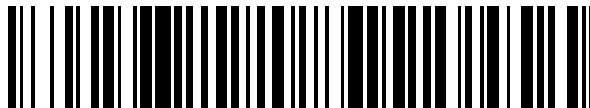


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 090**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2011 PCT/IB2011/054944**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12063182**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2011 E 11839460 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2637655**

54 Título: **Composición farmacéutica de taxoides**

30 Prioridad:

**08.11.2010 IN 3068MU2010**

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

**27.06.2019**

73 Titular/es:

**CADILA PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
"Cadila Corporate Campus" Sarkhej-Dholka Road  
Bhat Ahmedabad 382 210 GUJ, IN**

72 Inventor/es:

**KHAMAR, BAKULESH MAFATLAL;  
GOGIA, ASHISH PREMKUMAR;  
LADDHHA, RITU NITIN;  
KHAN, IMRAN AHMED;  
PATRAVALE, VANDANA BHARAT y  
MODI, INDRAVADAN AMBALAL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 718 090 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de taxoides

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable de taxoides y a procesos para la preparación de la misma.

## 10 Antecedentes de la invención

Los taxoides son una clase de derivados del taxol. Estos son agentes antitumorales que han mostrado ser activos frente a leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, sarcomas, sistemas tumorales pulmonares de Lewis. Los taxoides son muy poco solubles en agua y plantean problemas relacionados con la formulación para la

15 preparación de una composición farmacéutica segura y estable.

La formulación de taxoides I.V. disponible en el mercado comercializada por Bristol-Myers Squibb (Taxol®) comprende 6 mg/ml de paclitaxel disuelto en una mezcla 50:50 de Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado) y etanol deshidratado. Dicha composición ha mostrado una pérdida de potencia de más de un 60 % después de almacenamiento a 50 °C durante 12 semanas que se atribuyó a la descomposición del paclitaxel durante el

20 almacenamiento. En general, la cantidad de Cremophor EL necesaria para suministrar la dosis requerida de paclitaxel es considerablemente mayor que la que se administra con otros fármacos formulados en la actualidad en Cremophor EL. El uso de Cremophor EL se ha atribuido a varios efectos tóxicos tales como vasodilatación, disnea e hipotensión. Tanto la mala absorción oral de la molécula de paclitaxel como la toxicidad parenteral de la inyección de paclitaxel sugieren la necesidad de una formulación oral altamente biodisponible del mismo.

25 Tarr *et al.* (1987) Pharm. Res. 4:162-165, intentaron formular el taxol con Intralipid (marca comercial de RabiVitrum (anteriormente Cutter Medical)) y desvelan una composición que comprende aceite de soja, lecitina, fosfolípidos de la yema de huevo y glicerol. La mala solubilidad del taxol en aceite de soja (0,3 mg/ml) hizo de este un vehículo inadecuado.

30 El documento de Patente EP1480636 desvela un sistema de suministro de fármaco autoemulgente (SEEDS) de paclitaxel que comprende vitamina E y un codisolvente seleccionado entre propilenglicol y etanol, una o más sales biliares tales como sal de sodio del ácido desoxicólico (DOC-Na), succinato de tocoferilo polietilenglicol 1000 (TPGS) y tiloxapol. La composición de acuerdo con la invención es adecuada para administración intravascular u oral. Dicho documento de patente desvela además que la estabilidad física del paclitaxel en microemulsión disminuye con el aumento de la concentración de paclitaxel en la composición SEEDS. El estudio farmacocinético animal reveló que después de administración intravenosa de dicha formulación, la AUC<sub>0-α</sub> del paclitaxel fue de 4392,1 ng.h/ml a una dosis de 2 mg/kg y aumentó a 10129,9 y 72846,3 ng.h/ml a una dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. Además, para administración oral, se diluyó SEDDS con agua (1:10) y los valores de C<sub>max</sub> se encontraron entre 40 y

40 60 ng/ml en las dosis de 2 a 10 mg/kg. Dicha formulación se administró conjuntamente con ciclosporina A a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal que dio como resultado una C<sub>max</sub> de 85 ng/ml y un aumento de 1,59 veces en la biodisponibilidad frente a SEEDS solo. La biodisponibilidad más alta de paclitaxel en administración oral se consiguió para la dosis de 5 mg/kg con una concentración de un 1,25 % p/p de paclitaxel. Dicho documento de patente concluyó que existe una disminución en la AUC con el aumento de la dosis así como la concentración de paclitaxel en la formulación debido a procesos saturables en la absorción de paclitaxel oral.

