

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 054**

51 Int. Cl.:

A01N 43/02 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013** **PCT/US2013/062669**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014** **WO14055426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013** **E 13843239 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019** **EP 2903435**

54 Título: **Formulaciones de nanodispersión de taxano no acuosas y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

01.10.2012 US 201261708586 P
01.10.2012 US 201261708595 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.12.2019

73 Titular/es:

TEIKOKU PHARMA USA, INC. (100.0%)
1718 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131-1711, US

72 Inventor/es:

NABETA, KIICHIRO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 736 054 T3

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

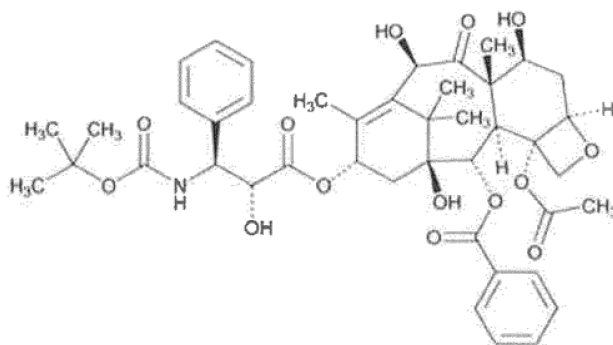
DESCRIPCIÓN

Formulaciones de nanodispersión de taxano no acuosas y métodos de uso de las mismas

5 Introducción

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

Por ejemplo, el docetaxel, es un agente antineoplásico perteneciente a la familia de los taxoides. Este se prepara mediante semisíntesis partiendo de un precursor extraído de la biomasa de aguja renovable de las plantas de tejo. El nombre químico del docetaxel es 4-acetato 2-benzoato de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-terc-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, El docetaxel tiene la siguiente fórmula estructural:



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

La formulación de taxanos en vehículos terapéuticamente útiles, para permitir que los taxanos se administren a animales, se hace difícil debido a la naturaleza de las moléculas de los taxanos, que pueden ser poco solubles tanto en vehículos acuosos como lipídicos. Por ejemplo, el docetaxel es altamente lipófilo y prácticamente insoluble en agua. Esto hace que la formulación de docetaxel en vehículos terapéuticamente útiles sea un desafío. El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un tratamiento del organismo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

Sumario

Se proporcionan formulaciones de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosas y libres de etanol. Las formulaciones de nanodispersión reivindicadas incluyen un docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un componente de ácido orgánico, en donde el componente de ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso. También se proporcionan métodos para el uso de las formulaciones de nanodispersión, así como kits que incluyen las formulaciones de nanodispersión. De manera adicional, en el presente documento se proporciona una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada. También se proporcionan métodos para el uso de las formulaciones de nanodispersión, así como kits que incluyen las formulaciones de nanodispersión.

50 Descripción detallada

Se proporcionan formulaciones de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosas y libres de etanol. Las formulaciones de nanodispersión incluyen docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un componente de ácido orgánico, en donde el componente de ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso

y la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso. También se proporcionan métodos para el uso de las formulaciones de nanodispersión, así como kits que incluyen las formulaciones de nanodispersión. De manera adicional, en el presente documento se proporciona una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada. También se proporcionan métodos para el uso de las formulaciones de nanodispersión, así como kits que incluyen las formulaciones de nanodispersión.

Antes de que la presente invención se describa con más detalle, se debe entender que la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que pueden, por supuesto, variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento solo tiene el fin de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

En los casos en los que se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, a la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, está abarcado dentro de la invención. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos, de manera independiente, en los intervalos más pequeños y también están abarcados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido de manera específica en el intervalo indicado. En los casos en los que el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyen uno cualquiera o ambos de aquellos límites incluidos.

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

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

La referencia de cualquier publicación es para su divulgación antes de la fecha de presentación y no se debe interpretar como una admisión de que la presente invención no tenga derecho a anteponer tal publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes a las fechas de publicación reales, lo que puede necesitar que se confirme de manera independiente.

Como técnica anterior o información de antecedentes, el documento US2011/269829 desvela el docetaxel en una formulación del 0,3-3 % que comprende una mezcla de ácido láctico (=80 mg de ácido láctico y 20 mg de lactato de sodio al 70 %).

Se observa que, tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Además, se observa que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de terminología excluyente, tal como "únicamente", "solo" y similares, en relación con la referencia de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

Cualquier método citado se puede llevar a cabo en el orden de los eventos citados o en cualquier otro orden que sea posible lógicamente.

En las siguientes secciones, las formulaciones de nanodispersión de docetaxel y las soluciones diluidas de docetaxel preparadas a partir de las mismas, así como los métodos que usan las mismas, se describen con mayor detalle, así como los métodos para la preparación de las formulaciones de nanodispersión y las soluciones diluidas, así como los kits que pueden incluir las formulaciones.

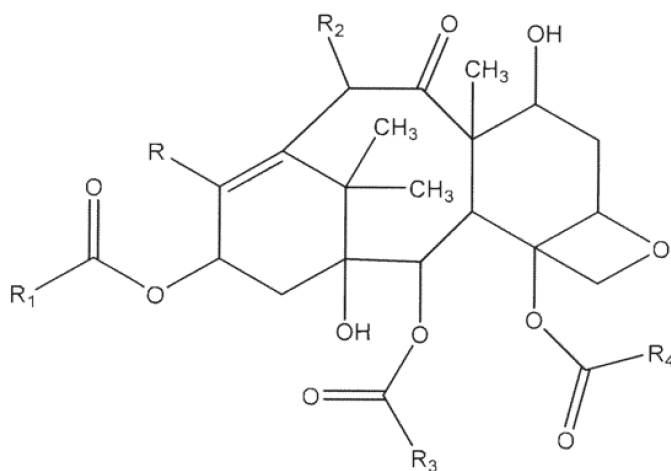
Formulaciones de nanodispersión de taxano

Los aspectos de la invención incluyen formulaciones de nanodispersión de docetaxel. En algunos casos, las formulaciones de nanodispersión son composiciones no acuosas, líquidas y libres de etanol que, tras la combinación con un medio acuoso, producen una solución diluida de docetaxel. Las formulaciones de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosas y libres de etanol de las realizaciones de la invención comprenden un docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un componente de ácido orgánico, en donde el componente de ácido

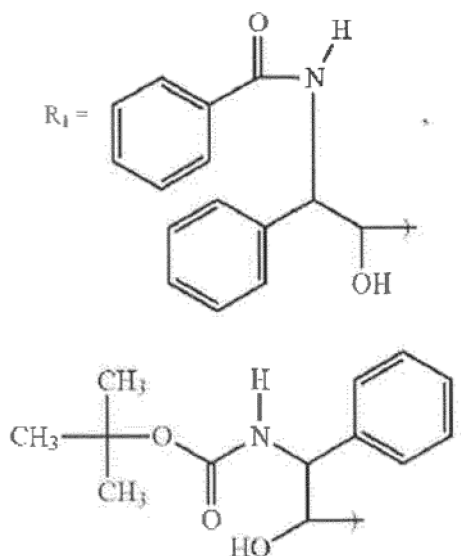
orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso. En determinadas realizaciones, las formulaciones de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosas y libres de etanol de las realizaciones de la invención consisten esencialmente en un docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un componente de ácido orgánico, en donde el componente de ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nanodispersión" se refiere a una solución sustancialmente clara (es decir, transparente) que comprende partículas de tamaño nanométrico. En algunos casos, el tamaño de partícula varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 7 a aproximadamente 30 nm o de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 nm.

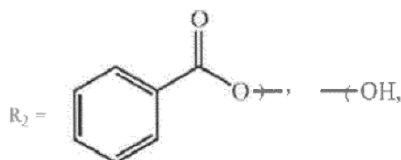
Los taxanos de interés son compuestos de diterpeno. En algunos casos, los taxanos son compuestos descritos mediante la Fórmula:

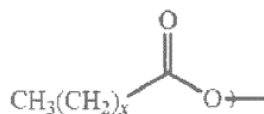


en donde
R es H o CH₃, 1 =



alquilo de 1 a 6 carbonos o fenilo





donde X = 0-6 R₃ = alquilo de 1 a 6 carbonos o fenilo; y R₄ = alquilo de 1 a 6 carbonos o fenilo.

De interés son los taxanos anhidros, así como los hidratos de los mismos, por ejemplo, los mono, di, tri, tetra y penta hidratos, etc. El taxano es docetaxel, incluyendo uno anhidro o un hidrato del mismo, por ejemplo, cualquier docetaxel anhidro, trihidrato de docetaxel, etc., se emplea en las formulaciones. El taxano puede estar presente como una base libre o sal.

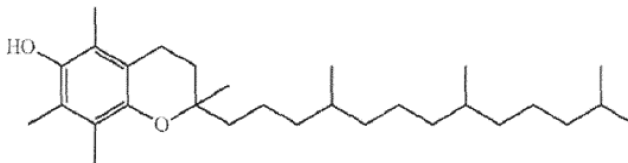
Las formulaciones de nanodispersión de taxano incluyen una cantidad eficaz de un taxano. Por la expresión "cantidad eficaz" se entiende una dosificación suficiente para proporcionar el resultado deseado, por ejemplo, la inhibición de la proliferación celular. La cantidad eficaz de docetaxel puede variar y varía del 0,5 al 5 % en peso e incluyendo del 0,3 al 3 % en peso. En determinadas realizaciones, las formulaciones de nanodispersión incluyen una cantidad eficaz de docetaxel o trihidrato de docetaxel. En determinadas realizaciones, el docetaxel anhidro o trihidrato de docetaxel está presente en la formulación de nanodispersión en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso o del 0,5 a aproximadamente el 3 % en peso, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente 3 % en peso o es de aproximadamente el 2 % en peso. La concentración del taxano en las formulaciones puede variar y es de, en algunas realizaciones, aproximadamente 30 mg/ml o menos, aproximadamente 25 mg/ml o menos, aproximadamente 20 mg/ml o menos, aproximadamente 10 mg/ml o menos, aproximadamente 1 mg/ml o menos o varía de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/ml o de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/ml. En algunas realizaciones, el peso del taxano se basa en el resto activo (por ejemplo, el docetaxel en el trihidrato de docetaxel). En algunas realizaciones, el taxano es docetaxel anhidro o trihidrato de docetaxel.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "no acuoso/a" pretende referirse a formulaciones que tienen un contenido de agua de aproximadamente el 3 % en peso o menos. El contenido de agua puede provenir de uno cualquiera o más de los componentes en la formulación, tales como el componente de ácido orgánico o del agua asociada al trihidrato de docetaxel, cuando se usa. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden menos de aproximadamente el 3 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 2,5 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 2 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 1,5 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 1 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 0,5 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 0,1 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 0,01 % de agua en peso o de aproximadamente el 0,005 % de agua en peso.

