

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 423**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/69 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2013 PCT/IB2013/003255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14122498**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013 E 13874815 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 2934593**

54 Título: **Composición de cabazitaxel**

30 Prioridad:

24.12.2012 US 201261848172 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
06.07.2020

73 Titular/es:

SOFTKEMO PHARMA CORP. (100.0%)
1000 Rue De La Gauchetière West, Suite 2400
Montreal, QC H3B 4W5, CA

72 Inventor/es:

ALAKHOV, VALERY;
PIETRZYNSKI, GRZEGORZ y
PATEL, KISHORE

74 Agente/Representante:

VÁZQUEZ FERNÁNDEZ-VILLA, Concepción

ES 2 771 423 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 de cabazitaxel

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende (a) cabazitaxel y (b) sulfobutil éter beta-ciclodextrina en la que tal composición no contiene nada de etanol. Tal composición presenta una estabilidad deseable inesperada en medios acuosos, permitiendo de ese modo dosificaciones terapéuticas del fármaco que va a administrarse sin necesidad de etanol ni tensioactivos.

Antecedentes de la invención

Cabazitaxel, benzoato de (1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4-(acetiloxi)-15-[[[(2R,3S)-3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoil]oxi]-1-hidroxi-9,12-dimetoxi-10,14,17,17-tetrametil-11-oxo-6-oxatetraciclo[11.3.1.^{03,10}.0^{4,7}]heptadec-13-en-2-ilo, es un inhibidor de microtúbulos que se ha investigado para varios tratamientos de cáncer, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, carcinomas broncopulmonares no microcíticos (NSCLC, por sus siglas en inglés), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC, por sus siglas en inglés), glioma, cáncer de vejiga, cáncer gástrico y de esófago, cáncer de mama y cáncer de ovario. Cabazitaxel se ha diseñado específicamente para superar la resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés) asociada con paclitaxel y docetaxel y con muchos otros antineoplásicos.

Debido a su baja solubilidad en agua, la formulación comercial de cabazitaxel (JEVTANA®) emplea polisorbato 80 (un tensioactivo) como solubilizante y etanol como diluyente. Debido a la presencia de tal tensioactivo y etanol, esta formulación requiere que un paciente se medique previamente con un antihistamínico, un corticosteroide y un antagonista de H₂. Tal formulación requiere además un procedimiento de preparación de dos etapas antes de la infusión en un paciente. En la primera etapa deben mezclarse un vial que contiene cabazitaxel y un excipiente con otro vial que contiene etanol; luego, en la segunda etapa, esta disolución mezclada se diluye con solución salina o dextrosa al 5%. Según su etiqueta, la disolución de administración de dosis de JEV TANA® debe usarse en el plazo de ocho horas a temperatura ambiente, o en el plazo de 24 horas si se refrigera. Ambos límites de tiempo incluyen el tiempo de infusión de aproximadamente 1 hora.

Por consiguiente, podría ser deseable tener una formulación de cabazitaxel que presente estabilidad aumentada; que no requiera la presencia de tensioactivo y/o etanol; y que pueda prepararse en un procedimiento más simple y conveniente.

Mientras que la técnica anterior ha propuesto la formulación de compuestos relacionados, tales como docetaxel con ciclodextrinas sustituidas, tales formulaciones todavía contienen etanol. Por tanto, por ejemplo, Young *et al* (patente estadounidense 8.481.511) da a conocer la inclusión de complejos de docetaxel e hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutil-beta-ciclodextrina en una razón de 1:10-150. Los complejos se preparan de la siguiente manera: se añade docetaxel disuelto en etanol en disolución acuosa de ciclodextrina por medio de agitación, hasta que se disuelve completamente el docetaxel; dicha disolución se filtra en una membrana microporosa de 0,2-04 µm, luego se elimina el etanol a través de presión reducida para obtener el complejo de inclusión en forma líquida; o se elimina el etanol, seguido por el agua, a través de presión reducida, luego se seca para obtener el complejo de inclusión en forma sólida. Young *et al*. acentúan los beneficios de la concentración de etanol reducida en sus composiciones finales declarando que el "bajo nivel de etanol residual proporcionó una garantía favorable para mejorar la estabilidad de docetaxel y reducir la irritación y otros efectos secundarios".