50 El documento de Patente US6046230 desvela el uso de una mezcla de poliéster oleico de sorbitol polioxietilado y éster de monoácido graso de polietilenglicol para la preparación de una inyección mejorada de paclitaxel y polietilenglicol y polivinilpirrolidona para conseguir la dispersión rápida de paclitaxel y una estabilidad de la formulación de hasta 5 días. La concentración de paclitaxel en la solución de trabajo fue de un 0,6 % y cuando la solución de trabajo se diluyó a una proporción de 1:10 y 1:50 en NaCl al 0,9 %, la precipitación de paclitaxel se produjo después de 72 horas.

55 El documento de Patente US20040092428A1 desvela una formulación oral exenta de etanol y Cremophor que comprende paclitaxel (83 a 100 mg/ml), y uno o más de aceite (triacetina), disolvente (PEG 400, transcutoil), tensioactivo (polisorbato 80) y ácido orgánico (ácido cítrico). También se administra un inhibidor de P-glicoproteína (ciclosporina A) antes, durante, o después de la administración de la formulación de paclitaxel con el fin de mejorar la captación de paclitaxel por parte del sistema gastrointestinal. Dicha formulación dio como resultado una concentración máxima en plasma de 0,35 µg/ml.

60 El documento de Patente US 20050191323 desvela la preparación de una formulación exenta de Cremophor estable que comprende paclitaxel (6 mg/ml), uno o más solubilizantes seleccionados entre Vitamina E-PEG, sales de amonio cuaternario, ésteres de monoácido graso de PEG, ésteres grasos de glicerilo-PEG, polisorbatos, alcoholes grasos-PEG. La formulación de paclitaxel que se desvela en la presente solicitud contiene un estabilizante tal como ácido cítrico para prevenir la descomposición del paclitaxel y mantener el pH de la composición. La concentración de

65

paclitaxel en la composición fue de 1,2 mg/ml y se mantuvo disuelto solo durante 48 horas. El estudio pK animal reveló que la biodisponibilidad de la formulación es menor que la formulación disponible en el mercado.

5 El documento de Patente US20060292186A1 desvela una formulación aceitosa autonanoemulgente anhidra oral (SNEOF) que comprende paclitaxel (de un 1,5 a un 3,0 % p/p), vitamina E, un codisolvente seleccionado entre propilenglicol y etanol o una mezcla de los mismos y un tensioactivo seleccionado entre tiloxapol y TPGS o una mezcla de los mismos y opcionalmente un biopotenciador (ciclosporina A). Sin embargo, no hubo ninguna mejora significativa en la biodisponibilidad de la misma formulación cuando se administra en un ratón de tipo natural.

10 El documento de Patente WO02/064132 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden paclitaxel, un disolvente, un tensioactivo, un polímero celulósico sustituido y preferentemente un inhibidor de p-glicoproteína.

La mayoría de los informes anteriores hacen uso de ciclosporina A que es un agente inmunosupresor y por lo tanto es indeseable en la formulación.

15 Las composiciones farmacéuticas orales de paclitaxel con menor/baja biodisponibilidad están asociadas a diarrea.

A pesar de varios intentos por parte de numerosos investigadores, existe la necesidad insatisfecha de desarrollar una composición farmacéutica de taxoides que proporcione niveles terapéuticos de taxoides en suero y dicha composición también mejore la estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad de los taxoides.

20 La expresión "nivel terapéutico de taxoide en suero", como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración eficaz mínima de taxoide en suero. De conformidad con la presente invención, el "nivel terapéutico de taxoide en suero" sería al menos 85,3 ng/ml (Shicheng Yang *et al.* Pharmaceutical Research 21(2), 2004).