También está presente en las formulaciones de nanodispersión un componente de aceite compuesto de uno o más aceites. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se contempla que la inclusión del aceite en la formulación de nanodispersión ayuda a estabilizar la solución diluida. Los aceites de interés son fisiológicamente aceptables e incluyen, pero sin limitación: lípidos simples, lípidos derivados, lípidos complejos que están derivados de aceite y grasa vegetal, aceite y grasa animal o mezclas de los mismos, donde los aceites pueden ser de origen natural o sintéticos.

En determinadas realizaciones, el aceite incluye, pero sin limitación, aceite vegetal, tal como aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de semilla de uva y aceite de eucalipto, ésteres de ácidos grasos de cadena media, ésteres de ácidos grasos de cadena baja, triglicéridos y similares. Los aceites y grasas animales de interés incluyen, pero sin limitación, aceite de hígado de bacalao, aceite de foca, aceite de sardina, ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico. Se puede usar uno o una combinación de más de uno de estos tipos de aceites. Por ejemplo, algunas realizaciones de las formulaciones objeto incluyen aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo o combinaciones de los mismos. Otras realizaciones incluyen aceite de soja, aceite de oliva o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, se emplean grasas y aceites altamente refinados. En algunas realizaciones, el aceite es aceite de soja. En algunas realizaciones, el aceite es un triglicérido de cadena media (es decir, un éster de ácido graso de cadena media). En algunas realizaciones, el aceite no es un triglicérido de cadena media (es decir, un éster de ácido graso de cadena media).

Los aceites que se van a usar en las formulaciones desveladas en el presente documento también pueden incluir tocoferoles. Los tocoferoles son una familia de compuestos naturales y sintéticos, también conocidos por los nombres genéricos tocoles o Vitamina E. El α -tocoferol es la forma más abundante y activa de esta clase de compuestos y tiene la siguiente estructura química:



5

10

20

25

40

55

60

polipropilén glicol, polietilén glicol (tal como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, etc., donde, en determinadas realizaciones, los polietilén glicoles, cuando se emplean, tienen un peso molecular promedio de 1.000 o menos), glicerina, triacetina, isosorbida de dimetilo, glicofurol, carbonato de propileno, acetamida de dimetilo o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso es polietilén glicol. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso es polietilén glicol 400. En algunas realizaciones, el polietilén glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso es polietilén glicol 300.

El disolvente no acuoso puede estar presente en cantidades variables y está presente en una cantidad que varía del 20 al 60 % en peso, tal como de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso, incluyendo cantidades que varían de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 40 % en peso o de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 45 % en peso.

En las presentes formulaciones, la cantidad de tensioactivo no iónico (p/p) debe ser aproximadamente igual a o mayor que la cantidad de disolvente no acuoso (p/p) en la formulación, o mayor de aproximadamente el 95 % de la cantidad de disolvente no acuoso (p/p) o, en otras palabras, la relación en peso del tensioactivo no iónico y el disolvente no acuoso es de 0,95 o más. Tal como se muestra en los Ejemplos, cuando se usa en tales cantidades, se potencia la estabilidad de la formulación.

En las presentes nanodispersiones, la relación de combinación en peso del aceite y el disolvente no acuoso en las formulaciones de nanodispersión puede variar y, en algunos casos, es de 1/100, o 1/50, o 1/40, o 1/30, o 1/20, o 1/10, o 1/7, o 1/5, o 1/3 o 1/1.

La formulación de nanodispersión comprende, además, un componente de ácido orgánico. Un componente de ácido orgánico puede incluir un ácido orgánico y/o un tampón de ácido orgánico (es decir, un ácido orgánico y su base conjugada (o una sal de la misma)). Por lo tanto, en algunos casos, el tampón de ácido orgánico comprende un ácido orgánico y una sal de su base conjugada. Los ácidos orgánicos de interés en los que se puede basar el componente de ácido orgánico incluyen aquellos que son solubles en el disolvente no acuoso (en la cantidad usada). Los ejemplos específicos incluyen ácido láctico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico y ácido acético.

En algunos casos, el componente de ácido orgánico, que contiene menos del 5 % de su base conjugada o una sal de la misma, es un componente de ácido láctico/lactato de sodio, de tal manera que el componente incluye tanto ácido láctico como lactato de sodio. Las sales de lactato distintas de la sal de sodio también se pueden usar y se encuentran dentro del alcance de la divulgación. Como el ácido orgánico puede ser hidróscopico y puede contener una cantidad pequeña o traza de agua, el ácido láctico y/o el lactato de sodio pueden estar disponibles en el mercado o sustancialmente deshidratados antes de su uso. En algunos casos, el componente de ácido láctico/lactato de sodio está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en peso, o del 0,3 a aproximadamente el 2 % en peso, o del 0,3 a aproximadamente el 1,5 % en peso, o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5 % en peso, o de aproximadamente el 0,8 a aproximadamente el 1,2 % en peso, o de aproximadamente el 0,8 a aproximadamente el 1 % en peso o de aproximadamente el 1 % en peso.

En otros casos, el componente de ácido orgánico, por ejemplo, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, no contiene ninguna cantidad significativa de su base conjugada (o sal de la misma). Además, en algunas realizaciones, las formulaciones de nanodispersión desveladas en el presente documento no contienen un tampón o un ácido mineral. En algunas realizaciones, el componente de ácido orgánico es ácido láctico. El ácido láctico puede ser ácido D- o L-láctico o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido orgánico es el ácido cítrico. El ácido cítrico puede estar disponible en el mercado o sustancialmente deshidratado antes de su uso. El ácido cítrico puede ser anhidro. El ácido orgánico está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en peso, o de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1 % en peso, o de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 0,6 % en peso, o de aproximadamente el 0,4 a aproximadamente el 0,5 % en peso, o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1 % en peso, o de aproximadamente el 0,7 a aproximadamente el 1 % en peso o de aproximadamente el 0,8 % en peso.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel, aceite de soja en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso, polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso, polietilén glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso y ácido láctico o tampón de ácido láctico o ácido cítrico en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso, en donde la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso.

En otra realización, la presente divulgación proporciona una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel, un triglicérido de cadena media en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso, polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso, polietilén glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso y ácido láctico o tampón de ácido láctico o ácido cítrico en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso, en donde la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o

mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso.

La formulación de nanodispersión, tal como se ha descrito anteriormente, tiene, típicamente, un pH de menos de aproximadamente 4, o menos de aproximadamente 3,5, o menos de aproximadamente 3,4, o menos de aproximadamente 3,3, o menos de aproximadamente 3,25, o menos de aproximadamente 3,2, o menos de aproximadamente 3,1 o de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,1.

Formulaciones de nanodispersión de docetaxel

Los aspectos de la invención incluyen formulaciones de nanodispersión de docetaxel. En algunos casos, las formulaciones de nanodispersión son composiciones líquidas de docetaxel no acuosas y libres de etanol que, tras la combinación con un medio acuoso, producen una solución diluida de docetaxel. Las formulaciones de nanodispersión líquida no acuosas de las realizaciones de la invención comprenden docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada. En determinadas realizaciones, las formulaciones de nanodispersión líquida no acuosas de las realizaciones de la invención consisten esencialmente en docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nanodispersión" se refiere a una solución sustancialmente clara (es decir, transparente) que comprende partículas de tamaño nanométrico. En algunos casos, el tamaño de partícula varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 7 a aproximadamente 30 nm o de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 nm.

El docetaxel anhidro, así como los hidratos del mismo, por ejemplo, los mono, di, tri, tetra y penta hidratos, etc., se pueden emplear en las formulaciones de nanodispersión de docetaxel. En determinadas realizaciones, el docetaxel es docetaxel anhidro. En otras realizaciones, el docetaxel es trihidrato de docetaxel.

Las formulaciones de nanodispersión incluyen una cantidad eficaz de docetaxel. Por la expresión "cantidad eficaz" se entiende una dosificación suficiente para proporcionar el resultado deseado, por ejemplo, la inhibición de la proliferación celular. La cantidad eficaz de docetaxel puede variar del 0,5 al 5 % en peso (porcentaje en peso), o del 0,5 a aproximadamente el 3 % en peso, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3 % en peso o es de aproximadamente el 2 % en peso. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, el docetaxel anhidro o trihidrato de docetaxel está presente en la formulación de nanodispersión en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso, o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 % en peso, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3 % en peso o es de aproximadamente el 2 % en peso. La concentración del taxano en las formulaciones puede variar y es de, en algunas realizaciones, aproximadamente 30 mg/ml o menos, aproximadamente 25 mg/ml o menos, aproximadamente 20 mg/ml o menos, aproximadamente 10 mg/ml o menos, aproximadamente 1 mg/ml o menos o varía de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/ml o de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/ml. En algunas realizaciones, el peso del taxano se basa en el resto activo (por ejemplo, el docetaxel en el trihidrato de docetaxel). En algunas realizaciones, el taxano es docetaxel anhidro o trihidrato de docetaxel.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "no acuoso/a" pretende referirse a formulaciones que tienen un contenido de agua de aproximadamente el 3 % en peso o menos. El contenido de agua puede provenir de uno cualquiera o más de los componentes en la formulación, tales como el componente de ácido orgánico o del agua asociada al trihidrato de docetaxel, cuando se usa. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden menos de aproximadamente el 3 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 2,5 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 2 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 1,5 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 1 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 0,5 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 0,1 % de agua en peso, o menos de aproximadamente el 0,01 % de agua en peso o de aproximadamente el 0,005 % de agua en peso.

