research Chemicals Inc.

Como patrón de referencia de 10-oxo-docetaxel, se usaron 10-oxo-docetaxel fabricado por Santa Cruz Biotechnology, Inc. y DOCETAXEL IDENTIFICATION (nombre comercial, fabricado por USP).

55 Las condiciones para la cromatografía líquida de alta velocidad se establecieron de la siguiente manera.

60 Columna: SHIM-PACK XR-ODSII (fabricado por Shimadzu Corporation)
Detector: detector de UV
Longitud de onda de detección: 230 nm

El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 8.

Tabla 6

	Unidad	Ejemplo 1	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo de referencia 8
Polisorbato 80	ml	1,0	1,0	1,0	1,0
PEG 300	ml	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido cítrico anhidro	mg	3,75	3,75	3,75	3,75
Docetaxel trihidrato	mg	42,7	42,7	42,7	42,7
Recipiente de vial		Tratamiento a baja temperatura	Tratamiento de silicoat	Tratamiento con ácido orgánico	Sin tratamiento

Tabla 7

Recipiente de vial	Cantidad de Na lixiviado [ppm]
Tratamiento a baja temperatura (Nichiden-Rika Glass Co., Ltd.)	0,57
Tratamiento de silicoat (Fuji Glass Co., Ltd)	0,1
Tratamiento con ácido orgánico (Daiwa Special Glass Co., Ltd.)	0,19
Sin tratamiento (Nichiden-Rika Glass Co., Ltd.)	3,31

5

Tabla 8

	Cantidad de Na lixiviado [ppm]	Cantidad de producción de 7-epi-docetaxel		Cantidad de producción de 10-oxo-docetaxel	
		Inmediatamente después de la preparación	Después de la prueba de estabilidad acelerada	Inmediatamente después de la preparación	Después de la prueba de estabilidad acelerada
Ejemplo 1	0,57	0,08	0,12	0,06	0,35
Ejemplo 4	0,1	0,10	0,09	0,06	0,31
Ejemplo 5	0,19	0,07	0,07	0,04	0,36
Ejemplo de referencia 8	3,31	0,07	0,32	0,04	0,37

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 8, se encontró que la cantidad de producción de 7-epi-docetaxel, que es un producto degradado de docetaxel, se puede suprimir reduciendo la cantidad de Na que se lixivia del recipiente de vial.

10

Ejemplos 6 y 7 y Ejemplo de referencia 9

Cada una de las preparaciones líquidas de los Ejemplos 6 y 7 y del Ejemplo de referencia 9 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que las cantidades de los componentes respectivos se cambiaron a las cantidades que se muestran en la Tabla 9.

15

Cada una de las preparaciones líquidas obtenidas se cargó en un recipiente de vial tratado a baja temperatura en el que la cantidad de sodio que se lixivia desde el recipiente de vial al agua fue de 0,57 ppm cuando el recipiente de vial se ha cargado con agua y se ha calentado a 121 °C durante 60 minutos, y se sometió a la prueba de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes.

20

En los Ejemplos 6 a 7 y el Ejemplo de referencia 9, el valor de peróxido (mmol/kg) (meq/l) del polisorbato 80 se midió de acuerdo con el método descrito en EP (Farmacopea Europea). El valor medido del valor de peróxido se muestra en la Tabla 9.

25

La estabilidad de la preparación líquida después de la prueba de estabilidad acelerada se evaluó sobre la base de la cantidad de producción de 10-oxo-docetaxel medida con cromatografía líquida de alta velocidad.

Las condiciones de medición y similares para la cromatografía líquida de alta velocidad fueron las mismas que en el Ejemplo 4. El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 10.

30

Tabla 9

	Unidad	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo de referencia 9
Polisorbato 80	ml	1,0	1,0	1,0
PEG 300	ml	1,0	1,0	1,0
Ácido cítrico anhidro	mg	3,75	3,75	3,75
Docetaxel trihidrato	mg	42,7	42,7	42,7

Valor de peróxido de PS80		1,458 (2,916)	1,458 (0,300)	1,458 (21,632)
---------------------------	--	---------------	---------------	----------------

Tabla 10

	Valor de peróxido (mmol/kg) [meq/l]	Cantidad de producción de 10-epi-docetaxel	
		Inmediatamente después de la preparación	Después de la prueba de estabilidad acelerada
Ejemplo 6	1,458 (2,916)	0,06	0,24
Ejemplo 7	1,458 (0,3)	0,04	0,09
Ejemplo de referencia 9	1,458 (21,634)	0,06	0,38

5 A partir de los resultados mostrados en la Tabla 10, se encontró que la producción de 10-oxo-docetaxel, que es un producto degradado de docetaxel, puede suprimirse significativamente cuando el valor de peróxido de polisorbato 80 que se va a añadir es de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5,0 meq/Kg) o menos.