25 El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a estabilidad física y/o química. En la estabilidad física, el fármaco no debería cristalizar o precipitar en la composición farmacéutica durante la vida útil o condiciones de estabilidad durante al menos tres meses. En la estabilidad química, de conformidad con las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), el ingrediente farmacéutico activo debería retener un 90 % de su actividad durante un estudio acelerado de estabilidad de 3 meses.

30 **Objetivos de la invención**

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable de taxoides con una solubilidad mejorada que prevenga la precipitación de taxoides durante la vida útil y procesos para la preparación de la misma.

35 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable adecuada para administración oral con mayor concentración de taxoides.

40 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable con biodisponibilidad mejorada en mamíferos cuando se administra oralmente.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable que proporcione un nivel terapéutico de taxoides en suero de mamífero cuando se administra oralmente.

45 **Descripción detallada de la figura**

La Figura 1 representa perfiles farmacocinéticos comparativos de diferentes composiciones farmacéuticas de paclitaxel en ratas (n = 6).

50 **Descripción detallada de la invención**

Por lo tanto, la composición farmacéutica está de acuerdo con la reivindicación 1 y comprende taxoides, solubilizante, agente estabilizante, tensioactivo o tensioactivos, disolvente o disolventes y aceite en la que las proporciones de solubilizante con respecto a taxoide y de agente estabilizante con respecto a taxoide están en el intervalo de 3 a 150 y de 0,5 a 3,3, respectivamente. El nivel terapéutico de taxoides en suero es más de 85 ng/ml.

La invención proporciona una composición autoemulgente con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas en la que la cantidad de taxoide es de un 0,1 a 10 % p/p, preferentemente de un 0,4 a un 6 % p/p.

60 El taxoide se selecciona entre Paclitaxel o Docetaxel o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El tensioactivo se selecciona entre capril/caproil macrogol glicéridos (Labrasol®), succinato de alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado PEG. La concentración del tensioactivo en la composición varía de un 10 a un 60 % p/p.

65

El disolvente se selecciona entre propilenglicol y alcohol. La concentración del disolvente en la composición varía de un 5 a un 25 % p/p.

El aceite se selecciona entre: (1) triglicéridos de ácidos grasos de cadena media tales como aceite de coco fraccionado, triglicérido caprílico/cáprico, (2) ésteres de ácidos grasos de alcoholes monovalentes tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo y oleato de etilo y (3) ésteres de diácidos grasos de propilenglicol tales como dicaprilato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol. La concentración del aceite en la composición varía de un 30 a un 80 % p/p.

El solubilizante se selecciona entre dietilenglicol monoetil éter (Transcutol HP) y glicofurol. La concentración del solubilizante en la composición varía de un 15 a un 30 % p/p.

El agente estabilizante se selecciona entre piperina, copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus), polivinilpirrolidona, e hidroxipropil metil celulosa, preferentemente piperina. La concentración de agente estabilizante en la composición varía de un 1 a 7,5 % p/p.

La composición farmacéutica estable de taxoides de conformidad con la invención se administra a un mamífero por vía oral.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica autoemulgente oral estable de acuerdo con la reivindicación 9 con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas que comprende:

- i). Disolver el taxoide en disolvente;
- ii). Añadir solubilizante y tensioactivo o tensioactivos a la composición de la etapa i) con agitación continua;
- iii). Añadir y disolver el agente estabilizante en la composición de la etapa ii) y añadir aceite con agitación continua hasta que se consiga el peso deseado.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de dicha composición que comprende:

- i). Disolver el taxoide en solubilizante;
- ii). Añadir tensioactivo o tensioactivos a la composición de la etapa i) con agitación continua;
- iii). Añadir disolvente a la composición de la etapa ii) con agitación continua;
- iv). Añadir y disolver el agente estabilizante en la composición de la etapa iii) y
- v). Añadir aceite con agitación continua hasta que se consiga el peso deseado.

