



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 181 744**

51 Int. Cl.:
C07D 305/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **95119595 .7**

86 Fecha de presentación : **12.12.1995**

87 Número de publicación de la solicitud: **0717041**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.06.1996**

54 Título: **Hidrato de paclitaxel cristalino.**

30 Prioridad: **13.12.1994 US 355125**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.03.2003**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **01.03.2008**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **01.03.2008**

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Perrone, Robert K.;**
Stenberg, Scott R.;
Kaplan, Murray A.;
Saab, Akram y
Agharkar, Shreeram

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 181 744 T5

DESCRIPCIÓN

Hidrato de paclitaxel cristalino.

5 La presente invención concierne a un nuevo pseudopolimorfo de paclitaxel, una composición farmacéutica del mismo y a su uso como agente antitumoral. Otro aspecto se refiere a la preparación de dicho pseudopolimorfo.

10 Taxol® (paclitaxel) es un producto natural extraído de la corteza de tejos del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Se ha demostrado que tiene una excelente actividad antitumoral en modelos animales in vivo, y recientes estudios han elucidado su singular modo de acción, que implica una polimerización anormal de tubulina y la interrupción de la mitosis. Recientemente ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer de ovario, y los estudios con cánceres de mama, colon y pulmón presentan resultados prometedores. Los resultados de estudios clínicos con paclitaxel han sido objeto de revisión por Rowinski y Donehower en *The Clinical Pharmacology and Use of Antimicrotubule Agents in Cancer Chemotherapeutics*, Pharmac. Ther., 52:35-84, 1991; y por K.C. Nicolaou y otros en *Chemistry and Biology of Paclitaxel*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:15-44, 1994, y también en referencias citadas en estas publicaciones.

15 Durante el trabajo realizado por los autores de la presente invención, dirigido al desarrollo del paclitaxel, se descubrió que el paclitaxel puede existir en al menos dos formas cristalinas en las condiciones ambientales. Una forma (codificada forma A) es una forma anhidra y, en la medida que los solicitantes conocen, es la única forma de la que se da cuenta en la bibliografía. La forma A es sustancialmente anhidra a humedad relativa (HR) de 33% y de 75% a temperatura ambiente. Otra forma (codificada forma B) es una forma hidratada, desconocida hasta el momento y recientemente descubierta sorprendentemente por el grupo investigador de los solicitantes. La forma B contiene aproximadamente 7,3% de agua a 33% de HR y 8,5% de agua a 75% de HR a temperatura ambiente, lo que apunta a que se trata de un tetrahidrato. Después de secar en vacío a 25-50°C, el contenido de agua de la forma B cae a aproximadamente 3,5-4,0%, lo que apunta a que se trata de un dihidrato. Así, la presente invención concierne a un nuevo pseudopolimorfo (forma B) del paclitaxel que contiene aproximadamente 4 moles de agua. La invención además proporciona composiciones farmacéuticas de la forma B del paclitaxel y considera su uso como agente antitumoral.

20 La presente invención concierne a un nuevo pseudopolimorfo del paclitaxel (forma B), una composición farmacéutica de él y a su uso como agente antitumoral. Otro aspecto se refiere a la preparación de este pseudopolimorfo.

Figura 1. Diagrama de difracción de rayos X de polvo de la forma A de paclitaxel.

Figura 2. Curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma A de paclitaxel.

35 Figura 3. Espectro de IR medio de la forma A de paclitaxel.

Figura 4. Expansión de la región de alta frecuencia del espectro de IR de la forma A de paclitaxel preparada por la técnica de trituración en aceite mineral.

40 Figura 5. Espectro de IR medio de la forma A de paclitaxel preparada por: (a) pelet de KBr y (b) triturado en aceite mineral.

Figura 6. Diagrama de difracción de rayos X de polvo de la forma B de paclitaxel.

45 Figura 7. Curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma B de paclitaxel.

Figura 8. Curva de termogravimetría de la forma B de paclitaxel.

50 Figura 9. Curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma B de paclitaxel, calentada a 3°C/min.

Figura 10. Espectro de IR medio de la forma B de paclitaxel preparada por la técnica de trituración en aceite mineral.

55 Figura 11. Expansión de la región de alta frecuencia del espectro de IR de la forma B de paclitaxel preparada por la técnica de trituración en aceite mineral.

Figura 12. Espectro de IR medio de la forma B de paclitaxel preparada por: (a) pelet de KBr y (b) trituración en aceite mineral.

60 El paclitaxel cristalino muy insoluble en agua (forma A) existe principalmente como un anhidrato (cristales similares a arena). Es sustancialmente no higroscópico en condiciones normales de humedad en el laboratorio (HR aproximadamente de 50-60%; 20-30°C). Sin embargo, cuando se pone en contacto con humedad a humedades relativas muy altas (90-100% de HR) o como suspensiones, dispersiones o emulsiones acuosas, el anhidrato (forma A) puede convertirse (se convertirá) (en función del tiempo, la temperatura, la agitación, etc.) en una forma hidratada pseudopolimorfa, termodinámicamente más estable, que contiene aproximadamente 2-4 moles de agua. Estos cristales hidratados tienen una morfología fina similar a cabellos, e incluso son menos solubles en agua que el anhidrato altamente insoluble del que proceden, la forma A.

ES 2 181 744 T5

La forma B puede prepararse fácilmente disolviendo el anhidrato de forma A en un disolvente tal como acetona, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, etc., y cristalización mediante adición al agua. El contenido de agua de la forma B, después de secado en vacío a 25°C, indica una probabilidad muy alta de que se trate de un dihidrato. Hay evidencia de que una muestra del hidrato secada en laboratorio (HR de 50%, temperatura de 25°C) es un tetrahidrato. Sin embargo, un secado en vacío a 25°C elimina fácilmente los 2 moles lábiles de agua, dando un dihidrato estable.

La importancia (química, física, biológica y, especialmente la patentabilidad) de la forma B hidratada del paclitaxel reside principalmente (pero no exclusivamente) en el contacto acuoso como suspensiones, emulsiones, etc. En este caso, la forma A anhidratada, termodinámicamente menos estable, puede convertirse (se convertirá) en el hidrato, forma B, cuyas propiedades físicoquímicas cambian. Así, el trabajo de preparación de formas de dosificación que requieren contacto acuoso del paclitaxel (emulsiones, suspensiones, dispersiones, etc.) exige que se use la forma B. Esto elimina la desfavorable conversión de la forma A en la forma B. Así, al menos en formas de dosificación que exigen contacto con el agua (y, en muchos casos, con rellenos secos) las formas de paclitaxel hidratado podrían ser mucho más importantes que las del anhidrato (forma A) menos estable termodinámicamente. Inevitablemente, el anhidrato (forma A), puesto en contacto con agua, se convertirá totalmente o en parte en la forma hidratada. Así, un hidrato preformado es la forma de paclitaxel a elegir al menos en medios acuosos. También como polvo (formulaciones como polvo a granel o en cápsulas o comprimidos, etc.), el anhidrato de paclitaxel podría convertirse desventajosamente (totalmente o en parte) en la forma hidratada en función de la humedad presente.

20 *Caracterización*

Para caracterizar más las dos formas se recurrió a la difracción de rayos X de polvo (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), termogravimetría (TG) y espectroscopía de infrarrojo (IR).

25 *Difracción de rayos X de polvo*

Se registraron los diagramas de difracción de rayos X de polvo en un microdifractómetro Rigaku modelo PSPC-MPD. Los polvos se incluyeron en tubos capilares de vidrio de 0,5 mm y se analizaron de acuerdo con un método estándar de la técnica. El generador de rayos X (Philips, modelo XRG 31000) funcionó a 45 kV y 40 mA usando como fuente de radiación una línea $K\alpha$ de cobre. Cada muestra se giró a lo largo del eje χ y los datos se recogieron a 2θ entre 0 y 150 grados. Se usó un tiempo de recogida de 3000 s.

DSC/TG

Las medidas de calorimetría diferencial de barrido y de termogravimetría se obtuvieron con un sistema de análisis térmico DuPont modelo 2100. Se pesaron con precisión muestras de aproximadamente 3 mg en una bandeja de DSC. Las bandejas se sellaron herméticamente y en la tapa de la bandeja se pinchó una picadura de alfiler. El uso de picaduras de alfiler permite una liberación de la presión, pero aún asegura que las reacciones térmicas transcurran en condiciones controladas. Las muestras se enfriaron a aproximadamente 10°C y luego se calentaron a una velocidad de 10°C/min hasta una temperatura final de 300°C. Los datos de DSC se obtuvieron siguiendo un método estándar de la técnica. Para las determinaciones de TG, se colocaron en la bandeja aproximadamente 10 mg de la muestra y se introdujeron en el horno de TG. Las muestras se calentaron a una velocidad de 10°C/min hasta la temperatura final de 200°C. Los datos de TG se obtuvieron usando un método estándar de la técnica.