También está presente en las formulaciones de nanodispersión un componente de aceite compuesto de uno o más aceites. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se contempla que la inclusión del aceite en las formulaciones de nanodispersión ayuda a estabilizar la solución diluida. Los aceites de interés son fisiológicamente aceptables e incluyen, pero sin limitación: lípidos simples, lípidos derivados, lípidos complejos que están derivados de aceite y grasa vegetal, aceite y grasa animal y aceite mineral o mezclas de los mismos, donde los aceites pueden ser de origen natural o sintéticos.

En determinadas realizaciones, el aceite incluye, pero sin limitación, aceite vegetal, tal como aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de semilla de uva y aceite de eucalipto, ésteres de ácidos grasos de cadena media, ésteres de ácidos grasos de cadena baja, triglicéridos y similares. Los aceites y grasas animales de interés incluyen, pero sin limitación, aceite de hígado de

5 bacalao, aceite de foca, aceite de sardina, ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico. Se puede usar uno o una combinación de más de uno de estos tipos de aceites. Por ejemplo, algunas realizaciones de las formulaciones objeto incluyen aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo o combinaciones de los mismos. Otras realizaciones incluyen aceite de soja, aceite de oliva o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, se pueden emplear grasas y aceites altamente refinados. En algunas realizaciones, el aceite es aceite de soja.

10 Los aceites que se van a usar en las formulaciones desveladas en el presente documento también pueden incluir ésteres de poliol de ácidos grasos de cadena media. La expresión "ésteres de poliol de ácidos grasos de cadena media" pretende incluir ésteres y ésteres mixtos de glicerol, propilen glicol u otros polioles de cadena abierta, tales como polietilen glicol, reaccionados con ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, donde el ácido tiene una longitud de cadena de entre 6 y 12 átomos de carbono. En algunos casos, los ésteres de poliol de ácidos grasos de cadena media son triglicéridos o diglicéridos de los ácidos grasos C₈-C₁₀, por ejemplo, que pueden estar disponibles en el mercado a partir del fraccionamiento del aceite de coco. Los productos disponibles en el mercado de esta descripción se comercializan con los nombres comerciales "NEOBEE®", "ODO®", "Panacea", "Miglyol®" y "Captex® 300" y tienen una mayoría de triglicérido (caprílico) de ácido graso C₈ y triglicérido (cáprico) de ácido graso C₁₀ con niveles menores de triglicéridos de ácido graso C₆ y C₁₄. En algunas realizaciones, el aceite es NEOBEE®.

20 En determinadas realizaciones, el aceite es aproximadamente el 20 % en peso o menos de la formulación. De acuerdo con la invención, la cantidad de aceite en la formulación de nanodispersión varía del 1 al 20 % en peso o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % en peso. En determinadas realizaciones, el aceite está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso. En otras realizaciones, el aceite está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3 % en peso o aproximadamente el 2 % en peso. En determinadas realizaciones, la cantidad de aceite en la formulación de nanodispersión se calcula basándose en la cantidad de docetaxel en la formulación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cuando la cantidad de aceite excede en gran medida la cantidad de docetaxel (p/p), el tamaño de partícula puede hacerse más grande, lo que, típicamente, da como resultado que la formulación se vuelva turbia. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la cantidad de aceite es menor de aproximadamente tres veces la cantidad de docetaxel (p/p), o igual a o menor de aproximadamente 2,5 veces la cantidad de docetaxel (p/p), o igual a o menor de aproximadamente 2 veces la cantidad de docetaxel (p/p), o igual a o menor de aproximadamente 1,5 veces la cantidad de docetaxel (p/p), o es aproximadamente igual a la cantidad de docetaxel (p/p) o es aproximadamente la mitad de la cantidad de docetaxel (p/p).

35 En las formulaciones de nanodispersión, también está presente un tensioactivo no iónico, que puede incluir uno o más tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos de interés incluyen cualquier tipo de tensioactivo no iónico que se pueda usar en las formulaciones farmacéuticas. Los tensioactivos no iónicos de interés incluyen, pero sin limitación, copolímero de polioxialquilen y ésteres de ácido graso de sorbitán. En algunas realizaciones, el éster de ácido graso de sorbitán es un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán (por ejemplo, triestearato de polioxietilen sorbitán (Tween® 65); trioleato de polioxietilen sorbitán (Tween® 85); monoestearato de polietilen glicol 400; polisorbato 60 (Tween® 60); monoestearato de polioxietileno (Myrj® 49); polisorbato 80 (Tween® 80); polisorbato 40 (Tween® 40); y polisorbato 20 (Tween 20)) o un éster de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, trioleato de sorbitán (Span® 85); triestearato de sorbitán (Span® 65); sesquioleato de sorbitán (Arlacel® 83); monoestearato de glicerilo; monooleato de sorbitán (Span® 80); monoestearato de sorbitán (Span® 60); monopalmítico de sorbitán (Span® 40); y monolaurato de sorbitán (Span® 20)). En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80. En algunas realizaciones, el polisorbato 80 es de calidad refinada.

45 La cantidad de tensioactivo no iónico en la formulación de nanodispersión puede variar. De acuerdo con la invención, la cantidad de tensioactivo no iónico en la formulación de nanodispersión es del 40 % en peso o más. En algunos casos, el tensioactivo no iónico está presente en una cantidad que varía del 40 al 75 % en peso, o de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 65 % en peso, o de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso, o de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 57 % en peso o de aproximadamente el 57 a aproximadamente el 65 % en peso. La relación de combinación en peso del aceite y el tensioactivo en las formulaciones de nanodispersión objeto puede variar y, en algunos casos, es de aproximadamente 1/100, o aproximadamente 1/50, o aproximadamente 1/40, o aproximadamente 1/30, o aproximadamente 1/20, o aproximadamente 1/10, o aproximadamente 1/8, o aproximadamente 1/6, o aproximadamente 1/4, o aproximadamente 1/2 o aproximadamente 1/1.

55 En algunos casos, las formulaciones de nanodispersión de la invención incluyen, además, un disolvente no acuoso, que puede incluir uno o más disolventes no acuosos. Los disolventes no acuosos de interés incluyen, pero sin limitación, propilen glicol, polipropilen glicol, polietilen glicol (tal como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, etc., donde, en determinadas realizaciones, los polietilen glicoles, cuando se emplean, tienen un peso molecular promedio de 1.000 o menos), glicerina, triacetina, isosorbida de dimetilo, glicofuro, carbonato de propileno, acetamida de dimetilo o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso es polietilen glicol. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso es polietilen glicol 400. En algunas realizaciones, el polietilen glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso es polietilen glicol 300.

65 El disolvente no acuoso puede estar presente en cantidades variables, de acuerdo con la invención está presente en una cantidad que varía del 20 al 60 % en peso o de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso,

incluyendo cantidades que varían de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 40 % en peso o de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 45 % en peso. La relación de combinación en peso del aceite y el disolvente no acuoso en las formulaciones de nanodispersión puede variar y, en algunos casos, es de aproximadamente 1/100, o aproximadamente 1/50, o aproximadamente 1/40, o aproximadamente 1/30, o aproximadamente 1/20, o aproximadamente 1/10, o aproximadamente 1/7, o aproximadamente 1/5, o aproximadamente 1/3 o aproximadamente 1/1.

En algunos casos, la cantidad de disolvente no acuoso se determina basándose en la cantidad de tensioactivo no iónico en la formulación. En tales casos, la cantidad de tensioactivo no iónico (p/p) debe ser aproximadamente igual a o mayor que la cantidad de disolvente no acuoso (p/p) en la formulación, o mayor de aproximadamente el 95 % de la cantidad de disolvente no acuoso (p/p) o, en otras palabras, la relación en peso del tensioactivo no iónico y el disolvente no acuoso es de aproximadamente 0,95 o más. Tal como se muestra en los Ejemplos, cuando se usa en tales cantidades, se potencia la estabilidad de la formulación.

Las formulaciones de nanodispersión desveladas en el presente documento comprenden, además, un componente de ácido orgánico. El ácido orgánico, tal como se usa en el presente documento, es soluble en la formulación no acuosa y libre de etanol (en la cantidad usada) y no contiene ninguna cantidad significativa de (es decir, está sustancialmente libre de) su basa conjugada (o una sal de la misma). El ácido orgánico contiene menos del 5 % de su base conjugada (o sal de la misma), o menos de aproximadamente el 4 %, o menos de aproximadamente el 3 %, o menos de aproximadamente el 2 %, o menos de aproximadamente el 1 %, o menos de aproximadamente el 0,5 %, o menos de aproximadamente el 0,1 %, o menos de aproximadamente el 0,05 % o menos de aproximadamente el 0,01 %. Los ácidos orgánicos de interés en los que se puede basar el componente de ácido orgánico incluyen ácido láctico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico y ácido acético. En algunas realizaciones, las formulaciones de nanodispersión desveladas en el presente documento no contienen un tampón o un ácido mineral. En algunas realizaciones, el componente de ácido orgánico es ácido láctico. El ácido láctico puede ser ácido D- o L-láctico o una mezcla de los mismos. En otras realizaciones, el componente de ácido orgánico es ácido cítrico. El ácido cítrico puede ser ácido cítrico anhidro.