Aunque las composiciones farmacéuticas preparadas sin agente estabilizante son estables, se desprenden de sus características físicas tras la dilución antes de la administración. La composición estabilizada tiene un tamaño de partícula de menos de 500 nm. La biodisponibilidad de las composiciones estabilizadas es significativamente mayor que aquellas sin agente estabilizante.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que solo pretenden ilustrar la invención y no actuar como limitaciones.

### Ejemplos

A: Composiciones farmacéuticas

I): Composiciones farmacéuticas sin agente estabilizante

#### Ejemplo 1: Composición farmacéutica (comparativa)

Se preparó una composición farmacéutica como se desvela en la tabla 1 usando el siguiente proceso.

- i). Disolver paclitaxel en etanol;
- ii). Añadir Cremophor RH 40 y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;
- iii). Añadir propilenglicol a la etapa ii) con agitación continua; y
- iv). Añadir Crodamol GTCC hasta que se consiga un peso de composición de 30 g.

Tabla 1: Composición para el ejemplo 1

S. N.º	Ingredientes	Cant. / 30 g
1	Paclitaxel	0,180 g

## ES 2 718 090 T3

S. N.º	Ingredientes	Cant. / 30 g
2	Cremophor RH40 (Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40)	3,00 g
3.	Vitamina E TPGS (Succinato de D-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000)	6,00 g
5.	Etanol	3,00 g
4.	Propilenglicol	3,00 g
6.	Crodamol GTCC (Triglicérido caprílico cáprico) QS	30,00 g

### Ejemplo 2: Composición farmacéutica (comparativa)

Se preparó una composición farmacéutica como se desvela en la tabla 2 usando el siguiente proceso.

5

i). Disolver paclitaxel en Transcutol HP;

ii). Añadir Cremophor RH 40, Labrasol y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;

10

iii). Añadir propilenglicol a la etapa ii) con agitación continua; y

iv). Añadir Labrafil hasta que se consiga un peso de composición de 100 g.

Tabla 2: Composición para el Ejemplo 2

S. N.º	Ingredientes	Cantidad 100 g
1	Paclitaxel	2,0 g
2	Cremophor RH40	10,0 g
3	Vitamina E TPGS	10,0 g
4	Propilenglicol	10,0 g
5	Labrasol	25,0 g
6	Transcutol HP	25,0 g
7	Labrafil QS	100,0 g

15

### Ejemplo 3: Composición farmacéutica (comparativa)

Se preparó una composición farmacéutica como se desvela en la tabla 3 usando el siguiente proceso.

20

i). Disolver paclitaxel en una mezcla de etanol y Transcutol HP;

ii). Añadir Cremophor RH 40, Labrasol y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;

25

iii). Añadir propilenglicol a la etapa ii) con agitación continua; y

iv). Añadir Labrafil hasta que se consiga un peso de composición de 100 g.

Tabla 3: Composición para el Ejemplo 3

Sr. N.º	Ingrediente	Cantidad 100 g
1	Paclitaxel	4,0 g
2	Cremophor RH40	10,0 g
3	Vitamina E TPGS	10,0 g
4	Alcohol	10,0 g
5	Propilenglicol	10,0 g
6	Labrasol	20,0 g
7	Transcutol HP	20,0 g
8	Labrafil QS	100,0 g

Se descubrió que la composición farmacéutica sin agente estabilizante es estable pero dio como resultado características físicas alteradas tras dilución con agua.

5 II): Composiciones farmacéuticas con agente estabilizante

Ejemplo 4: Composición farmacéutica (comparativa)

Se preparó una composición farmacéutica como se desvela en la tabla 4 usando el siguiente proceso.

10

i). Disolver paclitaxel en etanol;

ii). Añadir Cremophor RH 40 y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;

15

iii). Añadir propilenglicol a la etapa ii) con agitación continua;

iv). Se añadió piperina a la composición resultante de la etapa iii) y se disolvió con agitación; y

20

v). Añadir Crodamol GTCC hasta que se consiga un peso de composición de 1 g.