45 *Velocidad de incorporación de humedad*

Las velocidades de incorporación/pérdida de humedad a temperatura ambiente se determinaron para una humedad relativa (HR) de 33%, 75% y 100% (en etapas) con una balanza registradora digital Cahn equipada con un sistema para mantener y controlar la humedad relativa. El sistema consta de un tubo de vidrio que contiene la muestra, una cámara de saturación para soluciones salinas, una bomba peristáltica para recircular el aire saturado y un medidor del porcentaje de humedad relativa de punto de rocío con espejo frío. El sistema está equilibrado al porcentaje de humedad relativa deseado y la muestra se añade a través del portal de acceso. Las muestras se mantuvieron hasta que la velocidad de incorporación se niveló, se cambió el depósito de sales y se reanudó el experimento a una nueva humedad relativa. Este procedimiento se repitió según era necesario para la absorción y la desorción.

55 *Microscopía con platina caliente*

Se usó un control Mettler modelo FP-80 con platina de calentamiento sobre un microscopio de luz polarizada Wilde-Lietz. Se pusieron unas pocas partículas sobre un porta de vidrio y se observó a 250 x mientras que se calentaba a 10°C/min.

Espectroscopía de IR

Los espectros de IR de paclitaxel se obtuvieron por las técnicas de preparación de pelet de KBr y/o trituración en aceite mineral.

ES 2 181 744 T5

Forma A de paclitaxel

En las figuras 1 a 5 se representan, respectivamente, las curvas de XRD, DSC e IR de la forma A de paclitaxel.

5 El diagrama de difracción de rayos X de la forma A (Figura 1) muestra una estructura cristalina con unos picos principales de 2θ a aproximadamente 6,4, 9,8 y 13,2 grados. El fondo amorfo observado en el gráfico es debido al tubo capilar de vidrio que soporta el polvo.

10 La curva de DSC de la forma A (Figura 2) presenta una endotermya de fusión a aproximadamente 223°C, con descomposición posterior a aproximadamente 245°C. La endotermya integrada de fusión tiene un calor de fusión (ΔH_f) de aproximadamente 41 J/g. Este comportamiento se confirmó por microscopía en platina caliente, en la que se observó el punto de fusión a 214°C.

15 En la Figura 3 se representa el espectro de IR medio de la forma A. Este espectro se obtuvo por la técnica de trituración en aceite mineral de manera que la forma cristalina no se destruyera durante la preparación de la muestra. En la región de frecuencias altas (Figura 4), se ve una serie de bandas de absorción marcadas a 3513, 3486, 3441, 3402 y 3309 cm^{-1} . También se ve una pequeña banda de absorción a 3576 cm^{-1} . La banda centrada a 3309 cm^{-1} se asigna al tramo N-H, mientras que las múltiples bandas de 3520 a 3350 cm^{-1} se asignan a los varios restos O-H.

20 El espectro de IR de la forma A obtenida por la técnica de pelet de KBr y la técnica de trituración en aceite mineral se presentan en la Figura 5. La comparación de los espectros obtenidos con las dos técnicas indica que no se observan diferencias en las frecuencias de absorción entre los dos espectros. Esto parece indicar que la alta presión requerida para preparar el pelet de KBr no destruye el carácter de la forma A.

25 La forma A del paclitaxel es cristalina y anhidra sobre la base de los datos anteriores e incorpora menos de 1% de humedad para una humedad relativa entre 6% y 70%, pero no absorbe humedad a 100% de HR.

Forma B del paclitaxel

30 Las curvas de XRD, DSC, TGA e IR de la forma B del paclitaxel se presentan en las Figuras 6 a 12. Un lote presentaba un contenido de humedad de 7,36% (contenido teórico de agua del tetrahidrato: 7,7%), medido por TG.

35 El diagrama de difracción de rayos X de polvo para la forma B de paclitaxel (Figura 6) revela un diagrama diferente del de la forma A. En la forma B no se presentan varias reflexiones de la forma A (2θ , 12, 13,2, 17,7, 25,8 grados) y en ella se presentan varias nuevas reflexiones (12,6, 13,8, 20,5 grados).

40 La curva de DSC para la forma B (Figura 7) presenta varios rasgos característicos. Comenzando inmediatamente después del calentamiento, se observa un pico endotérmico ancho a aproximadamente 60°C. Hay un segundo pico endotérmico, resuelto parcialmente, a aproximadamente 90°C. Ambos corresponden a una pérdida en peso de aproximadamente 7% (contenido teórico de agua del tetrahidrato: 7,7%) en la curva de TG. El siguiente rasgo es una endotermya a aproximadamente 170°C, que no está acompañada por una pérdida de peso y que se identifica como fusión por microscopía en platina caliente. Este rasgo tiene un ΔH_f de aproximadamente 7 J/g (que depende ligeramente de la velocidad de calentamiento), que es seis veces menor que el asociado a la forma A. No se conoce la cuantía en la que se retiene la cristalinidad después de la deshidratación. La Figura 9 muestra la curva de DSC del mismo material obtenida a 3°C/min para demostrar la dependencia de los rasgos térmicos de la velocidad de calentamiento.

45 El espectro de IR de la forma B del paclitaxel se representa en la Figura 10. Nuevamente se usó la técnica de trituración en aceite mineral para la preparación de la muestra. Después de la expansión de la región de alta frecuencia del espectro de IR (Figura 11), se notan diferencias en el modelo de absorción de la forma B. Se ve una banda de absorción ancha de fondo que indica la presencia de agua adventicia. Es aún más importante que se detectan dos bandas de absorción de alta frecuencia a 3553 y 3655 cm^{-1} . Debido a la marcada y estrecha anchura y la alta frecuencia de estas dos bandas de absorción, se asignaron como frecuencias de la unión O-H de agua cristalina. Debido a la frecuencia singular de estas dos bandas de absorción, pueden usarse como picos para diagnosticar la presencia de la forma B de paclitaxel.

50 En la Figura 12, se solapan los espectros de IR de la forma B de muestras preparadas por las dos técnicas de muestreo. Tampoco se ven diferencias en las frecuencias de absorción entre los dos espectros, lo que indica que la alta presión usada para preparar el pelet de KBr no destruye la forma B.

60 Estos datos indican que la forma B de paclitaxel es un hidrato cristalino (pseudopolimorfo) que se deshidrata por encima de una franja de temperaturas de 90°C a 130°C por debajo del punto de fusión aparente de aproximadamente 170°C.

65 Se ha dado cuenta del paclitaxel cristalino en muchos sitios. El documento EP 0 617 018 A1 describe la preparación de paclitaxel. Los productos obtenidos en los ejemplos 6, 7 y 8 se dice que contienen 1,0, 1,3 y 2,55 moles de agua, respectivamente. Journal of Natural Products, vol. 47, n.º. 1, 1984, pág. 136; J. Org. Chem., vol. 46, n.º. 7, 1981, pág. 1473; publicación de PCT WO 92/07842, pág. 19, publicada el 14 de mayo de 1992, y J. Am. Chem. Soc., 1971, 93,

ES 2 181 744 T5

pág. 2325, dan cuenta de paclitaxel cristalino que tiene puntos de fusión en la franja de 205-208°C, 198-203°C, 212-214°C y 213-216°C, respectivamente, lo que apunta a la forma A.

5 En resumen, el paclitaxel existe en al menos dos formas cristalinas estables en condiciones ambiente. La forma A es un anhidrato cristalino (punto de fusión = 214°C según microscopía en platina caliente, $\Delta H_f \approx 41$ J/g) con un diagrama de XRD de polvo y un espectro de IR característicos. La forma B es un hidrato cristalino (deshidratación desde temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, seguida por un punto de fusión aparente $\approx 168^\circ\text{C}$, $\Delta H_f \approx 7$ J/g) con un espectro de XRD de polvo y un espectro de IR característicamente diferentes de los de la forma A.

10 La presente invención proporciona también un procedimiento para producir la forma B de paclitaxel, que comprende añadir una solución orgánica de la forma A a agua y cristalizar la forma B, o poner en contacto la forma A con agua.

Realizaciones específicas

15 Los procedimientos siguientes son dos preparaciones representativas (pero no limitativas) para formar sólidos cristalinos que tienen un contenido de agua próximo al del dihidrato.

Ejemplo 1

20 Se pasan sólidos de paclitaxel (forma A, cristales de formas irregulares) a un vial de vidrio de tipo I y se añade un volumen apropiado de agua Milli-Q para obtener una suspensión de ≈ 20 mg/ml (por ejemplo, 1g/50 ml). Se sonica brevemente para dispersar los sólidos y luego se agita vigorosamente la suspensión a temperatura ambiente ($\approx 23^\circ\text{C}$) durante ≈ 72 horas. Se recogen por filtración en vacío los cristales del tipo de cabellos/aguja finas en un filtro de vidrio sinterizado mediano (10-20 micrómetros) y se lavan varias veces con agua. Se secan luego los cristales a $\approx 25^\circ\text{C}$ usando alto vacío durante ≈ 24 horas. El rendimiento sustancialmente es de 100%.