El ácido orgánico puede estar presente en cantidades variables y, de acuerdo con la invención, está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en peso, o del 0,3 a aproximadamente el 1 % en peso, o de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 0,6 % en peso, o de aproximadamente el 0,4 a aproximadamente el 0,5 % en peso, o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1 % en peso, o de aproximadamente el 0,7 a aproximadamente el 1 % en peso o de aproximadamente el 0,8 % en peso.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel, aceite de soja en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso, polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso, polietilén glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso y ácido cítrico o ácido láctico en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1 % en p/p y en donde dicho ácido cítrico está sustancialmente libre de citrato o dicho ácido láctico está sustancialmente libre de lactato.

En otra realización, la presente divulgación proporciona una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel, un triglicérido de cadena media en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso, polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso, polietilén glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso y ácido cítrico o ácido láctico en una cantidad que varía del 0,3 a aproximadamente el 1 % en p/p y en donde dicho ácido cítrico está sustancialmente libre de citrato o dicho ácido láctico está sustancialmente libre de lactato.

La formulación de nanodispersión, típicamente, tiene un pH de menos de aproximadamente 3,5, o menos de aproximadamente 3,4, o menos de aproximadamente 3,3, o menos de aproximadamente 3,25, o menos de aproximadamente 3,2, o menos de aproximadamente 3,1 o de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,1.

Métodos de preparación de formulaciones de nanodispersión de taxano

Las formulaciones de nanodispersión se pueden preparar de acuerdo con cualquier protocolo conveniente. Como tales, los componentes de la nanodispersión deseada se pueden combinar en condiciones suficientes para producir la nanodispersión deseada. Por consiguiente, una cantidad de taxano, aceite, tensioactivo no iónico, disolvente no acuoso y componente de ácido orgánico, en donde el componente de ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso, se puede combinar en condiciones suficientes para producir una nanodispersión. Los componentes se pueden combinar en cualquier orden conveniente. Los componentes se pueden combinar a cualquier temperatura conveniente, por ejemplo, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, tales como temperaturas que varían de 30 a 95 °C, o de 50 a 60 °C o de 70 a 80 °C. Algunos de los componentes se pueden combinar entre sí y, después, se pueden combinar en conjunto o todos los componentes se pueden combinar sustancialmente al mismo tiempo. Por

ejemplo, uno cualquiera del docetaxel; aceite; tensioactivo no iónico; disolvente no acuoso; y ácido orgánico se puede combinar primero con parte o todo de uno de los otros cuatro componentes, seguido de otro de los componentes que se combina con parte o todo de uno de los otros cuatro componentes, etc., seguido del mezclado de los dos o las combinaciones para proporcionar la composición final. Como alternativa, todos los componentes se pueden añadir sustancialmente al mismo tiempo. En algunas realizaciones, el docetaxel se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el aceite se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el ácido orgánico se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. Por ejemplo, el ácido orgánico se puede disolver en el disolvente no acuoso antes de mezclarse con los otros componentes. La combinación puede incluir diversas maneras de agitación o mezclado, por ejemplo, remoción, sonicación, etc., con el fin de producir la nanodispersión. Dependiendo del método de preparación particular, un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, etc. puede o no emplearse durante la preparación de las composiciones de nanodispersión.

En una realización, se prepara una nanodispersión sin un disolvente acuoso. En estas realizaciones, las cantidades deseadas de los componentes de la nanodispersión, por ejemplo, taxano, aceite, tensioactivo no iónico, disolvente no acuoso y componente de ácido orgánico, se combinan. La combinación puede incluir diversas maneras de agitación, por ejemplo, remoción, sonicación, etc., con el fin de producir la nanodispersión. En los casos en los que se desee, se puede emplear calor para facilitar el mezclado, aunque, en algunas realizaciones, la combinación se realiza a temperatura ambiente. En determinadas realizaciones, la nanodispersión es clara. Por el término "claro/a" se entiende que la nanodispersión es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido.

En algunos casos, el protocolo de preparación de nanodispersión incluye el uso de un disolvente acuoso, por ejemplo, agua pura. En estos casos, se prepara una formulación acuosa que incluye docetaxel, aceite, tensioactivo no iónico, disolvente no acuoso, componente de ácido orgánico y disolvente acuoso, por ejemplo, agua, etc. En determinadas realizaciones, la composición de formulación acuosa es clara. Por el término "claro/a" se entiende que la nanodispersión es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido. Como tal, la preparación inicial no es turbia. En algunos casos, el tamaño de partícula de la composición inicial varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 70 nm, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nm, e incluyendo de aproximadamente 7 a aproximadamente 30 nm, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 nm. En determinadas realizaciones, de interés son las composiciones iniciales que son claras (por ejemplo, tal como se han descrito anteriormente) y tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 70 nm o menos, tal como de aproximadamente 50 nm o menos, incluyendo de aproximadamente 30 nm o menos, incluyendo de aproximadamente 25 nm o menos, de aproximadamente 20 nm o menos y de aproximadamente 15 nm o menos. En estas realizaciones, como etapa final, el agua se puede retirar de la composición para producir una nanodispersión final no acuosa. La retirada de agua se puede lograr usando cualquier protocolo conveniente, por ejemplo, a través de una combinación de modulación de presión y/o de temperatura, tal como calentamiento.

Los métodos de preparación se pueden llevar a cabo a determinada temperatura, tal como temperaturas que varían de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 95 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C. Se proporcionan ejemplos específicos en la sección Experimental, a continuación.

En algunas realizaciones, el método para la fabricación de la formulación de nanodispersión de taxano libre de etanol, tal como se desvela en el presente documento, no comprende la adición de agua y/o etanol, seguido de la retirada de los mismos. Por consiguiente, puesto que la formulación de nanodispersión de docetaxel no acuosa y libre de etanol no se ha puesto en contacto con agua o etanol durante el proceso de formulación, esta está sustancialmente libre de agua (es decir, menos de aproximadamente el 3 %) y libre de etanol. En algunas realizaciones, la formulación está esencialmente libre de agua (es decir, menos de aproximadamente el 1 %). Además, en determinadas realizaciones, las formulaciones no tienen ninguna cantidad detectable de etanol. Esto da como resultado una formulación que es estable y puede ser adecuada para sujetos que tienen una reacción adversa al etanol. En algunas realizaciones, las formulaciones no contienen carbono activado.

En los casos en los que se desee, se puede cargar una cantidad de la nanodispersión en un recipiente de dosificación individual, por ejemplo, un vial, que contiene la nanodispersión y la mantiene estéril durante el transporte, el almacenamiento y la manipulación. Antes o durante la fase de carga, se puede hacer pasar la nanodispersión a través de un filtro de esterilización submicrométrico (por ejemplo, un filtro hidrófilo de 0,2 µm) que tiene un tamaño de poro suficientemente pequeño como para retirar cualquier bacteria o virus. Los filtros de esterilización de interés incluyen, pero sin limitación, filtros hidrófilos. En algunas realizaciones, el filtro podría ser un filtro de membrana de CA (acetato de celulosa), un filtro de membrana de PTFE (politetrafluoroetileno), un filtro de membrana de PVDF (fluoruro de polivinilideno o difluoruro de polivinilideno) o un filtro de membrana de PES (poliétersulfona).

Tal como se usa en el presente documento, el término "vial" se refiere a cualquier recipiente que se usa para contener la formulación de nanodispersión. Muchos viales farmacéuticos están fabricados con vidrio claro, lo que permite varias ventajas, incluyendo la inspección visual del fármaco encerrado (para garantizar que todavía se mantenga en una forma limpia, sin caramelizar, sin colapsar, cuando esté listo para su uso) y del propio recipiente (para garantizar que no tenga una grieta fina en una de las paredes, lo que podría poner en peligro o destruir la esterilidad del fármaco encerrado). Se conocen diversos tipos de viales farmacéuticos. Los viales de cámara única se pueden sellar con tapones de caucho o de plástico que permitirán que una aguja hipodérmica se empuje a través del sello de caucho. Los ejemplos incluyen cualquier vidrio hidrolíticamente estable, tal como un vial de vidrio de borosilicato tipo I o de sosa-cal-sílice tipo II, que tenga un tapón adecuado (por ejemplo, recubrimiento de teflón). Como alternativa, se puede fabricar un vial de cámara única con un material frágil y fácilmente rompible, dentro de una bolsa sellada que puede contener una solución acuosa (tal como una solución salina fisiológica o de dextrosa, en una bolsa de infusión intravenosa); si este tipo de vial se rompe, este liberará su contenido en la bolsa todavía sellada, para el mezclado. En otras realizaciones más, se pueden emplear viales de dos cámaras o estructuras análogas, por ejemplo, tal como se describen en la publicación de solicitud estadounidense publicada n.º 2003/0099674 y la patente estadounidense n.º 4.781.354. Se pueden hallar otros métodos para la preparación de las formulaciones de taxano que se desvelan en el presente documento en la publicación de solicitud estadounidense publicada n.º 2011/0269829.

En los casos en los que se desee, la formulación de nanodispersión se puede almacenar durante un período de tiempo antes de la combinación con el medio acuoso. Este tiempo de almacenamiento de la nanodispersión puede variar, donde los tiempos de almacenamiento pueden ser de 1 año o más, tales como de 2 años o más, incluyendo de 3 años o más. Aunque las condiciones de almacenamiento pueden variar, en determinados casos, las condiciones de almacenamiento están caracterizadas por una temperatura que varía de aproximadamente 5 a 60 °C, por ejemplo, 5 °C, tal como de aproximadamente 8 a 40 °C, por ejemplo, aproximadamente 25 °C. La actividad del agente activo de taxano se conserva sustancialmente durante el período de almacenamiento, de tal manera que las formulaciones de nanodispersión son estables en el almacenamiento. Como tal, la actividad del agente activo de docetaxel en la solución de infusión después del almacenamiento es sustancialmente la misma que en la nanodispersión antes de secarse, donde la magnitud de cualquier diferencia en la actividad entre la nanodispersión y la solución diluida puede ser de aproximadamente el 15 % o menos, tal como de aproximadamente el 10 % o menos, incluyendo aproximadamente el 5 % o menos, por ejemplo, tal como se puede medir mediante HPLC.