El documento US 2010/0048685 da a conocer una composición que comprende una inclusión de docetaxel/ciclodextrina (hidroxipropil-sulfobutil-beta-ciclodextrina o sulfobutil-beta-ciclodextrina), en la que tal composición contiene etanol, y un método de preparación de la misma. El documento US 2010/0048685 no da a conocer una composición que comprende cabazitaxel/sulfobutil éter beta-ciclodextrina, en la que tal composición no contiene nada de etanol.

El documento EP 2 075 010 da a conocer una composición que comprende una inclusión de paclitaxel/ciclodextrina (hidroxipropilsulfobutil-beta-ciclodextrina o sulfobutil-beta-ciclodextrina), en la que tal composición contiene etanol, y un método de preparación de la misma. El documento EP 2 075 010 no da a conocer una composición que comprende cabazitaxel/sulfobutil éter beta-ciclodextrina, en la que tal composición no contiene nada de etanol.

El documento US 2012/0058971 da a conocer un método anticancerígeno que comprende la administración de conjugado CDP (polímero de ciclodextrina)/taxano, en el que el taxano es docetaxel, larotaxel o cabazitaxel. El documento US 2012/0058971 no da a conocer una composición que comprende cabazitaxel/sulfobutil éter beta-ciclodextrina, en la que tal composición no contiene nada de etanol.

El documento US 2012/0065255 da a conocer una formulación farmacéutica de cabazitaxel que comprende un

solubilizante, en la que el solubilizante se selecciona de glicofulol o etanol, y un método de preparación de la misma. El documento US 2012/0065255 no da a conocer una composición que comprende cabazitaxel/sulfobutil éter beta-ciclodextrina, en la que tal composición no contiene nada de etanol.

- 5 Por consiguiente, no se espera que pueda prepararse una formulación de cabazitaxel mejorada usando sulfobutil éter beta-ciclodextrina, formulación que no contenía nada de etanol residual.

Descripción de la invención

- 10 La presente invención se refiere a una composición que comprende (a) cabazitaxel y (b) sulfobutil éter beta-ciclodextrina ("SBECD") en la que tal composición no contiene nada de etanol.

- Normalmente, la razón en peso de cabazitaxel con respecto a SBECD es de entre 1:30 y 1:1000; preferiblemente, tal razón es de entre 1:90 y 1:200. En una realización particularmente preferida, la composición de esta invención comprende cabazitaxel y SBECD en una razón en peso de alrededor de 1:133.

- 15 Tal composición puede comprender además opcionalmente componentes adicionales añadidos para mejorar sus propiedades farmacéuticas. En particular, pueden añadirse un ácido, una base y/o una sal a la composición para ajustar el pH y la tonicidad de la composición. Se prefiere particularmente que se usen HCl, NaOH, ácido cítrico y NaCl para ajustar el pH y la tonicidad de la composición.

- En determinadas realizaciones, la composición es una disolución acuosa líquida estéril adecuada para la administración mediante inyección o infusión intravenosa y comprende entre el 0,5% y el 70% de SBECD, preferiblemente entre el 1% y el 40% de SBECD, y más preferiblemente entre el 2% y el 20% de SBECD.

- 25 En otras realizaciones, la composición de esta invención está en forma de un liofilizado sólido estéril o en forma de una disolución acuosa que comprende entre el 2% y el 70% de SBECD, preferiblemente entre el 20% y el 60%; ambas formas son adecuadas para el almacenamiento.