Ejemplo 2

30 Se pasan sólidos de paclitaxel (forma A, cristales de formas irregulares) a un vial de vidrio de tipo I y se añade un volumen apropiado de alcohol etílico (del 100%) para obtener una solución de ≈ 40 mg/ml de solución (por ejemplo 1g/ml). Se sonica y agita para obtener una solución de color amarillo pajizo. Se añade lentamente gota a gota la solución de paclitaxel a un volumen de 10 veces de agua Milli-Q (por ejemplo, 250 ml) a temperatura ambiente, sometida a una agitación vigorosa, resultando una suspensión blanca de cristales muy finos como cabellos. Se continúa agitando durante ≈ 24 horas a $\approx 23^\circ\text{C}$ la suspensión de cristales en un recipiente cerrado de vidrio. Se filtra la suspensión por vacío con succión usando un filtro de vidrio sinterizado de 10-20 micras y se lava la torta de filtración varias veces con agua. Se secan luego los cristales a alto vacío a $\approx 23^\circ\text{C}$ durante 24 horas. El rendimiento es $> 90\%$.

40 Una vez obtenidos los cristales, es preferible añadirlos como cristales de siembra para intensificar una subsiguiente conversión de la forma A en la forma B y aumentar la velocidad de conversión, ya que, algunas veces, la conversión de la forma A en la forma B puede no tener lugar en ausencia de cristales de siembra.

45 Análogamente a la forma A de paclitaxel, la forma B tiene un efecto inhibitorio significativo sobre la proliferación anormal de células y tiene unas propiedades terapéuticas que posibilitan que se pueda usar para tratar pacientes aquejados de dolencias patológicas asociadas con una proliferación anormal de células, por lo que es útil en medicina humana o veterinaria. Las dolencias patológicas incluyen una proliferación anormal de células malignas o benignas en varios tejidos y/u órganos, entre los que están incluidos, no con carácter limitativo, músculos, hueso, y/o tejidos conjuntivos; piel, cerebro, pulmones y órganos sexuales, sistema linfático y/o renal; hígado, sistema digestivo y páncreas; y tiroides y glándulas adrenales. Estas dolencias patológicas pueden incluir también psoriasis; tumores sólidos; 50 cáncer de ovario, mama, cerebro, próstata, colon, estómago, riñón y/ testículos; sarcoma de Karposi; colangiocarcinoma; coriocarcinoma; neuroblastoma; tumor de Wilms; enfermedad de Hodgkin; melanomas; mielomas múltiples; leucemias linfocíticas crónicas; y linfomas granulocíticos agudos o crónicos. La forma B de acuerdo con la invención es particularmente útil en el tratamiento del cáncer de ovario. Así, otro aspecto de la presente invención concierne a un método para inhibir tumores humanos y/o de otros mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que hospeda un tumor una cantidad antitumoral efectiva de la forma B de paclitaxel.

55 La forma B de paclitaxel de la presente invención puede usarse de manera similar a la de la forma A de paclitaxel; por tanto, un oncólogo experto en la especialidad de tratamiento del cáncer será capaz de determinar sin necesidad de una experimentación un protocolo adecuado de tratamiento para administrar un compuesto de la presente invención. La dosificación, el modo y el programa de administración de los compuestos de la presente invención no son particularmente restringidos y variarán con el compuesto particular utilizado. La forma B de la presente invención puede administrarse por cualquier vía adecuada de administración, preferiblemente parenteralmente como suspensión o en solución; la dosificación puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 mg/m². La dosis real a usar variará de acuerdo con la composición particular formulada, la vía de administración y la localización, el huésped y el tipo de tumor que se está tratando. Al determinar la dosificación, se tendrán en cuenta muchos factores que modifican la acción del fármaco, incluida la edad, el sexo, la dieta y la condición física del paciente.

ES 2 181 744 T5

La presente invención proporciona también composiciones (formulaciones) farmacéuticas que contienen una cantidad antitumoral efectiva de la forma B en combinación con uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Se pueden encontrar ejemplos de cómo formular la forma A en, por ejemplo, las patentes U.S. n^{os}. 4.960.790 y 4.814.470, y se pueden seguir tales ejemplos para formular la forma B de esta invención.

5 Por ejemplo, la forma B de esta invención puede formularse como comprimidos, píldoras, mezclas de polvos, cápsulas, inyectables, soluciones, suspensiones, supositorios, emulsiones, dispersiones, premezclas alimentarias y en otras formas adecuadas. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles, por ejemplo, liofilizadas y, si se desea, combinarlas con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones sólidas pueden reconstituirse con agua estéril, solución salina fisiológica, o una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como propilenglicol, etanol u otros similar, o con cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso para administración parenteral como suspensión (microdispersión) o en solución.

10

Son vehículos típicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, manitol, urea, dextranos, lactosa, almidón de patata o maíz, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etilcelulosa, poli(vinilpirrolidona),

15 carbonato cálcico, oleato de etilo, miristato de isopropilo, benzoato de bencilo, carbonato sódico, gelatina, carbonato potásico, ácido silícico. El preparado farmacéutico puede contener también sustancias coadyuvantes no tóxicas tales como agentes emulsivos, conservantes, humectantes y similares tales como, por ejemplo, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monoestearato de polioxietileno, tripalmitato de glicerilo, sulfosuccinato de disocilsodio, y similares.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Hidrato de paclitaxel que contiene aproximadamente cuatro moléculas de agua.

5

2. Hidrato de paclitaxel que tiene un contenido de agua de aproximadamente 7,3-8,5%.

3. Hidrato de paclitaxel que sustancialmente tiene la misma curva DSC que la establecida en la Figura 7.

10

4. Hidrato de paclitaxel que sustancialmente tiene el mismo difractograma de rayos X que el establecido en la Figura 6 y sustancialmente el mismo espectro de IR, en un triturado en aceite, que el establecido en la Figura 10.

15

5. Hidrato de paclitaxel que sustancialmente tiene el mismo difractograma de rayos X que el establecido en la Figura 6, y sustancialmente el mismo espectro de IR, en un triturado en aceite, que el establecido en la Figura 10 y sustancialmente la misma curva DSC que la establecida en la Figura 7.

20

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antitumoral eficaz de hidrato de paclitaxel que sustancialmente tiene el mismo difractograma de rayos X que el establecido en la Figura 6 y sustancialmente el mismo espectro IR, en un triturado en aceite, que el establecido en la Figura 10, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antitumoral eficaz de hidrato de paclitaxel que sustancialmente tiene el mismo difractograma de rayos X que el establecido en la Figura 6 y sustancialmente el mismo espectro IR, en un triturado en aceite, que el establecido en la Figura 10 y sustancialmente la misma curva de calorimetría diferencial de barrido que la establecida en la Figura 7, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30

8. El uso de un hidrato de paclitaxel según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para preparar una composición farmacéutica para tratar tumores.