10 Además, se encontró que la estabilidad de la composición líquida puede mantenerse durante un largo período y la degradación del principio activo a base de taxano se puede suprimir cuando la preparación líquida que contiene la cantidad específica de componente tensioactivo que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5,0 meq/Kg) o menos se prepara usando el recipiente de vial en el que la cantidad de sodio que se lixivia desde el recipiente de vial al agua era de 1 ppm o menos cuando el recipiente de vial se había cargado con agua y calentado a 121 °C durante 60 minutos.

15 A partir de estos resultados, se encontró que la composición líquida de acuerdo con la invención se puede mezclar rápidamente en un líquido de infusión usado para infusión intravenosa por goteo sin uso sustancial de etanol. Además, se encontró que la preparación líquida de acuerdo con la invención es una preparación altamente estable.

Ejemplos 8 y 9 están (que no están de acuerdo con la invención)

20 Cada una de las preparaciones líquidas de los Ejemplos 8 y 9 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que las cantidades de los componentes respectivos se cambiaron a las cantidades que se muestran en la Tabla 11.

25 Con respecto a los Ejemplos 8 y 9, la idoneidad de fabricación se evaluó sobre la base del tiempo requerido para la disolución y la observación del aspecto de la misma manera que en el Ejemplo 1. El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 11. En la Tabla 11, "-" indica que el componente no fue añadido.

30 En los Ejemplos 8 y 9, el peso molecular medio de PEG 300 es de 285 a 315, el peso molecular medio de PEG 400 es de 380 a 420, y el peso molecular medio de PEG 600 es de 570 a 630.

Tabla 11

	Unidad	Ejemplo 1	Ejemplo 8 (que no está de acuerdo con la invención)	Ejemplo 9 (que no está de acuerdo con la invención)
Polisorbato 80 (PS 80)	ml	1	1	1
PEG 300	ml	1	0,9	0,92
PEG 400	ml	-	0,1	-
PEG 600	ml	-	-	0,08
Propilenglicol	ml	-	-	-
Ácido cítrico anhidro	mg	3,75	3,75	3,75
Docetaxel trihidrato	mg	42,7	42,7	42,7
Aspecto		Solución homogénea	Solución homogénea	Solución homogénea
Juicio		A	A	A
Tiempo requerido para disolverse		2	2	2
Juicio		A	A	A
Después de 1 minuto		A	A	A

35 A partir de los resultados mostrados en la Tabla 11, se encontró que el glicol es preferentemente PEG 300 a PEG 600 con el fin de preparar la preparación líquida homogénea que puede ser miscible en el líquido de infusión de una manera rápida. Además, se encontró que la relación de PEG300 en el glicol es preferentemente del 90 % o más desde el punto de vista del tiempo de producción (tiempo requerido para la disolución).

Ejemplos 10 a 12 y Ejemplos de referencia 10 a 13

40 Cada una de las preparaciones líquidas de los Ejemplos 10 a 12 y los Ejemplo de referencia 10 a 13 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que las cantidades de los componentes respectivos se cambiaron a las cantidades mostradas en las Tablas 12 y 13.

Con respecto a los Ejemplos 10 y 12, la idoneidad de fabricación se evaluó sobre la base del tiempo requerido para la disolución y la observación del aspecto de una manera similar al Ejemplo 1. Además, la capacidad de mezcla con el líquido de infusión se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

- 5 Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

	Unidad	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Polisorbato 80 (PS 80)	ml	1	1	1
PEG 300	ml	1	1	1
Ácido cítrico anhidro	mg	2,5	5	7,5
Docetaxel trihidrato	mg	42,7	42,7	42,7
Aspecto		Solución homogénea	Solución homogénea	Solución homogénea
Juicio		A	A	A
Tiempo requerido para disolverse		2	2	2
Juicio		A	A	A
Después de 1 minuto		A	A	A