Tabla 4: Composición para el ejemplo 4

S. N.º	Ingredientes	1 g
1	Paclitaxel	6 mg
2	Piperina	20 mg
3	Cremophor RH40 (Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40)	100 mg
4.	Vitamina E TPGS (Succinato de D-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000)	200 mg
5.	Etanol	100 mg
6.	Propilenglicol	100 mg
7.	Crodamol GTCC (Triglicérido caprílico cáprico) QS	500 mg

Ejemplo 5: Composición farmacéutica

25 Se preparó una composición farmacéutica como se desvela en la tabla 5 usando el siguiente proceso.

i). Disolver paclitaxel en una mezcla de etanol y Trancutol HP;

30

ii). Añadir Cremophor RH 40 y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;

iii). Añadir propilenglicol, Labrasol, a la etapa ii) con agitación continua;

iv). Se añadió piperina a la composición resultante de la etapa iii) y se disolvió con agitación; y

35

v). Añadir Labrafil hasta que se consiga un peso de composición de 1 g.

Tabla 5: Composición para el ejemplo 5

S. N.º	Ingredientes	1 g
1	Paclitaxel	40 mg
2	Piperina	20 mg
3	Cremophor RH40 (Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40)	100 mg
4	Vitamina E TPGS (Succinato de D-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000)	100 mg
5	Etanol	100 mg
6	Propilenglicol	100 mg
7	Labrasol	200 mg
8	Labrafil	200 mg

9	Transcutol HP	200 mg
---	---------------	--------

Ejemplo 6: Composición farmacéutica

Se preparó una composición farmacéutica como se desvela en la tabla 6 usando el siguiente proceso.

- i). Disolver paclitaxel en una mezcla de etanol y Trancutol HP;
- ii). Añadir Cremophor RH 40 y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;
- iii). Añadir propilenglicol, Labrasol, y Labrafil a la etapa ii) con agitación continua;
- iv). Se añadió piperina a la composición resultante de la etapa III) y se disolvió con agitación; y
- v). Añadir Labrafil hasta que se consiga un peso de composición de 1 g.

Tabla 6: Composición para el ejemplo 6

S. N.º	Ingredientes	1 g
1	Paclitaxel	20 mg
2	Piperina	15 mg
3	Cremophor RH40 (Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40)	100 mg
4	Vitamina E TPGS (Succinato de D-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000)	100 mg
6	Propilenglicol	100 mg
7	Labrasol	239,8 mg
8	Labrafil	200 mg
9	Transcutol HP	239,8 mg

Ejemplo 7-10: Composición farmacéutica (el Ejemplo 10 es comparativo)

Se prepararon composiciones farmacéuticas como se desvela en la tabla 7 usando el siguiente proceso.

- i). Disolver paclitaxel en una mezcla de etanol y Trancutol HP;
- ii). Añadir Cremophor RH 40 y Vitamina E TPGS a la etapa i) con agitación continua;
- iii). Añadir propilenglicol, Labrasol, y Labrafil a la etapa ii) con agitación continua;
- iv). Se añadió piperina a la composición resultante de la etapa iii) y se disolvió con agitación; y
- v). Añadir Labrafil hasta que se consiga un peso de composición de 1 g.

Tabla 7: Composiciones para los ejemplos 7-10

S. N.º	Ingredientes	Ejemplo 7 (1 g)	Ejemplo 8 (1 g)	Ejemplo 9 (1 g)	Ejemplo 10 (1 g)
1	Paclitaxel	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg
2	Piperina	30 mg	37,5 mg	45 mg	52 mg
3	Cremophor RH40 (Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40)	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
4	Vitamina E TPGS (Succinato de D-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000)	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
5	Etanol	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
6	Propilenglicol	80,92 mg	63,4 mg	45,9 mg	28,9 mg
7	Labrasol	179,6 mg	179,6 mg	179,6 mg	179,6 mg
8	Labrafil	189,8 mg	189,8 mg	189,8 mg	189,8 mg

9	Transcutol HP	179,6 mg	179,6 mg	179,6 mg	179,6 mg
---	---------------	----------	----------	----------	----------

Ejemplo 11: Composición farmacéutica (comparativa, excepto cuando se refiere a las composiciones de los Ejemplos 7, 8 o 9)

5 Se preparó la composición farmacéutica del ejemplo 11 como se desvela en la tabla 8 usando el siguiente proceso.

- i). Disolver docetaxel en una mezcla de etanol y Trancutol HP y polisorbato 80;
- 10 ii). Añadir propilenglicol y Labrasol a la etapa i) con agitación continua;
- iii). Añadir piperina a la composición resultante de la etapa ii) y disolver con agitación; y
- iv). Completar el peso hasta 1 g con Labrafil.