35

40

45

50

55

60

65

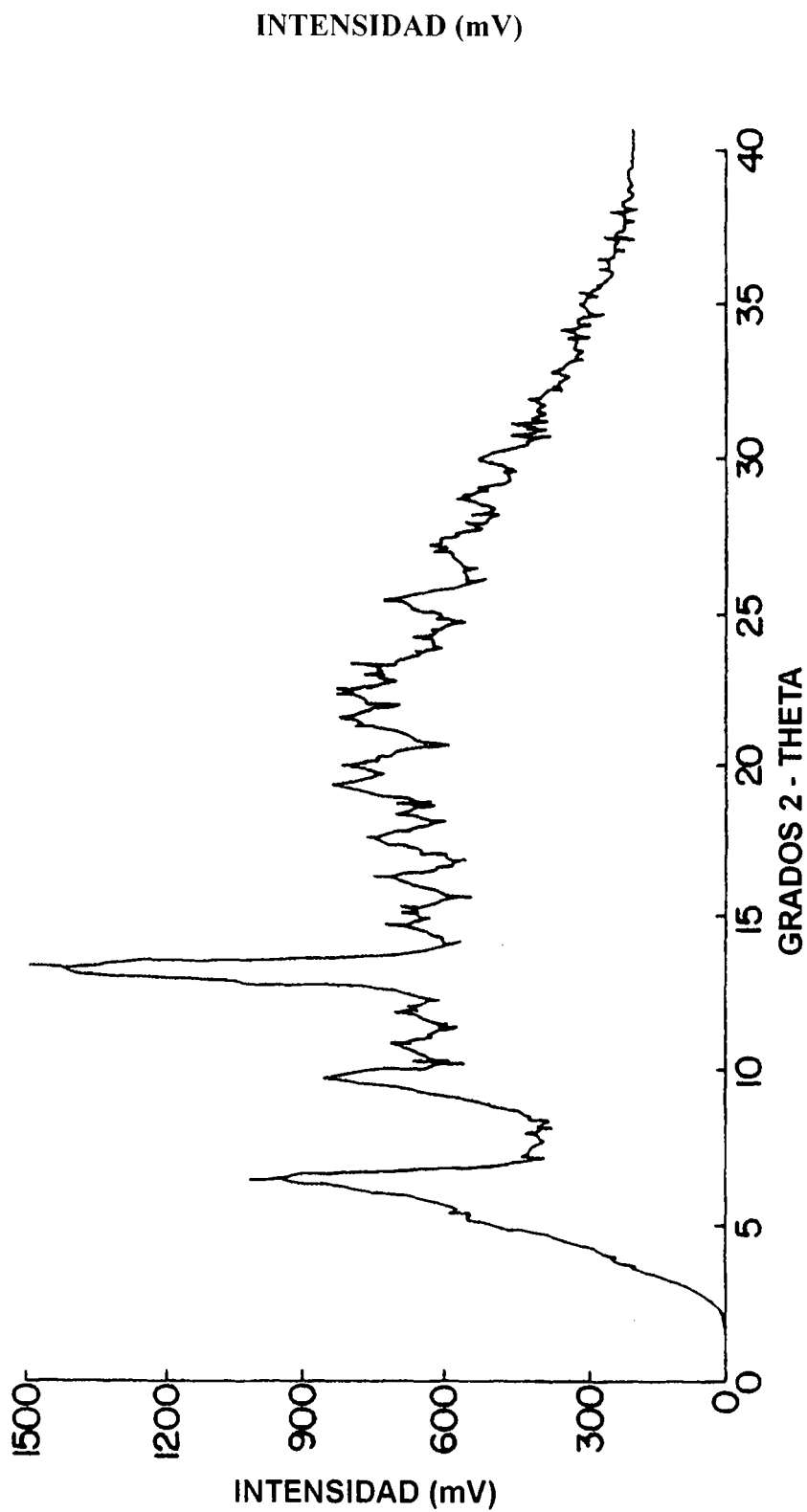


FIG. 1

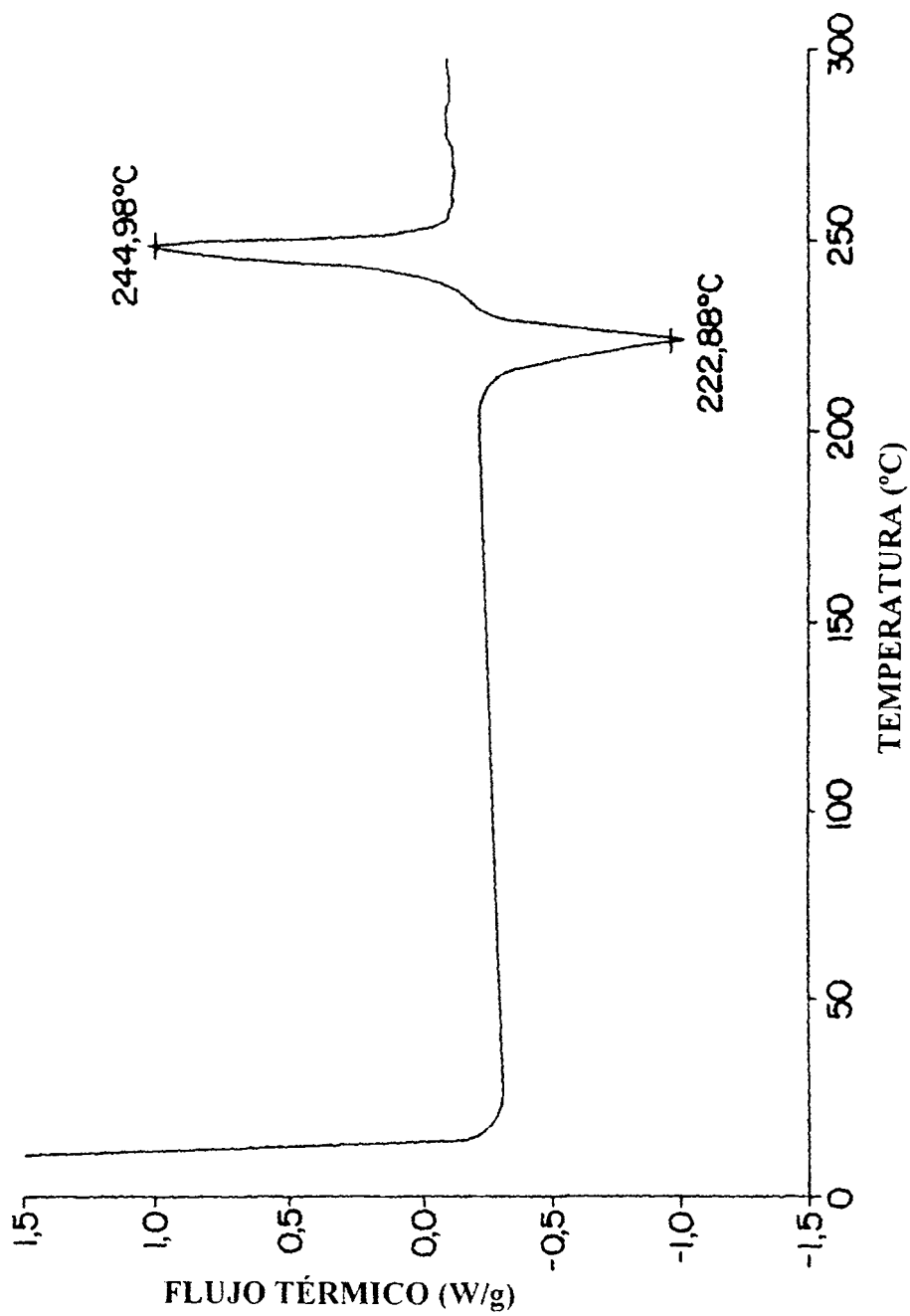


FIG. 2