- 30 Las composiciones de esta invención pueden prepararse mezclando cabazitaxel con una disolución acuosa de SBECD. Tales composiciones se mezclan normalmente a temperatura ambiente, aunque pueden emplearse temperaturas mayores o menores. Luego se filtra y se almacena la mezcla. Si se desea, la disolución filtrada puede liofilizarse para el almacenamiento.

35 Ejemplos:

Ejemplo 1. Solubilidad de cabazitaxel en SBECD acuosa

- 40 Se mezcló un exceso de cabazitaxel con disoluciones acuosas de SBECD durante 16 horas a 23°C. Se filtró la suspensión resultante a través de un filtro de 0,22 µm, y se analizó la disolución filtrada transparente mediante HPLC. La concentración de cabazitaxel en las disoluciones se presenta en la tabla a continuación.

Tabla. Solubilidad en equilibrio de cabazitaxel en SBECD acuosa a 23°C

Concentración de SBECD [%]	Concentración de cabazitaxel [mg/ml]
40	4,17
20	2,28
10	0,99
2	0,46
1	0,27

45

Ejemplo 2. Estabilidad de la disolución de cabazitaxel en SBECD acuosa

- 50 Se preparó una disolución que contenía 2,02 mg/ml de cabazitaxel en SBECD acuosa al 20% disolviendo secuencialmente SBECD en agua, y cabazitaxel en la disolución resultante, seguido por filtración a través de un filtro de 0,22 µm. Se diluyeron posteriormente las porciones de la disolución con agua para formar tres disoluciones que comprendían el 0,97%, el 2,65% y el 5,05% de SBECD, respectivamente.

- Se incubaron las disoluciones a una temperatura de 23°C y se analizaron los puntos de tiempo seleccionados usando HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Todas las disoluciones eran estables.

55

Tabla. Concentración de cabazitaxel en composiciones acuosas con SBECD usando diferentes diluciones

Tiempo	Concentración de SBECD
--------	------------------------

[horas]	0,97%	2,65%	5,05%
	Concentración de cabazitaxel [mg/ml]		
0	0,098	0,268	0,510
11	0,099	0,268	0,515
24,5	0,099	0,269	0,518
36	0,098	0,268	0,512
45	0,098	0,268	0,517
100	0,097	0,263	0,512
120	0,097	0,266	0,518

Ejemplo 3. Preparación de disolución de cabazitaxel en SBECD acuosa al 20%

5 Se disolvieron 2180 mg de SBECD en 8707 mg de agua destilada. Se añadieron 16,4 mg de cabazitaxel en esta disolución y se mezclaron hasta disolverse completamente. Se filtró la disolución a través de un filtro de 0,22 µm.

Ejemplo 4. Preparación de composición liofilizada de cabazitaxel y SBECD

10 Se congeló rápidamente la disolución del ejemplo 3 usando hielo seco. Se liofilizó el material congelado.

Ejemplo 5. Reconstitución de composición de cabazitaxel en disolución isotónica de NaCl.

15 Se añadieron 9,80 ml de NaCl acuoso al 0,9% a 200 mg de la composición liofilizada del ejemplo 3. Se mezcló suavemente la mezcla para producir una disolución transparente que comprendía 0,15 mg/ml de disolución de cabazitaxel en SBECD al 2% con NaCl al 0,9%.

Ejemplo 6. Farmacocinética

20 Ratas Sprague-Dawley hembra, 8 animales por grupo, recibieron 1 hora de infusión i.v. de disolución del ejemplo 3, o disolución que comprendía cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua, equivalente a la composición comercial de cabazitaxel. Se administraron ambas composiciones a la dosis de 8 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre a 0,5, 1, 1,08, 1,25, 1,5, 2, 3 y 4 horas después del comienzo de la infusión; se tomaron tres muestras de cada animal durante el muestreo. Se determinaron los niveles plasmáticos de cabazitaxel en cada muestra usando HPLC. Los resultados se presentan en la tabla a continuación.

25 Los resultados demuestran que la disolución del ejemplo 3 y la disolución equivalente a la composición comercial de cabazitaxel proporcionan una exposición equivalente a cabazitaxel.