Tal como se muestra en los Ejemplos, la formulación de nanodispersión de acuerdo con la presente divulgación es estable durante al menos 6 meses (véanse Ejemplos 3 y 6) a 40 °C. La estabilidad de las presentes formulaciones de nanodispersión se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mediante la medición de la tasa de recuperación del pico de docetaxel mediante HPLC. En algunas realizaciones, la formulación de nanodispersión presenta una tasa de recuperación de docetaxel de más de aproximadamente el 95 % después de 6 meses a aproximadamente 40 °C, o de aproximadamente el 96 % o más, o más de aproximadamente el 97 % o más, o más de aproximadamente el 98 % o más o de aproximadamente el 99 % o más. La tasa de recuperación se calcula basándose en la cantidad medida de docetaxel en la formulación, que no es necesariamente la cantidad de docetaxel añadida a la formulación (eliminando de este modo cualquier error potencial de una impureza en el docetaxel).

Métodos de preparación de formulaciones de nanodispersión de docetaxel

Las formulaciones de nanodispersión se pueden preparar de acuerdo con cualquier protocolo conveniente. Como tales, los componentes de la nanodispersión deseada se pueden combinar en condiciones suficientes para producir la nanodispersión deseada. Por consiguiente, una cantidad de docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada, se puede combinar en condiciones suficientes para producir una nanodispersión. Los componentes se pueden combinar en cualquier orden conveniente. Los componentes se pueden combinar a cualquier temperatura conveniente, por ejemplo, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, tales como temperaturas que varían de aproximadamente 30 a aproximadamente 95 °C, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 °C. Algunos de los componentes se pueden combinar entre sí y, después, se pueden combinar en conjunto o todos los componentes se pueden combinar sustancialmente al mismo tiempo. Por ejemplo, uno cualquiera del docetaxel; aceite; tensioactivo no iónico; disolvente no acuoso; y ácido orgánico se puede combinar primero con parte o todo de uno de los otros cuatro componentes, seguido de otro de los componentes que se combina con parte o todo de uno de los otros cuatro componentes, etc., seguido del mezclado de los dos o las combinaciones para proporcionar la composición final. Como alternativa, todos los componentes se pueden añadir sustancialmente al mismo tiempo. En algunas realizaciones, el docetaxel se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el aceite se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. En algunas realizaciones, el ácido orgánico se añade a parte o todo de los otros cuatro componentes, seguido de la adición de las combinaciones para proporcionar la composición final. La combinación puede incluir diversas maneras de agitación o mezclado, por ejemplo, remoción,

sonicación, etc., con el fin de producir la nanodispersión deseada.

Tal como se ha indicado anteriormente, se prepara una nanodispersión inicial que incluye docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada. En determinadas realizaciones, la nanodispersión inicial es clara. Por el término "claro/a" se entiende que la nanodispersión es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido. Como tal, la preparación inicial no es turbia. A continuación, se proporcionan detalles adicionales con respecto a las nanodispersiones que se pueden preparar a partir de los precursores de la composición inicial de docetaxel.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para la fabricación de la formulación de nanodispersión de docetaxel no acuosa y libre de etanol, tal como se reivindica, comprendiendo el método combinar docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico; y esterilizar el producto de los mismos para proporcionar la formulación de nanodispersión de docetaxel no acuosa y libre de etanol.

Los métodos de preparación se pueden llevar a cabo a determinada temperatura, tal como temperaturas que varían de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 95 °C, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C. Se proporcionan ejemplos específicos en la sección Experimental, a continuación.

En algunas realizaciones, el método para la fabricación de la formulación de nanodispersión de docetaxel no acuosa y libre de etanol, tal como se desvela en el presente documento, no comprende la adición de agua y/o etanol, seguido de la retirada de los mismos. Por consiguiente, puesto que la formulación de nanodispersión de docetaxel no acuosa y libre de etanol no se ha puesto en contacto con agua o etanol durante el proceso de formulación, esta está sustancialmente libre de agua (es decir, menos de aproximadamente el 3 %) y libre de etanol. En algunas realizaciones, la formulación está esencialmente libre de agua (es decir, menos de aproximadamente el 1 %). Además, en determinadas realizaciones, las formulaciones no tienen ninguna cantidad detectable de etanol. Esto da como resultado una formulación que es estable y puede ser adecuada para sujetos que tienen una reacción adversa al etanol. En algunas realizaciones, las formulaciones no contienen carbono activado.

En los casos en los que se desee, una cantidad de la nanodispersión se puede cargar en una dosificación individual de una manera similar a la descrita en los Métodos de preparación de formulaciones de nanodispersión de taxano.

Soluciones diluidas de docetaxel y taxano y métodos de uso

Después de la preparación de la formulación de nanodispersión, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente, en el momento de la administración deseada a un sujeto, una cantidad de dosificación de la nanodispersión se puede combinar con un medio acuoso para preparar una solución diluida que sea adecuada para su uso. La cantidad de dosificación de la formulación de nanodispersión se puede combinar con cualquier medio acuoso adecuado, donde los medios acuosos de interés incluyen, pero sin limitación: agua desionizada, agua USP para inyección (WFI), soluciones salinas, soluciones de transfusión, soluciones fisiológicas, etc. En algunas realizaciones, el medio acuoso comprende una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % o una solución acuosa de dextrosa o glucosa al 5 %. La relación de los líquidos respecto a la nanodispersión (líquido de alta viscosidad) empleada durante la preparación de la solución diluida puede variar y, en determinadas realizaciones, varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 300, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 20, e incluyendo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10. En algunos casos, la cantidad de dosificación de la formulación de nanodispersión que se combina con el medio acuoso varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.200 g, tal como de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 g, y la cantidad de medio acuoso que se combina con la cantidad de dosificación varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.200 ml, tal como de aproximadamente 250 a aproximadamente 600 ml. La relación de los líquidos de docetaxel respecto a la nanodispersión (líquido de alta viscosidad) empleada durante la preparación de la solución diluida puede variar y, en determinadas realizaciones, varía de 0,5 a 300, tal como de 1 a 100, de 2 a 50 o de 2 a 20, e incluyendo de 2 a 10. En algunos casos, la cantidad de dosificación de la formulación de nanodispersión que se combina con el medio acuoso varía de 100 a 1.200 g, tal como de 300 a 600 g, y la cantidad de medio acuoso que se combina con la cantidad de dosificación varía de 100 a 1.200 ml, tal como de 250 a 600 ml.

La solución diluida preparada a partir de las formulaciones de nanodispersión son preparaciones líquidas que son una suspensión de partículas pequeñas (es decir, glóbulos) de un líquido en un segundo líquido con el que no se mezclará el primer líquido. El agua presente en las soluciones diluidas de taxano puede ser cualquier agua conveniente, incluyendo agua desionizada, agua USP para inyección (WFI), etc.

El protocolo de combinación puede variar, donde se puede emplear agitación, por ejemplo, mediante remoción, mediante amasado de una bolsa que incluye tanto la nanodispersión como el medio acuoso, etc.

Las soluciones diluidas incluyen un docetaxel, un componente de aceite, un componente de tensioactivo no iónico, un

componente de disolvente no acuoso y un medio acuoso. En determinadas realizaciones, las soluciones diluidas son claras. Por el término "claro/a" se entiende que la solución diluida es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido. Como tal, la solución diluida no está turbia, por ejemplo, ya que puede aparecer una suspensión. A continuación, se proporcionan detalles adicionales con respecto a las soluciones diluidas que se pueden preparar a partir de los precursores de la nanodispersión de docetaxel. En algunos casos, el tamaño de partícula de la solución diluida final varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 70 nm, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nm, e incluyendo de aproximadamente 7 a aproximadamente 30 nm, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 nm. En determinadas realizaciones, de interés son las soluciones diluidas que son claras (por ejemplo, tal como se han descrito anteriormente) y tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 70 nm o menos, tal como de aproximadamente 50 nm o menos, incluyendo de aproximadamente 30 nm o menos, incluyendo de aproximadamente 25 nm o menos, de aproximadamente 20 nm o menos y de aproximadamente 15 nm o menos. En algunos casos, cualquier diferencia en el tamaño de partícula entre la nanodispersión y las soluciones diluidas es mínima, de tal manera que los tamaños de partícula en la nanodispersión y las soluciones diluidas son sustancialmente iguales. En algunos casos, cualquier diferencia en el tamaño de partícula entre la nanodispersión y las soluciones diluidas es de aproximadamente 30 nm o menos, tal como de aproximadamente 20 nm o menos, de aproximadamente 15 nm o menos, de aproximadamente 10 nm o menos o de aproximadamente 5 nm o menos. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se contempla que la inclusión del aceite en las formulaciones de nanodispersión ayuda a estabilizar la solución diluida.

Las soluciones diluidas de docetaxel preparadas a partir de las formulaciones de nanodispersión son preparaciones líquidas que son una suspensión de partículas pequeñas (es decir, glóbulos) de un líquido en un segundo líquido con el que no se mezclará el primer líquido. El agua presente en las soluciones diluidas de docetaxel puede ser cualquier agua conveniente, incluyendo agua desionizada, agua USP para inyección (WFI), etc.