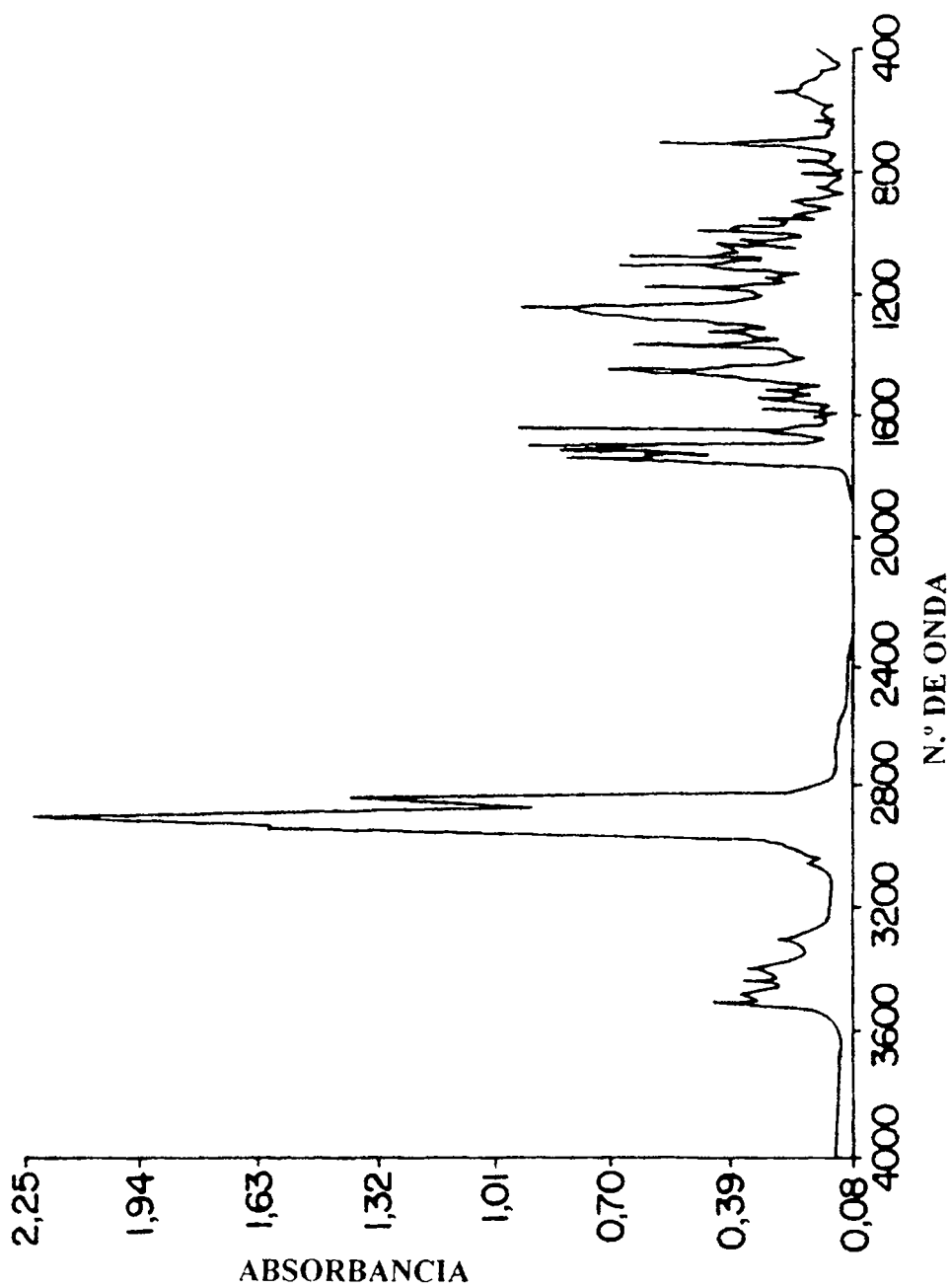


FIG. 3

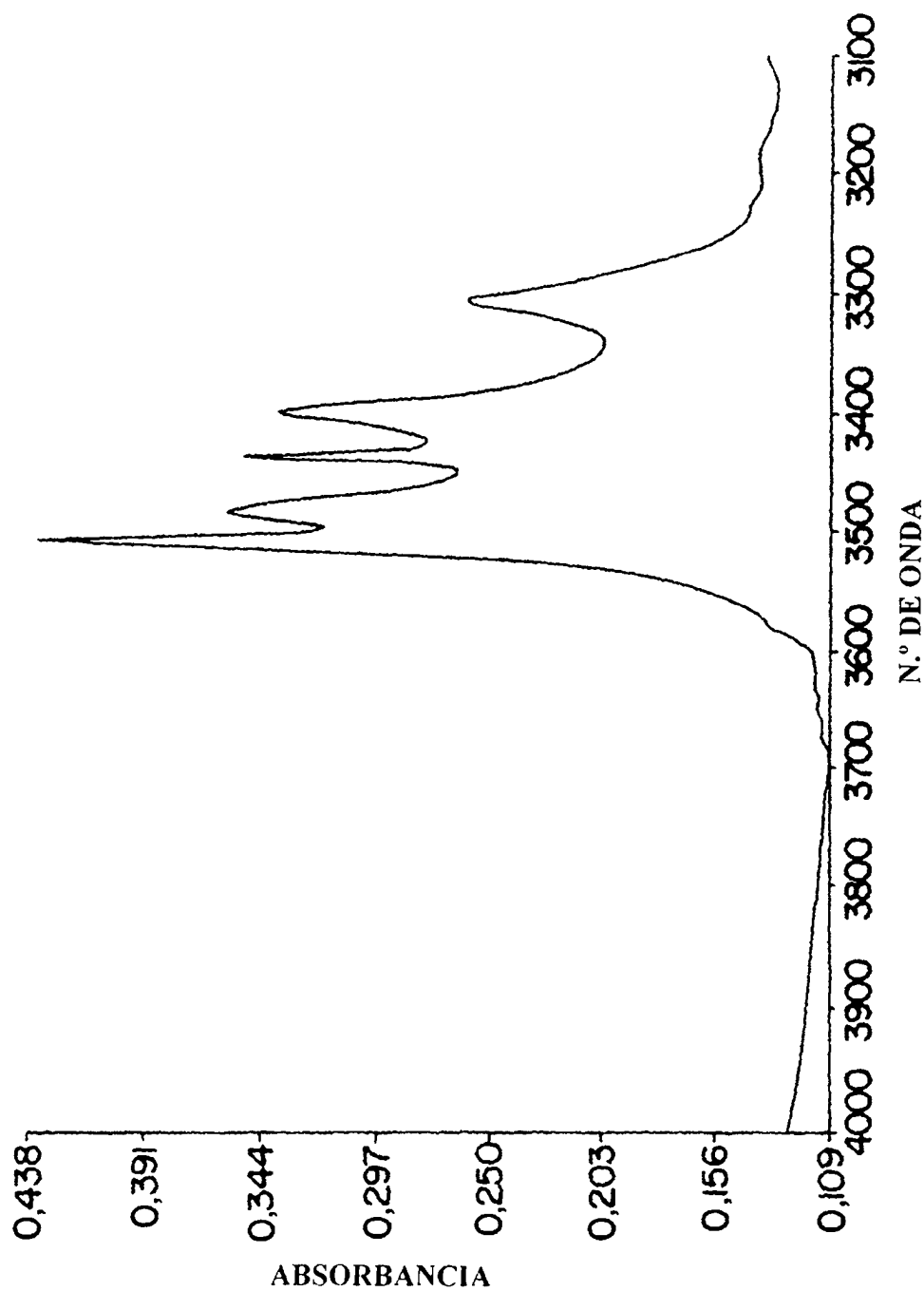


FIG. 4

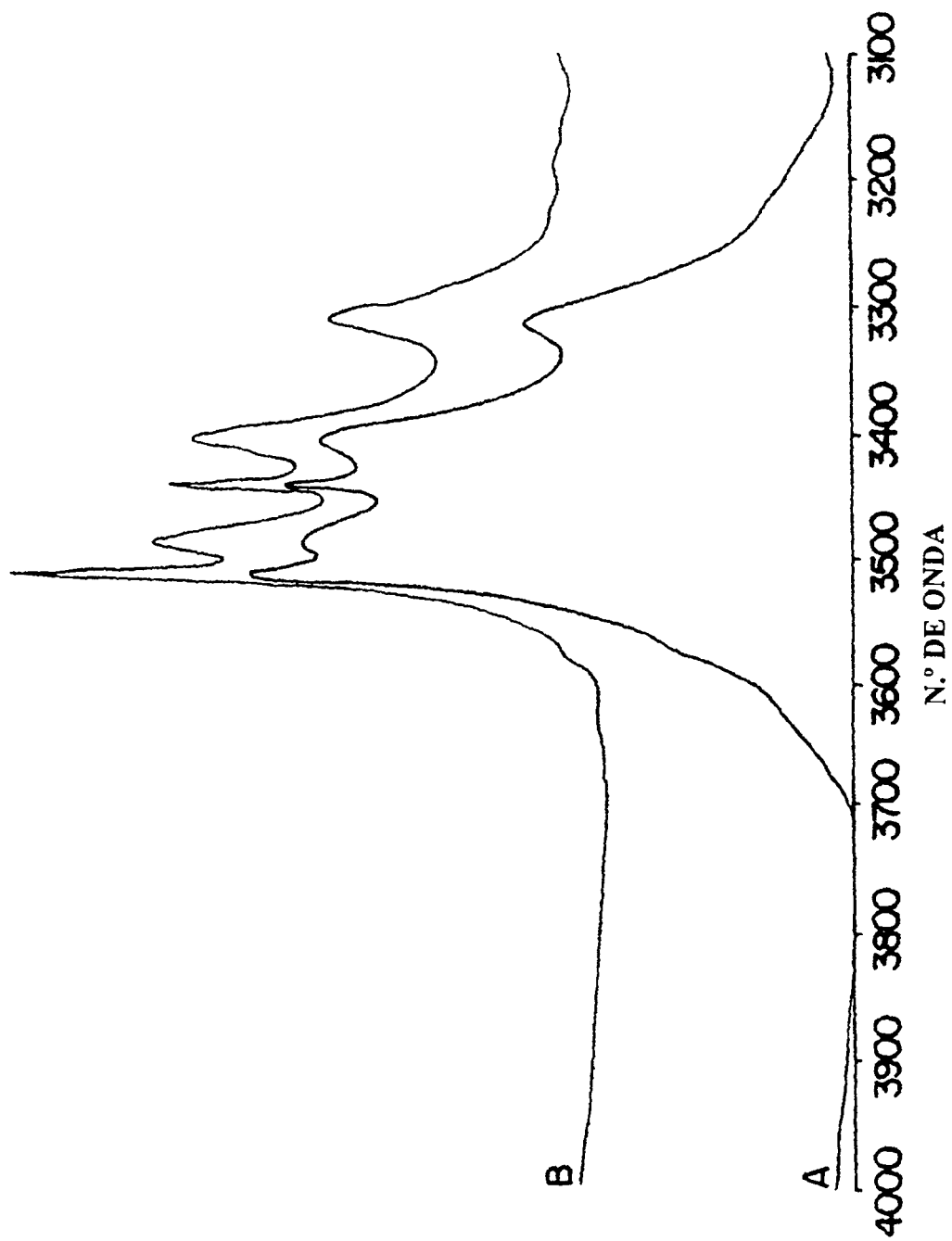