Tiempo [horas]	Concentración de cabazitaxel en plasma [µg/ml]			
	Disolución del ejemplo 3		Cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua	
	Media	EEM	Media	EEM
0				
0,5	0,86	0,38	1,14	0,47
1	2,18	0,05	1,80	0,17
1,08	0,86	0,17	1,05	0,02
1,25	0,79	0,19	0,69	0,10
1,5	0,76	0,04	0,48	0,11
2	0,42	0,09	0,52	0,21
3	0,29	0,15	0,38	0,21
4	0,27	0,27	0,21	0,02

30 Ejemplo 7. Eficacia en modelo 3LL

35 Se inocularon por vía i.v. ratones C57BL/6 con células 3LL murinas (200.000) y se trataron con inyección i.v. de 10 mg/kg de disolución del ejemplo 3, o disolución que comprendía cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua, equivalente a la composición comercial de cabazitaxel, en los días 1, 4 y 7 después de la inoculación. Se usó una inyección de solución salina en el grupo de control. Se registraron los pesos corporales de los ratones para evaluar la tolerabilidad al tratamiento. No se registró mortalidad. Se sacrificaron los animales en el día 18 y se contaron las metástasis en los pulmones. Los resultados se presentan en la tabla a continuación.

	Control		Disolución del ejemplo 3		Cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua	
	Peso corporal [g]					
Día	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM

1	17,1	0,2	16,8	0,2	16,7	0,3
3	17,7	0,3	17,7	0,3	17,6	0,2
4	17,9	0,3	17,9	0,3	18,0	0,3
7	18,3	0,3	17,4	0,4	17,3	0,5
9	18,2	0,3	17,2	0,4	16,8	0,6
11	18,5	0,3	17,1	0,6	16,9	0,8
14	18,5	0,4	18,0	0,5	18,2	0,5
Recuento de metástasis	78,4	10,0	10,6	1,4	21,0	4,6

Ejemplo 8. Eficacia en modelo MDA-MB 231

Se inocularon por vía subcutánea células MDA-MB-231 (500.000 células por sitio) en medio de cultivo celular que contenía Matrigel al 30% en 2 lados del costado (en la parte media del costado) de ratones Balb/c desnudos. Después de 16 días, cuando los tumores alcanzaron 0,5-0,8 cm, los animales se dividieron de manera aleatoria en tres grupos y se trataron en los días 1, 4 y 7 con solución salina (control) o con 7,5 mg/kg de disolución del ejemplo 3, o disolución que comprendía cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua, equivalente a la composición comercial de cabazitaxel. Se registraron los tamaños tumorales y los pesos corporales durante el estudio, y se extirparon los tumores y se pesaron tras la terminación del estudio. Los resultados se presentan en las tablas a continuación.

	Control		Disolución del ejemplo 3		Cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua	
	Volumen tumoral [cm³]					
Día	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
0	0,105	0,012	0,107	0,013	0,111	0,015
4	0,167	0,014	0,140	0,016	0,128	0,021
6	0,246	0,024	0,152	0,021	0,143	0,022
8	0,322	0,030	0,157	0,024	0,148	0,021
12	0,550	0,060	0,156	0,024	0,149	0,021
14	0,652	0,064	0,136	0,023	0,150	0,022
18	0,950	0,111	0,129	0,024	0,141	0,022
21	1,319	0,170	0,117	0,022	0,132	0,020
	Peso tumoral [mg]					
21	891.3	106.5	39.6	7.7	34.0	8.9

	Control		Disolución del ejemplo 3		Cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua	
	Peso corporal [mg]					
Día	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
1	17,8	0,2	18,2	0,4	17,6	0,4
4	18,0	0,1	17,9	0,4	17,1	0,5
6	18,2	0,2	17,7	0,4	16,9	0,5
7	18,0	0,2	17,6	0,4	16,7	0,4
8	18,3	0,2	17,5	0,3	16,7	0,4
12	18,7	0,2	17,4	0,5	16,1	0,3
14	18,5	0,1	17,3	0,5	16,7	0,3
18	18,9	0,1	18,4	0,6	17,5	0,4
21	19,2	0,3	18,8	0,5	18,4	0,4