- 10 Con respecto a las preparaciones líquidas de los Ejemplos 10 a 12 y los Ejemplos de referencia 10 a 13, la prueba de estabilidad acelerada se realizó a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes de la misma manera que en el Ejemplo 4. La estabilidad de la preparación líquida se evaluó midiendo la cantidad total de los productos degradados con cromatografía líquida de alta velocidad. Las condiciones de medición y similares para la cromatografía líquida de alta velocidad fueron las mismas que en el Ejemplo 4. El resultado de la evaluación se muestra en la Tabla 13. En este caso, la cantidad total de los productos degradados significa la cantidad total de producción de 7-epi-docetaxel y 10-oxo-docetaxel mostrada en el Ejemplo 4 y otros compuestos relacionados con docetaxel.
- 15

Tabla 13

	Unidad	Ejemplo 1	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo de referencia 10	Ejemplo de referencia 11	Ejemplo de referencia 12	Ejemplo de referencia 13
Polisorbato 80 (PS 80)	ml	1	1	1	1	1	1	1	1
PEG 300	ml	1	1	1	1	1	1	1	1
Ácido cítrico anhídrido	mg	3,75	2,5	5	7,5	0	1	11,3	15
Docetaxel trihidrato	mg	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7
pH		3,5	3,5	3,3	3	6,2	4,2	2,8	2,7
Cantidad total de productos degradados [g]		0,21	0,44	0,24	0,59	12,97	1,06	n.p.	n.p.

* n.p.: no probado

ES 2 687 705 T3

A partir de los resultados mostrados en las Tablas 12 y 13, se encontró que la cantidad de adición de ácido cítrico es preferentemente de 1,25 mg/ml a 3,75 mg/ml con el fin de obtener la preparación que es menos irritante cuando se administra por infusión intravenosa por goteo y tiene una estabilidad mejorada del principio activo a base de taxano.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida, que comprende:
- 5 al menos un principio activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato;
al menos un glicol (b);
al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y
10 ácido cítrico anhidro (d) a una concentración de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml,
en la que
una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5,
un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total de la
15 composición líquida es del 95 % (v/v) o más
el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y
el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.
2. La composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una concentración del principio activo a base
20 de taxano es de 16 mg/ml a 24 mg/ml.
3. La composición líquida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el componente tensioactivo comprende un polisorbato que tiene un valor de peróxido de 2,5 mmol/kg (correspondiente a 5meq/kg) o menos.
- 25 4. La composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene un pH dentro de un intervalo de 3,0 a 4,5 cuando se diluye cinco veces con agua destilada.
5. La composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que un contenido de
30 etanol con respecto a un volumen total de la composición líquida es inferior al 1 % (v/v).
6. Un método para producir una composición líquida, comprendiendo el método:
- una etapa de calentamiento y disolución para calentar un líquido mixto que comprende al menos un principio
35 activo a base de taxano (a) seleccionado de entre el grupo que consiste en docetaxel y docetaxel trihidrato, al menos un glicol (b), al menos un componente tensioactivo (c) seleccionado de entre el grupo que consiste en un polisorbato, un éster de polioxietilenglicol y un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, y ácido cítrico anhidro (d), sin usar un codisolvente, disolviendo de ese modo el principio activo a base de taxano (a) en el líquido mixto,
en el que una concentración del ácido cítrico anhidro (d) en la composición líquida es de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml
40 una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) en la composición líquida está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5.
el al menos un glicol (b) comprende polietilenglicol 300, y el al menos un componente tensioactivo (c) comprende polisorbato 80.
- 45 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que, en el líquido mixto, una relación en volumen del glicol (b) al componente tensioactivo (c) está en un intervalo de 47,5/52,5 a 52,5/47,5 y un contenido total del glicol (b) y el componente tensioactivo (c) con respecto a un volumen total del líquido mixto es del 95 % (v/v) o más.
8. El método de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, que comprende además una etapa de esterilización por
50 filtración de un líquido disuelto obtenido mediante la etapa de calentamiento y disolución.
9. Una preparación líquida que comprende la composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 contenida en un recipiente de vial, siendo la cantidad de sodio que se lixivia desde el
recipiente de vial al agua de 1 ppm o menos cuando el recipiente de vial ha sido cargado con agua y calentado a 121
55 °C durante 60 minutos.