FIG. 5

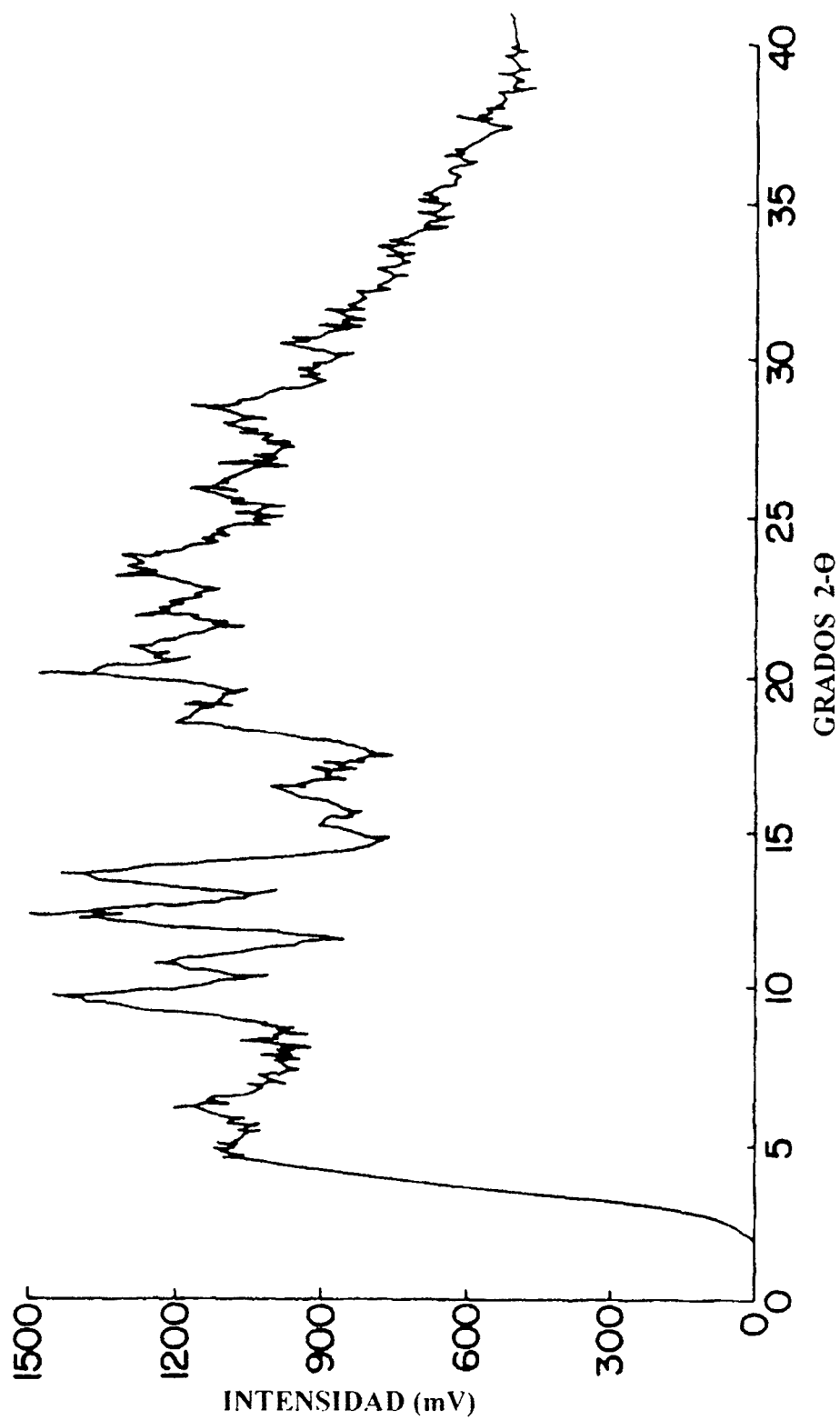


FIG. 6

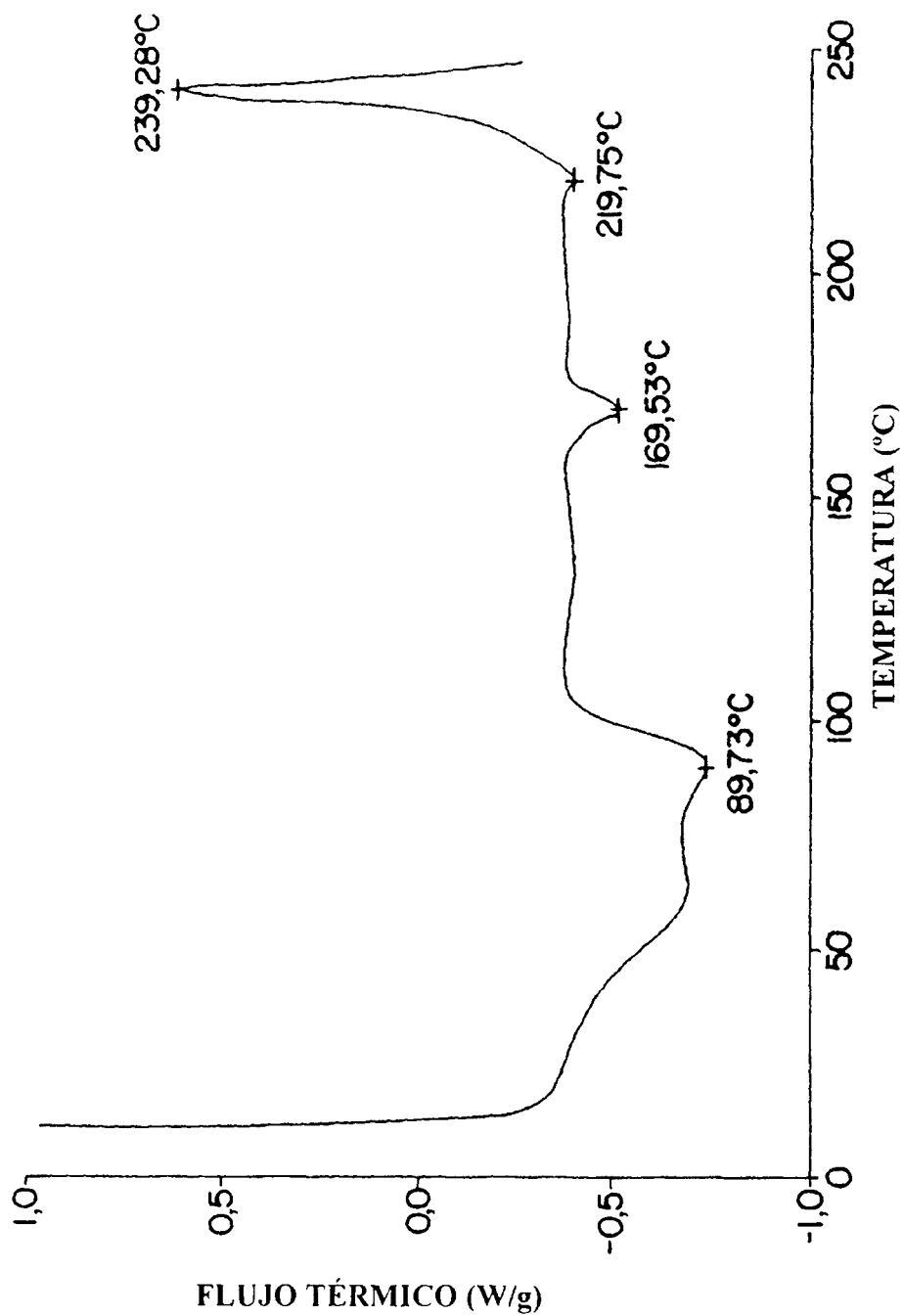


FIG. 7