Ejemplo 9. Eficacia en modelo DU-145

Se inocularon por vía subcutánea células DU-145 de carcinoma prostático humano (2.000.000 de células por sitio) en medio de cultivo celular que contenía Matrigel al 50% en 2 lados de la parte media del costado de ratones SCID. Después de 21 días (cuando los tumores alcanzaron 0,5-0,8 cm), los animales se dividieron de manera aleatoria en tres grupos y se trataron en los días 1, 4 y 7 después de eso con solución salina (control) o con 7,5 mg/kg de disolución del ejemplo 3, o disolución que comprendía cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua, equivalente a la composición comercial de cabazitaxel. Se registraron los tamaños tumorales y los pesos corporales. Los resultados se presentan en las tablas a continuación.

	Control		Disolución del ejemplo 3		Cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua	
	Volumen tumoral [cm³]					
Día	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM

ES 2 771 423 T3

0	0,156	0,025	0,157	0,024	0,156	0,021
4	0,242	0,036	0,199	0,032	0,191	0,027
7	0,493	0,095	0,206	0,041	0,200	0,029
11	0,760	0,139	0,155	0,040	0,171	0,028
14	1,732	0,241	0,138	0,039	0,144	0,032
18	1,434	0,247	0,109	0,021	0,122	0,028
21			0,107	0,019	0,109	0,023
26			0,107	0,014	0,104	0,022
29			0,108	0,013	0,103	0,022
33			0,127	0,016	0,128	0,026

	Control		Disolución del ejemplo 3		Cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y agua	
	Peso corporal [mg]					
Día	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
1	26,6	0,7	26,8	0,8	30,5	0,9
4	27,1	0,8	27,0	0,6	30,8	0,8
7	27,2	0,7	26,0	0,6	29,4	1,0
11	27,7	1,0	23,2	0,7	26,3	1,0
14	27,9	0,9	23,1	0,6	25,9	0,9
18			24,8	0,5	28,3	0,9
21			25,4	0,6	29,7	0,9
26			26,7	0,7	30,2	1,0
29			26,5	0,6	30,2	0,9
33			27,5	0,7	31,3	1,0

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
 - 5 (a) cabazitaxel, y
 - (b) un sulfobutil éter beta-ciclodextrina,en la que tal composición no contiene nada de etanol.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la razón en peso de cabazitaxel:sulfobutil éter beta-ciclodextrina es de entre 1:30 y 1:1000.
- 15 3. Composición según la reivindicación 2, en la que la razón en peso de cabazitaxel:sulfobutil éter beta-ciclodextrina es de entre 1:90 y 1:200.
- 20 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición está en forma de una disolución acuosa adecuada para inyección o infusión intravenosa que comprende entre el 0,5% y el 70% de sulfobutil éter beta-ciclodextrina en peso.
- 25 5. Composición según la reivindicación 4, en la que dicha composición está en forma de una disolución acuosa que comprende entre el 1% y el 40% de sulfobutil éter beta-ciclodextrina en peso.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que dicha composición está en forma de una disolución acuosa que comprende entre el 2% y el 20% de sulfobutil éter beta-ciclodextrina en peso.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición está en forma de un liofilizado sólido.
- 30 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición está en forma de una disolución acuosa adecuada para el almacenamiento que comprende entre el 2% y el 70% de sulfobutil éter beta-ciclodextrina en peso.
- 35 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición está en forma de una disolución acuosa adecuada para el almacenamiento que comprende entre el 20% y el 60% de sulfobutil éter beta-ciclodextrina en peso.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que tal composición no contiene ningún tensioactivo.