15 Tabla 8: Composición para el ejemplo 11

Ingredientes	Ejemplo 11 (Cant. mg)
Docetaxel	40 mg
Piperina	20 mg
Etanol	300 mg
Propilenglicol	303,6 mg
Polisorbato 80	1027 mg
Labrasol	201,2 mg
Labrafil	569,4 mg
Transcutol HP	538,8 mg

Se descubrió que las composiciones farmacéuticas con agente estabilizante son estables sin cambio en las características físicas incluso cuando se diluyeron con agua.

20 B: Evaluación farmacocinética de las composiciones farmacéuticas

El estudio farmacocinético se llevó a cabo en ratas (n = 6 para cada grupo) de cualquier sexo que pesaron aproximadamente 200 g. Los animales recibieron paclitaxel en solución acuosa al 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio (muestra de control) y las composiciones farmacéuticas de conformidad con los ejemplos 7 a 10. Los animales de cada grupo se dosificaron con paclitaxel a 24 mg/kg de peso corporal.

Los perfiles en plasma y los parámetros farmacocinéticos comparativos conseguidos con el control y las composiciones desveladas en la invención se muestran en la Figura 1 y la Tabla 9, respectivamente. Los datos muestran una mejora significativa en la biodisponibilidad de los taxoides después de administración oral en un mamífero en comparación con la muestra de control.

30 Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos de diferentes composiciones en ratas

Parámetro Farmacocinético	Control	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
C <sub>max</sub> ng/ml	0,707	1362,042	1403,903	1452,485	917,7448
T <sub>max</sub> h	8,50	1,00	1,00	1,00	1,00
AUC <sub>0-∞</sub> ng/ml.h	9,43	3658,51	3371,63	4464,44	2676,71

35 Se descubrió que las composiciones farmacéuticas preparadas de conformidad con la presente invención son estables. Se descubrió que, aunque las composiciones sin agente estabilizante son estables, se desprenden de sus características físicas cuando se diluyen antes de la administración a un mamífero y dan como resultado una biodisponibilidad disminuida. La biodisponibilidad de la composición sin agentes estabilizantes es un 30 % o menos en comparación con una composición idéntica con agentes estabilizantes. Las composiciones con agente estabilizante permanecen estables incluso cuando se diluyen para administración.



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral estable de taxoide con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas adecuada para administración a un mamífero; que comprende
- 5 un taxoide seleccionado entre Paclitaxel o Docetaxel o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 un solubilizante seleccionado entre dietilenglicol monoetil éter y glicofulol;  
 un agente estabilizante seleccionado entre piperina, copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol, polivinilpirrolidona, e hidroxipropilmetilcelulosa;  
 10 un tensioactivo seleccionado entre capril/caproil macrogol glicéridos, succinato de alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado PEG;  
 un disolvente seleccionado entre alcohol etílico y propilenglicol; y  
 un aceite;
- 15 en la que las proporciones de solubilizante con respecto a taxoide y de agente estabilizante con respecto a taxoide están en el intervalo de 3 a 150 y de 0,5 a 3,3, respectivamente.
2. La composición farmacéutica oral estable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de taxoide está en el intervalo de un 0,1 a un 10 % p/p, preferentemente en la que la concentración de taxoide está en el intervalo de un 0,4 a un 6 % p/p.
- 20 3. La composición farmacéutica oral estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la concentración de tensioactivo está en el intervalo de un 10 a un 60 % p/p.
4. La composición farmacéutica oral estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración de disolvente está en el intervalo de un 5 a un 25 % p/p.
- 25 5. La composición farmacéutica oral estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la concentración de aceite está en el intervalo de un 30 a un 80 % p/p.
6. La composición farmacéutica oral estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la concentración de solubilizante está en el intervalo de un 15 a un 30 % p/p.
- 30 7. La composición farmacéutica oral estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la concentración de estabilizante está en el intervalo de un 1 a 7,5 % p/p.
- 35 8. Una composición farmacéutica oral estable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia en un mamífero.
9. Un proceso para preparar la composición farmacéutica oral estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende:
- 40 i). Disolver dicho taxoide en dicho disolvente;  
 ii). Añadir dicho solubilizante y dicho tensioactivo o tensioactivos a la composición de la etapa i) con agitación continua;  
 iii). Añadir y disolver dicho agente estabilizante en la composición de la etapa ii) y añadir dicho aceite con  
 45 agitación continua hasta que se consiga el peso deseado;
- o que comprende:
- 50 i). Disolver dicho taxoide en dicho solubilizante;  
 ii). Añadir dicho tensioactivo o tensioactivos a la composición de la etapa i) con agitación continua;  
 iii). Añadir dicho disolvente a la composición de la etapa ii) con agitación continua;  
 iv). Añadir y disolver dicho agente estabilizante en la composición de la etapa iii) y  
 v). Añadir dicho aceite con agitación continua hasta que se consiga el peso deseado.