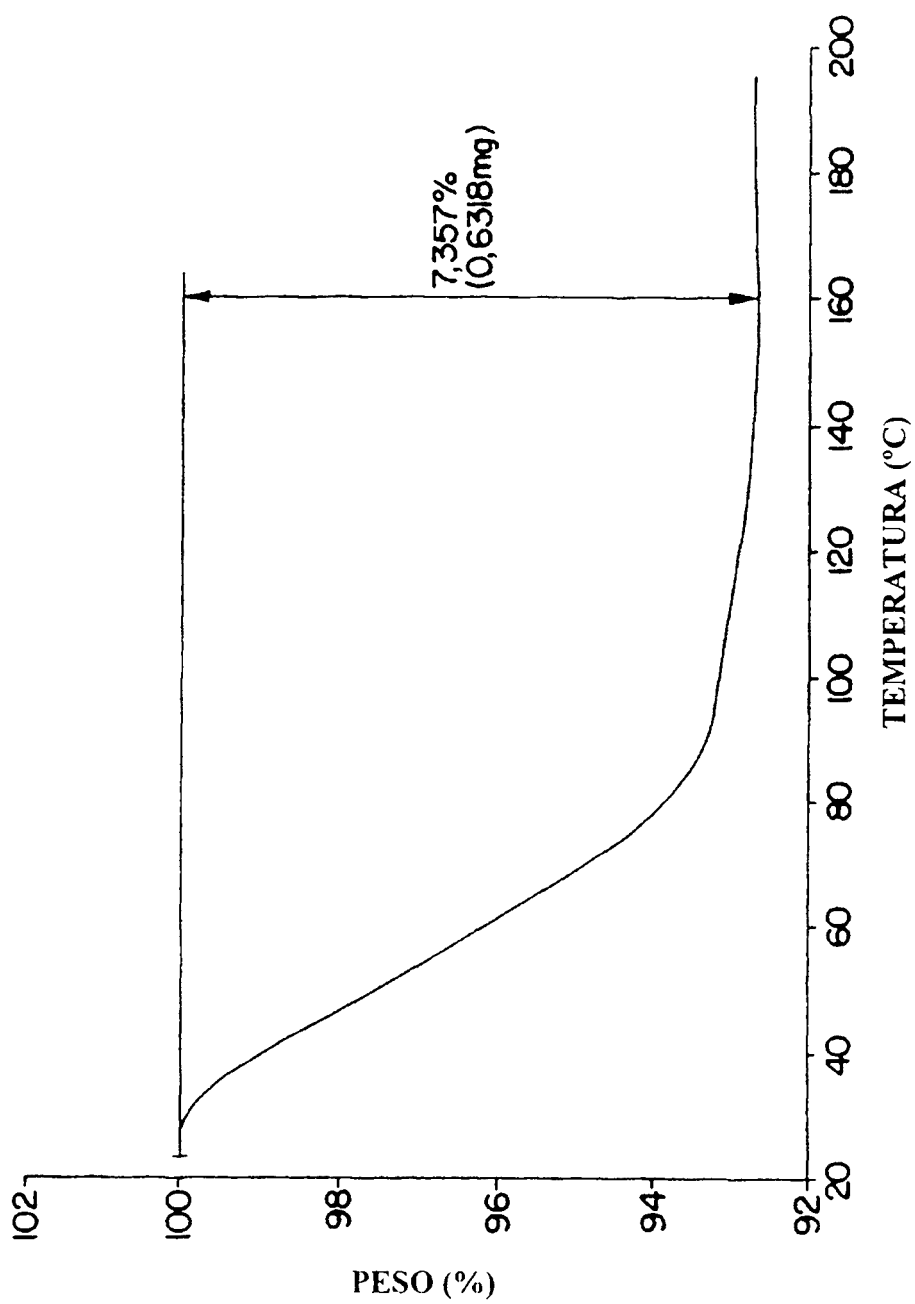


FIG. 8

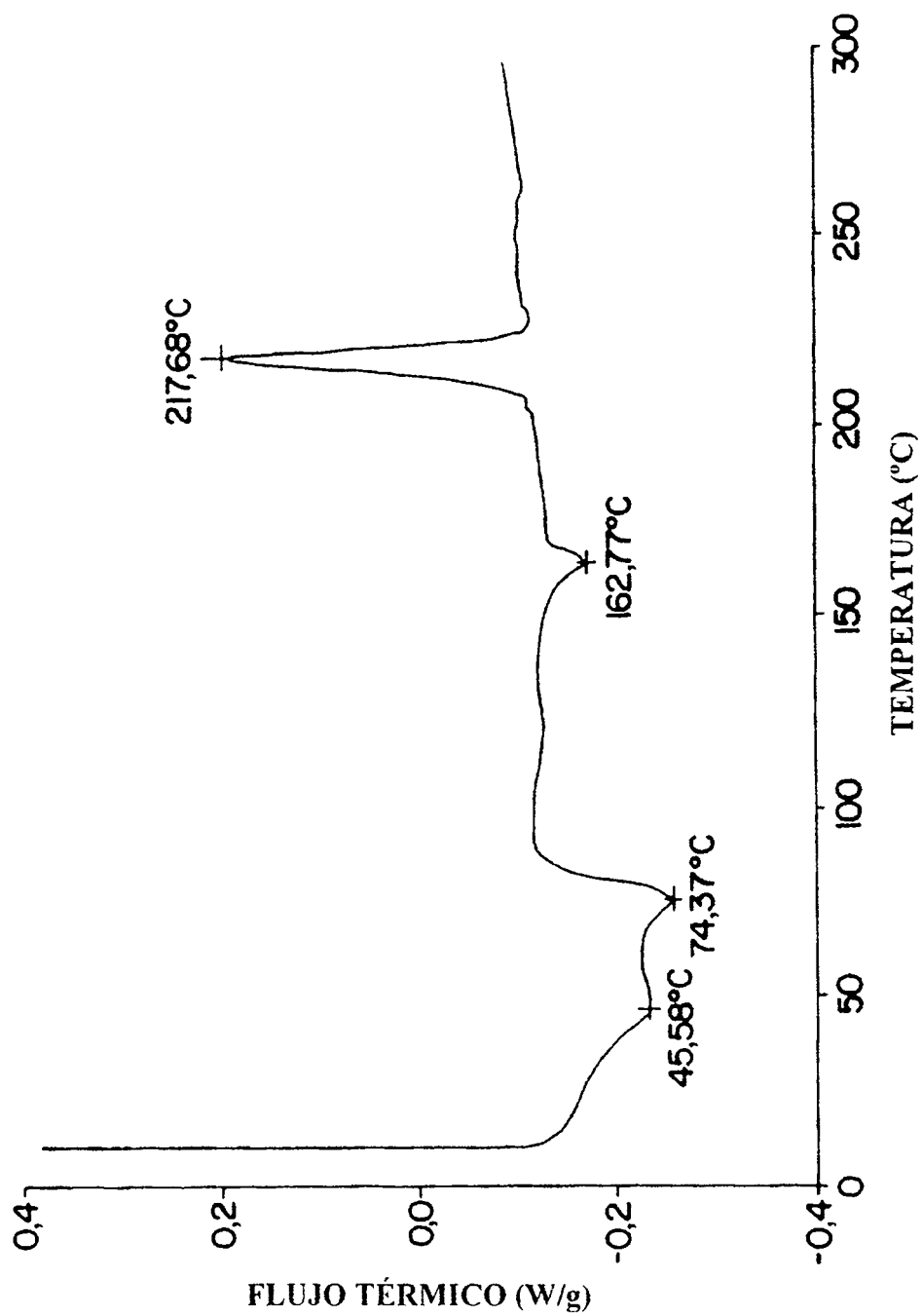


FIG. 9

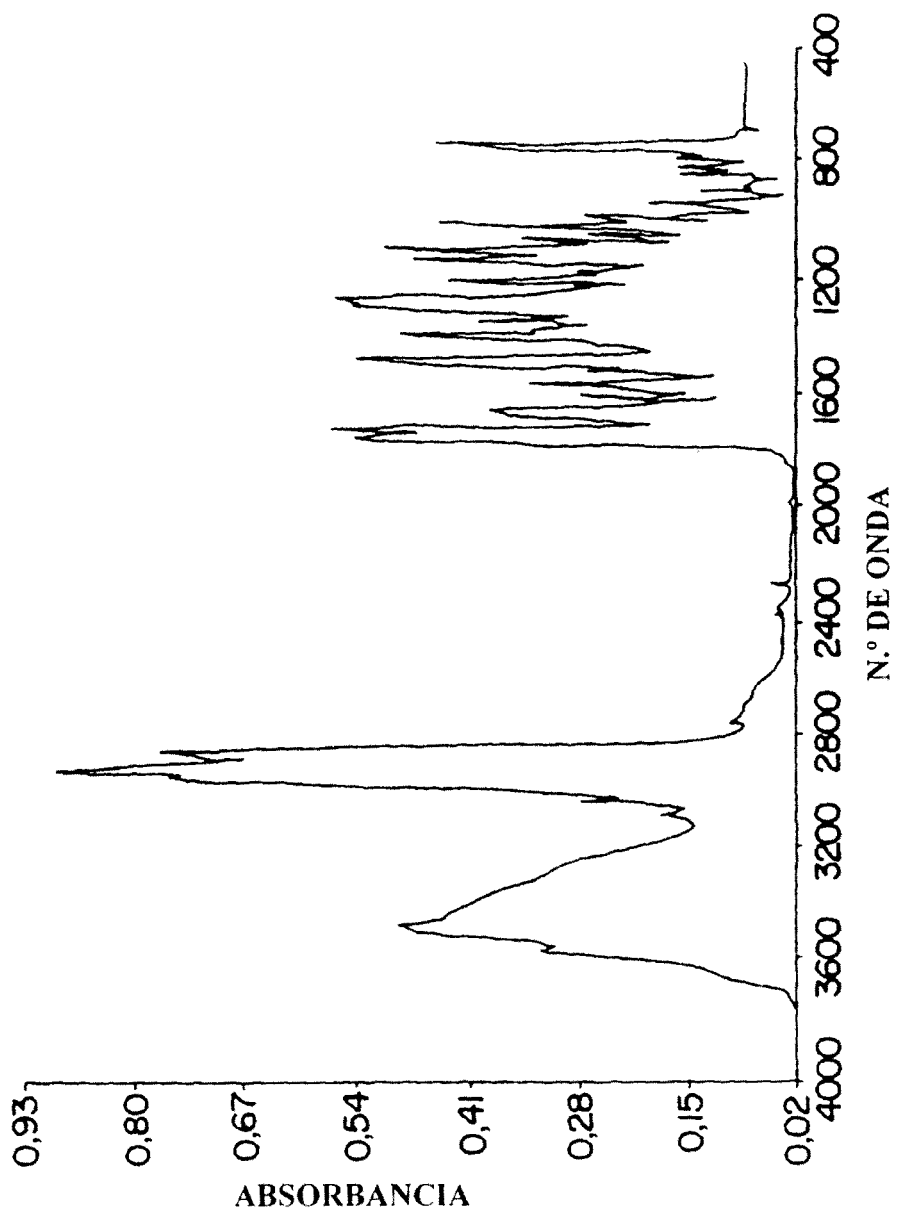