Las soluciones diluidas de docetaxel incluyen docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada, y un medio acuoso. En determinadas realizaciones, las soluciones diluidas de docetaxel son claras. Por el término "claro/a" se entiende que la solución diluida es un líquido translúcido, si no transparente, es decir, el líquido es pelúcido. Como tal, la solución diluida no está turbia, por ejemplo, ya que puede aparecer una suspensión. A continuación, se proporcionan detalles adicionales con respecto a las soluciones diluidas de docetaxel que se pueden preparar a partir de los precursores de la nanodispersión de docetaxel. En algunos casos, el tamaño de partícula de las soluciones diluidas de docetaxel finales varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 70 nm, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nm, e incluyendo de aproximadamente 7 a aproximadamente 30 nm, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 nm. En algunos casos, cualquier diferencia en el tamaño de partícula entre la formulación no acuosa y la solución diluida de docetaxel es mínima, de tal manera que los tamaños de partícula en la formulación no acuosa y la solución diluida de docetaxel son sustancialmente los mismos. En algunos casos, cualquier diferencia en el tamaño de partícula entre la formulación no acuosa y la solución diluida de docetaxel es de aproximadamente 30 nm o menos, tal como de aproximadamente 20 nm o menos, de aproximadamente 15 nm o menos, de aproximadamente 10 nm o menos o de aproximadamente 5 nm o menos. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se contempla que la inclusión del aceite en las formulaciones de nanodispersión ayuda a estabilizar la solución diluida.

En los casos en los que se desee, la formulación de nanodispersión se puede almacenar durante un período de tiempo antes de la combinación con el medio acuoso. Este tiempo de almacenamiento de la composición de nanodispersión puede variar, donde los tiempos de almacenamiento pueden ser de aproximadamente 1 año o más, tales como de aproximadamente 2 años o más, incluyendo de aproximadamente 3 años o más. Aunque las condiciones de almacenamiento pueden variar, en determinados casos, las condiciones de almacenamiento están caracterizadas por una temperatura que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 °C, por ejemplo, aproximadamente 5 °C, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 40 °C, por ejemplo, aproximadamente 25 °C. La actividad del docetaxel se conserva sustancialmente durante el período de almacenamiento, de tal manera que las formulaciones de nanodispersión son estables en el almacenamiento. Como tal, la actividad del docetaxel en la solución diluida de docetaxel después del almacenamiento es sustancialmente la misma que en la nanodispersión antes de combinarse con un medio acuoso, donde la magnitud de cualquier diferencia en la actividad entre la formulación no acuosa y la solución diluida de docetaxel puede ser de aproximadamente el 15 % o menos, tal como de aproximadamente el 10 % o menos, incluyendo aproximadamente el 5 % o menos.

Tal como se muestra en el Ejemplo 2a, la formulación de nanodispersión de acuerdo con la presente divulgación es estable durante más de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 40 °C, es estable durante más de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 40 °C o es estable durante más de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 40 °C (véase el Ejemplo 3a). En cambio, las formulaciones que contienen tampón de ácido láctico (es decir, ácido láctico con lactato de sodio) en lugar de ácido láctico solo muestran signos de deterioro durante el mismo período de tiempo. Las formulaciones que contienen ácido cítrico, de manera similar, son estables durante más de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 40 °C (véase el Ejemplo 4a). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la formulación de nanodispersión de acuerdo con la presente divulgación comprende ácido cítrico y es estable durante más de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 40 °C, es estable durante más de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 40 °C o es estable durante más de aproximadamente 6 meses a

aproximadamente 40 °C. La estabilidad de las presentes formulaciones de nanodispersión se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mediante la medición del porcentaje de deterioro del pico de docetaxel mediante HPLC o mediante la medición de la tasa de recuperación del docetaxel mediante HPLC. En algunas realizaciones, la formulación de nanodispersión presenta una tasa de recuperación de docetaxel de más de aproximadamente el 95 % después de 6 meses a aproximadamente 40 °C, o de aproximadamente el 96 % o más, o más de aproximadamente el 97 % o más, o más de aproximadamente el 98 % o más o de aproximadamente el 99 % o más. La tasa de recuperación se calcula basándose en la cantidad medida de docetaxel en la formulación, que no es necesariamente la cantidad de docetaxel añadida a la formulación (eliminando de este modo cualquier error potencial de una impureza en el docetaxel).

Las soluciones diluidas tienen un pH fisiológicamente aceptable. En determinadas realizaciones, el pH de las soluciones diluidas varía de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, incluyendo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6. Las soluciones diluidas son formulaciones sustancialmente claras (es decir, transparentes). La concentración del taxano en las soluciones diluidas puede variar, variando, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/ml, tal como de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 mg/ml. Los métodos de uso de las soluciones diluidas incluyen la administración de una cantidad eficaz de las soluciones diluidas a un sujeto con el fin de someter a tratamiento al sujeto para una afección diana de interés. Por las expresiones "someter a tratamiento" o "tratamiento" se entiende al menos una eliminación o una mejora de los síntomas asociados a la afección que afecta al sujeto, donde se usan los términos eliminación o mejora en un sentido amplio para hacer referencia a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma, asociado a la afección que se esté sometida a tratamiento, tal como el dolor. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones donde la afección se inhibe por completo, por ejemplo, se evita que se produzca o se detiene, por ejemplo, se termina, de tal manera que el sujeto ya no padece más la afección. Como tal, el tratamiento incluye tanto la prevención como la gestión de una afección.

En la puesta en práctica de los métodos, las soluciones diluidas desveladas en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral a un sujeto. Por la expresión "administración por vía parenteral" se entiende la administración mediante un protocolo que suministra una cantidad de las soluciones diluidas al sujeto, por ejemplo, a un paciente que padezca una enfermedad proliferativa celular, mediante una vía distinta a la del tubo digestivo. Los ejemplos de administración por vía parenteral incluyen, pero sin limitación, inyección intramuscular, inyección intravenosa y similares. En determinadas realizaciones, la administración por vía parenteral es mediante inyección usando un dispositivo de suministro de inyección.

La cantidad de solución diluida que se administra al sujeto puede variar dependiendo de varios factores, tales como las características específicas del paciente, la naturaleza de la afección, la naturaleza del agente activo de taxano, etc. En determinadas realizaciones, el volumen de solución diluida que se administra a un sujeto puede variar de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 ml, tal como de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 ml. El período de tiempo durante el que se administra este volumen puede variar, variando de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 h, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas. Las dosificaciones administradas a un sujeto durante un procedimiento dado también pueden variar, variando, en algunos casos, de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 mg/m², tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg/m².

Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan métodos de administración de una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol a un sujeto, comprendiendo el método:

- (a) combinar la formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol de acuerdo con la presente divulgación con un medio acuoso para proporcionar una solución diluida;
- y (b) administrar la solución diluida al sujeto.

En algunas realizaciones, el método de uso de la formulación de nanodispersión desvelado en el presente documento comprende las etapas de: (a) retirar asépticamente la cantidad deseada de la formulación de nanodispersión (tal como una formulación que comprende aproximadamente 20 mg de taxano/ml) con una jeringa calibrada, (b) inyectar dicha formulación en una bolsa o botella de infusión de 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % o solución de dextrosa al 5 % para proporcionar una solución diluida que tenga una concentración final de taxano de aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 0,74 mg/ml y (c) administrar dicha solución diluida a un paciente. Si se requiere una dosis mayor de 200 mg de taxano, se puede usar un volumen mayor del vehículo de infusión, de modo que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de taxano.

En determinadas realizaciones, los métodos objeto incluyen una etapa de diagnóstico. Se puede diagnosticar que los individuos necesitan los métodos objeto usando cualquier protocolo conveniente. Además, se puede saber que los individuos necesitan los métodos objeto, por ejemplo, que estos padecen una afección o enfermedad diana (por ejemplo, una enfermedad proliferativa celular, antes de poner en práctica los métodos objeto. El diagnóstico o la evaluación de la afección diana se pueden realizar usando cualquier protocolo de diagnóstico conveniente.

Los métodos de la invención pueden incluir, además, la evaluación de la eficacia del protocolo de tratamiento que incluye la administración de la solución diluida de taxano. La evaluación de la eficacia del tratamiento se puede realizar

usando cualquier protocolo conveniente.

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

En la determinación de si administrar la solución diluida a un sujeto dado particular, se tomará la precaución de garantizar que la formulación no esté contraindicada para ese sujeto. Como tales, los síntomas del sujeto se pueden evaluar para garantizar que la administración de la solución diluida no tenga efectos adversos que superen cualquier beneficio que pueda proporcionar la solución diluida.

Utilidad

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

Kits

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

En determinadas realizaciones, los kits pueden incluir, además, una cantidad de un medio acuoso adecuado para su uso en la producción de la solución diluida. El medio acuoso puede ser cualquier medio acuoso conveniente, tal como se ha descrito anteriormente, presente en cualquier recipiente adecuado, por ejemplo, una bolsa IV.

En algunas realizaciones, los kits pueden incluir una jeringa que sea adecuada para preparar la solución diluida de docetaxel. Se prefiere una jeringa con graduaciones para medir una determinada cantidad de la nanodispersión de docetaxel.

Además de los componentes anteriores, los kits objeto pueden incluir, además, instrucciones para poner en práctica los métodos objeto. Estas instrucciones pueden estar presentes en los kits objeto en una diversidad de formas, una o más de las mismas pueden estar presentes en el kit. Una forma en la que pueden estar presentes estas instrucciones es como información impresa en un medio o sustrato adecuado, por ejemplo, uno o más trozos de papel en los que se imprime la información, en el envasado del kit, en un prospecto adjunto, etc. Las instrucciones pueden estar presentes en un medio legible por ordenador, por ejemplo, disquete, CD, DVD, etc., en el que se ha registrado la información. Las instrucciones pueden estar presentes en una página web, que se puede usar a través de Internet para acceder a la información en un sitio retirado. Otros medios convenientes resultan posibles y se pueden incluir en los kits.