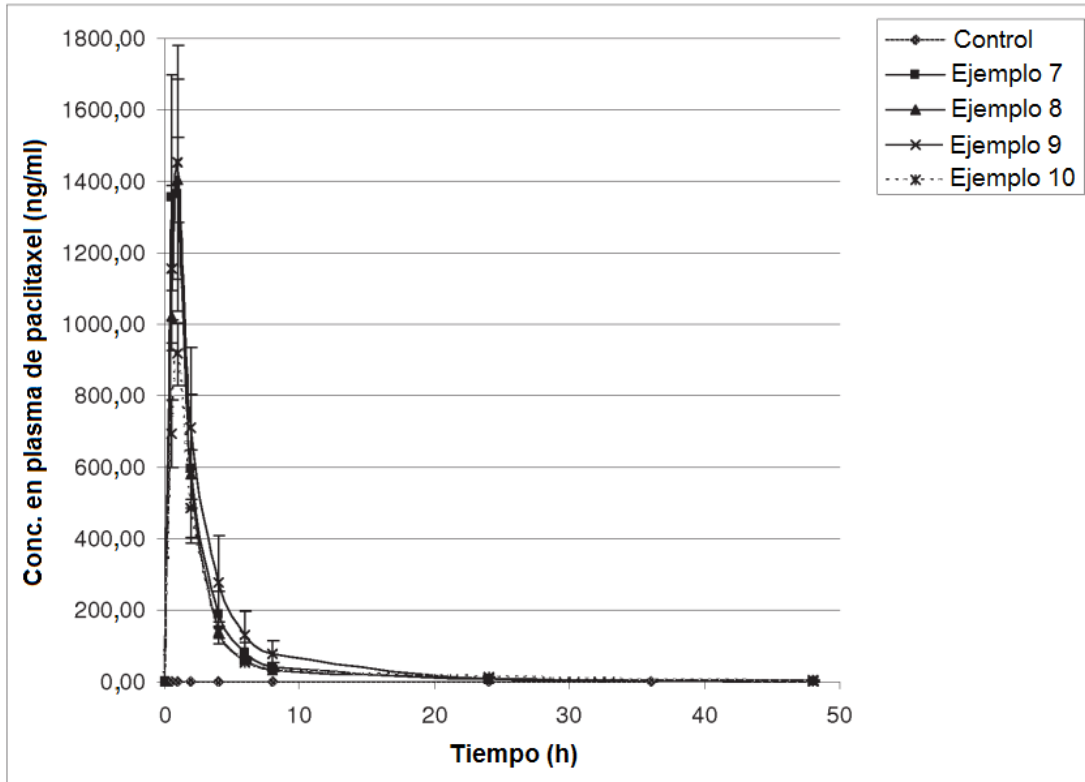


Figura 1