FIG.10

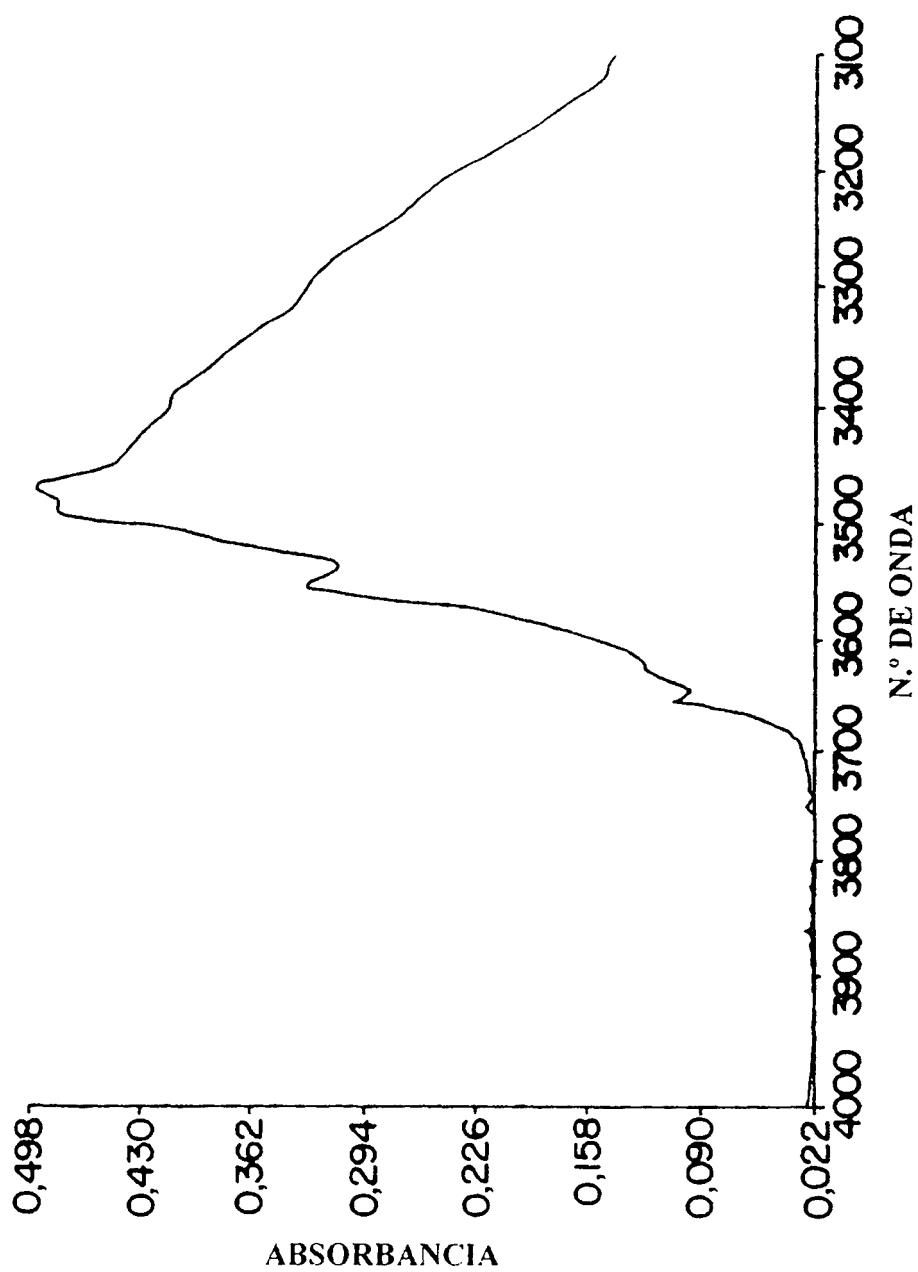


FIG.11

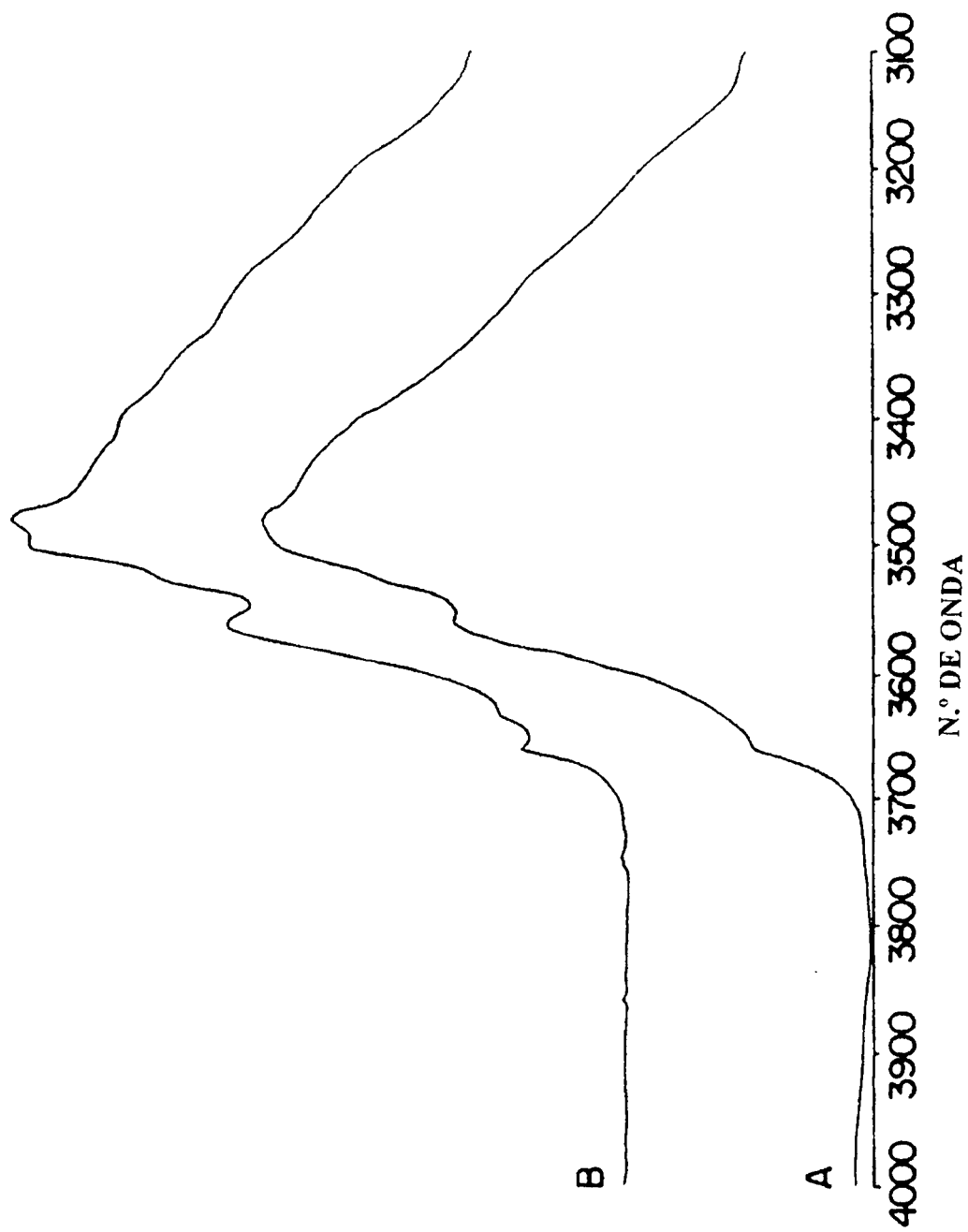


FIG.12