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

Realizaciones adicionales

Realización 1: una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol, tal como en las

reivindicaciones, que comprende: docetaxel; un aceite; un tensioactivo no iónico; un disolvente no acuoso; y un componente de ácido orgánico; en donde el componente de ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso.

5 Realización 2: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 1, en donde el docetaxel está presente en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso.

Realización 3: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 1, en donde el docetaxel está presente en aproximadamente el 2 % en peso.

10 Realización 4: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el taxano es paclitaxel.

15 Realización 5: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el taxano es docetaxel.

Realización 6: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 3, en donde el taxano es docetaxel anhidro.

20 Realización 7: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 3, en donde el taxano es trihidrato de docetaxel.

25 Realización 8: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-7, en donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos.

30 Realización 9: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 8, en donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo y combinaciones de los mismos.

Realización 10: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-9, en donde el aceite está presente en una cantidad que varía del 1 al 20 % en peso.

35 Realización 11: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 10, en donde el aceite es aceite de soja.

Realización 12: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 11, en donde el aceite de soja está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso.

40 Realización 13: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 10, en donde el aceite es un triglicérido de cadena media.

45 Realización 14: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 13, en donde el triglicérido de cadena media está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso.

Realización 15: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-14, en donde el tensioactivo no iónico está presente en una cantidad que varía del 40 al 75 % en peso.

50 Realización 16: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 15, en donde el tensioactivo no iónico está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso.

Realización 17: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde el tensioactivo no iónico es polisorbato 80.

55 Realización 18: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-17, en donde el disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía del 20 al 60 % en peso.

Realización 19: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 18, en donde el disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso.

60 Realización 20: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-19, en donde el disolvente no acuoso es polietilen glicol.

65 Realización 21: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 20, en donde el polietilen glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C.

- Realización 22: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-21, en donde el componente de ácido orgánico está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en peso.
- 5 Realización 23: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 22, en donde el componente de ácido orgánico está presente en una cantidad que varía del 0,5 al 1 % en peso.
- Realización 24: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-23, en donde el componente de ácido orgánico es un ácido orgánico.
- 10 Realización 25: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 24, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico y ácido acético.
- Realización 26: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 25, en donde el ácido orgánico es ácido láctico.
- 15 Realización 27: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 26, en donde el ácido láctico está presente en aproximadamente el 0,8 % en peso.
- Realización 28: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-23, en donde el componente de ácido orgánico es un tampón de ácido orgánico, que contiene menos del 5 % de su base conjugada o una sal de la misma.
- 20 Realización 29: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 28, en donde el tampón de ácido orgánico es un tampón de ácido láctico, que contiene menos del 5 % de su base conjugada o una sal de la misma.
- 25 Realización 30: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 29, en donde el tampón de ácido láctico está presente en aproximadamente el 1 % en peso.
- Realización 31: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en donde la cantidad en peso de aceite es igual a o menor de aproximadamente 2,5 veces la cantidad de taxano.
- 30 Realización 32: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en donde la relación en peso del taxano respecto al aceite es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2,5.
- 35 Realización 33: una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel; aceite de soja en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso; polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso; polietilén glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso; y ácido láctico en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso; en donde la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es aproximadamente igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso.
- 40 Realización 34: una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel; un triglicérido de cadena media en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso; polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso; polietilén glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso; y ácido láctico en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso; en donde la cantidad en peso de tensioactivo no iónico es aproximadamente igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso.
- 45 Realización 35: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 33 o 34, en donde el docetaxel es docetaxel anhidro.
- 50 Realización 36: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 33 o 34, en donde el docetaxel es trihidrato de docetaxel.
- 55 Realización 37: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 33-36, en donde el docetaxel está presente en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso.
- Realización 38: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 37, en donde el docetaxel está presente en aproximadamente el 2 % en peso.
- 60 Realización 39: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 33-38, en donde el polietilén glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C.
- 65 Realización 40: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 33-39, en donde la relación en peso del docetaxel respecto al aceite es de 1:0,5 a 1:2,5.

Realización 41: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en donde la formulación de nanodispersión líquida de taxano libre de etanol tiene un pH de menos de aproximadamente 3,5.

Realización 42: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en donde la formulación es estable durante más de 6 meses a 40 °C.

Realización 43: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en donde la formulación presenta una tasa de recuperación de taxano mayor del 95 % después de 6 meses a 40 °C.

Realización 44: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en donde la formulación forma partículas de menos de aproximadamente 20 nm cuando se combina con un medio acuoso.

Realización 45: un método de administración de una formulación de nanodispersión líquida de taxano libre de etanol a un sujeto, comprendiendo el método:

(a) combinar la formulación de nanodispersión de taxano libre de etanol de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores con un medio acuoso para proporcionar una solución diluida de taxano libre de etanol; y (b) administrar la solución diluida de taxano libre de etanol al sujeto.

Realización 46: un kit que comprende: (a) un vial que contiene la formulación de nanodispersión de docetaxel libre de etanol de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores; y (b) instrucciones para el uso de la formulación de nanodispersión de taxano libre de etanol.

Realización 47: el kit de acuerdo con la Realización 46, que comprende, además, (c) un medio acuoso.

Realización 48: una cualquiera de las Realizaciones 1-47, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico.

Realizaciones "a" adicionales

Realización 1a: una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol, tal como en las reivindicaciones, que comprende: docetaxel; un aceite; un tensioactivo no iónico; un disolvente no acuoso; y un ácido orgánico, en donde dicho ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y está sustancialmente libre de cualquier base conjugada.

Realización 2a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 1a, en donde el docetaxel es docetaxel anhidro.

Realización 3a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 1a, en donde el docetaxel es trihidrato de docetaxel.

Realización 4a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-3a, en donde el docetaxel está presente en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso.

Realización 5a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 4a, en donde el docetaxel está presente en aproximadamente el 2 % en peso.

Realización 6a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-5a, en donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos.

Realización 7a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 6a, en donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo y combinaciones de los mismos.

Realización 8a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-7a, en donde el aceite está presente en una cantidad que varía del 1 al 20 % en peso.

Realización 9a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 8a, en donde el aceite está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso.

Realización 10a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 8a, en donde el aceite está presente en aproximadamente el 2 % en peso.

Realización 11a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-10a, en donde el aceite es aceite de soja.

Realización 12a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-10a, en donde el aceite es un triglicérido de cadena media.

Realización 13a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-12a, en donde el tensioactivo no iónico es polisorbato 80.

Realización 14a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-13a, en donde el tensioactivo no iónico está presente en una cantidad que varía del 40 al 75 % en peso.

Realización 15a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 14a, en donde el tensioactivo no iónico está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso.

Realización 16a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-13a, en donde el disolvente no acuoso se selecciona del grupo que consiste en propilen glicol, glicerina, polietilen glicol y combinaciones de los mismos.

Realización 17a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 14a, en donde el disolvente no acuoso es polietilen glicol.

Realización 18a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 17a, en donde el polietilen glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C.

Realización 19a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-18a, en donde el disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía del 20 al 60 % en peso.

Realización 20a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 19a, en donde el disolvente no acuoso está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso.

Realización 21a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-20a, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico y ácido acético.

Realización 22a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 21a, en donde el ácido orgánico es ácido láctico.

Realización 23a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1a-22a, en donde el ácido orgánico está presente en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso.

Realización 24a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 23a, en donde el ácido orgánico está presente en aproximadamente el 0,8 % en peso.

Realización 25a: una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel; aceite de soja en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso; polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso; polietilen glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso; y ácido láctico en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1 % en peso y en donde dicho ácido láctico está sustancialmente libre de lactato.

Realización 26a: una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende: docetaxel; un triglicérido de cadena media en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso; polisorbato 80 en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60 % en peso; polietilen glicol en una cantidad que varía de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso; y ácido láctico en una cantidad que varía del 0,3 a aproximadamente el 1 % en peso y en donde dicho ácido láctico está sustancialmente libre de lactato.

Realización 27a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con las Realizaciones 25a o 26a, en donde el docetaxel es docetaxel anhidro.

Realización 28a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con las Realizaciones 25a o 26a, en donde el docetaxel es trihidrato de docetaxel.

Realización 29a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 25a-28a, en donde el docetaxel está presente en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso.

Realización 30a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con la Realización 29a, en donde el docetaxel está presente en aproximadamente el 2 % en peso.

Realización 31a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 25a-30a, en donde el polietilen glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C.

Realización 32a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación de nanodispersión líquida de docetaxel libre de etanol tiene un pH de menos de aproximadamente 3,3.

Realización 33a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación de nanodispersión líquida de docetaxel libre de etanol tiene un pH de menos de aproximadamente 3,2.

Realización 34a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la cantidad de tensioactivo no iónico es mayor que o igual a la cantidad de disolvente no acuoso.

Realización 35a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la cantidad de componente de aceite es menor de aproximadamente tres veces la cantidad de docetaxel.

Realización 36a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación es estable durante más de 3 meses a 40 °C.

Realización 37a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación es estable durante más de 6 meses a 40 °C.

Realización 38a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación presenta una tasa de recuperación de docetaxel de más del 95 % después de 3 meses a 40 °C.

Realización 39a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación presenta una tasa de recuperación de docetaxel de más del 95 % después de 6 meses a 40 °C.

Realización 40a: la formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones "a" anteriores, en donde la formulación forma partículas de menos de aproximadamente 15 nm cuando se combina con un medio acuoso.

Realización 41a: un método de administración de una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel libre de etanol, tal como en las reivindicaciones, a un sujeto, comprendiendo el método: (a) combinar la formulación de nanodispersión de docetaxel libre de etanol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con un medio acuoso para proporcionar una solución diluida de docetaxel libre de etanol; y (b) administrar la solución diluida de docetaxel libre de etanol al sujeto.

Realización 42a: un kit que comprende: (a) un vial que contiene la formulación de nanodispersión de docetaxel libre de etanol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y (b) instrucciones para el uso de la formulación de nanodispersión de docetaxel libre de etanol.

Realización 43a: una cualquiera de las Realizaciones 1a-42a, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Ejemplo 1: Formulación general

Formulación de nanodispersión

El taxano (por ejemplo, docetaxel anhidro o trihidrato de docetaxel), el aceite (por ejemplo, aceite de soja), el tensioactivo (por ejemplo, polisorbato 80), el disolvente no acuoso (por ejemplo, polietilén glicol 300, con un peso molecular promedio = 300) y el componente de ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico o mezcla de ácido láctico de 4:1 en peso de ácido láctico respecto a lactato de sodio) se colocan en un vaso de precipitados. El vaso de precipitados se calienta a 70-80 °C y los ingredientes se mezclan a través de dispersión por ultrasonidos.

La solución resultante se vierte en un vial a través de un filtro de 0,2 micrómetros, al tiempo que se aplica nitrógeno y se sella el tubo. Opcionalmente, se puede aplicar, después, un tratamiento de vapor (95 °C x 30 min).

Solución diluida

La formulación de nanodispersión resultante se coloca, después, en un tubo de ensayo. Se añadió agua purificada y el tubo se agitó a mano durante aproximadamente 20 segundos hasta obtener una solución clara. El tamaño de partícula se mide, después, a través de una distribución de tamaño de partícula en el protocolo de medición de dispersión de luz dinámica.

Los diversos estudios realizados usando formulaciones de nanodispersión y soluciones diluidas preparadas tal como se ha descrito anteriormente se resumen en los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 2: Estudios de aceite

Las muestras de nanodispersión se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1 y se añadieron 0,5 ml de la muestra a 25 ml de una solución de glucosa al 5 % en un tubo de vidrio de centrifuga. El tubo se agitó a mano durante aproximadamente 20 segundos. La muestra diluida se evaluó mediante inspección visual para determinar la separación de fases, el color, la transparencia, la consistencia y los particulados en el tubo de vidrio claro.

Estudio 1 de aceite

En el siguiente Ejemplo, se mezclaron todos los componentes, se añadió agua y la formulación se autoclavó, después, se dejó a temperatura ambiente durante cuatro días. Tal como se muestra en la Tabla 1, cuando la relación del aceite de soja respecto al docetaxel (en peso) es de 1 (Entrada (1)) o 2,5 (Entrada (2)), no se observó separación de fases después de 4 días.

Tabla 1

Formulación A	(1)	(2)
Docetaxel	4	4
Aceite de soja	4	10
Polisorbato 80 (GS)	100	100
Poliglicol (PG)	90	90
Glicerina	10	10
Tampón de LA (8:2)	1	1
Aspecto físico de la muestra de dispersión (4 días después)	○	○
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación		

Estudio 2 de aceite

- 5 Tal como se muestra en la Tabla 2, cuando la relación del aceite de soja respecto al docetaxel (en peso) es de tres (Entrada (2)), la calidad de la nanodispersión disminuye.

Tabla 2

Formulación B	(1)	(2)
Trihidrato de docetaxel	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	8	12
Polisorbato 80 (TO-1 0MV)	95	95
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 70 % = 8:2)	1	1
PEG 300 (MG300)	70	70
Aspecto físico de la dispersión	○	×*
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación *aspecto gelatinoso		

10 *Estudio 3 de aceite*

Las siguientes soluciones de nanodispersión de docetaxel se evaluaron mediante inspección visual para determinar la separación de fases, el color, la transparencia, la consistencia y los particulados en los tubos de vidrio transparentes cuando estas se prepararon. Además, se combinaron 5,25 ml de cada muestra con 250 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o una solución de glucosa al 5 %. A continuación, la solución diluida se inspeccionó visualmente después de 6 horas y 24 horas. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4. La estabilidad de la solución diluida de docetaxel se aumentó mediante la adición de aceite.

- 15

Tabla 3

Formulación C	(1)	(2)	(3)	(4)
Docetaxel	4	4	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	0	0	4	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	100	100	100	100
PEG 300 (MG300)	40	40	40	40
PEG 400 (MG400)	10	60	10	60
Tampón de ácido láctico	1	1	1	1
Aspecto físico de la dispersión (0 días)	○	○	○	○
Aspecto físico de la solución diluida (6 h)	○~Δ	○~Δ	○	○
Aspecto físico de la solución diluida (24 h)	×	×	Δ	Δ
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación				

20

Tabla 4

Formulación D	(1)	(4)
Trihidrato de docetaxel	4	4
Aceite de soja	0	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95	95
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 70 % = 8:2)	1	1
PEG 300 (MG300)	70	70
Aspecto físico de la solución diluida (6 h)	× ×	○ Δ
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación		

Estudio 4 de aceite: Ejemplo comparativo

- 5 La Tabla 5 muestra la estabilidad de las formulaciones proporcionadas usando agua en el proceso de formulación (véase el documento US2011/0269829, sección II: Formulaciones de docetaxel, A. Ejemplo de trabajo 1.). El tamaño de partícula se midió antes del proceso de retirada de agua.

Tabla 5

	Formulación E (1)	Formulación E (3)	Formulación F (1)	Formulación F (3)
Docetaxel	4 (200 mg)	4 (200 mg)	4 (200 mg)	4 (200 mg)
Aceite de soja	10 (500 mg)	4 (200 mg)	-	-
MCT*	-	-	10 (500 mg)	4 (200 mg)
Polisorbato 80	100 (5 g)	100 (5 g)	100 (5 g)	100 (5 g)
PG	100 (5 g)	100 (5 g)	100 (5 g)	100 (5 g)
Tampón de ácido láctico (155 mg de LA, 95 mg de LANa al 70 %)	5	5	5	5
Tamaño de partícula (nm)	17,5 (ancho)	12,8	14,7 (ancho)	12,1
Aspecto físico de la dispersión después de la retirada de agua (0 días)	Turbio, separación de fases	Transparente, claro	Transparente, claro	Transparente, claro
*MCT: Nisshin O.D.O				

- 10 Ejemplo 3: PEG (polietilen glicol)
- Las muestras de nanodispersión se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1 y se evaluaron mediante inspección visual para la determinación de la separación de fases, el color, la transparencia, la consistencia y los particulados en los viales de vidrio claros.

Estudio 1 de PEG: Estabilidad

- 20 Las formulaciones mostradas en la Tabla 6 se almacenaron a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses (Formulación G, Entradas (1), (2) y (3)) y 5 °C durante 6 meses (Formulación H, Entradas (1), (2) y (3)). La Tabla 6 muestra que las formulaciones que usaron PEG 300, que tiene un punto de fusión de -15 °C a -8 °C, mantuvieron la transparencia.

Tabla 6

	Formulación G (1)(2)(3)	Formulación H (1)(2)(3)
Trihidrato de docetaxel	4 mg	4 mg
MCT (NEOBEE 1053)	4	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95	95
PEG 300 (MG300)	70	-
PEG 400 (MG400)	-	70
Tampón de LA (LA:LANa al 70 % = 8:2)	1	1
Aspecto físico de la dispersión después de 6 meses a 40 °C	(1)(2)(3) De color amarillo/transparente/claro	(1) De color amarillo/transparente/claro (2)(3) De color amarillo/transparente/ligeramente turbio

(continuación)

Aspecto físico de la dispersión después de 6 meses a 5 °C	(1)(2)(3) De color amarillo y turbio. Se observaron sujetos flotantes cuando la temperatura todavía era baja. Cuando la temperatura volvió a la temperatura ambiente, este era de color amarillo/transparente/claro.	(1)(2)(3) De color amarillo y turbio. Se observaron sujetos flotantes cuando la temperatura todavía era baja. Cuando la temperatura volvió a la temperatura ambiente, este era de color amarillo/transparente, pero todavía era turbio y uniforme.
---	---	---

Estudio 2 de PEG: Solubilidad

- 5 Las formulaciones de docetaxel anhidro y PEG 400 o PEG 300 se prepararon y mezclaron usando dispersión por ultrasonidos durante 5 minutos a 70 - 80 °C. 1 g de PEG 400 disolvió 25 mg de docetaxel anhidro. 1 g de PEG 400 no disolvió por completo 50 mg de docetaxel anhidro. 1 g de PEG 300 disolvió 100 mg de docetaxel anhidro. Por consiguiente, el PEG 300 fue capaz de solubilizar mejor el docetaxel anhidro.

10 *Estudio 3 de PEG: Relación de polisorbato/PEG*

Tal como se muestra en la Tabla 7, cuando la relación del polisorbato respecto al PEG es mayor de o igual a 1 (es decir, la cantidad de polisorbato es mayor que o igual a la cantidad de PEG), las formulaciones presentan estabilidad en comparación con las formulaciones que tienen menos PEG con respecto al polisorbato.

15

Tabla 7

	Formulación C (4)	Formulación C (5)	Formulación C (6)	Formulación I (4)	Formulación I (5)	Formulación I (6)
Docetaxel	4	4	4			
Trihidrato de docetaxel				4	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	4	4	4	4	4	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	100	100	100	95	95	95
PEG300 (MG300)	40	40	20	100	50	0
PEG400 (MG400)	10	60	80	0	50	100
Tampón de LA	1	1	1	1	1	1
Total	159	209	209	204	204	204
Relación de polisorbato/PEG	2	1	1	0,95	0,95	0,95
Aspecto físico de la dispersión después de 0 días	○	○	○	x ligeramente turbio	x ligeramente turbio	○
Aspecto físico de la dispersión después de 1 día	○	x separación de fases	x separación de fases	x separación de fases	x separación de fases	x separación de fases ligeramente
Aspecto físico de la dispersión después de 6 días				x	x	x separación de fases

○ : claro y libre de materia en partículas
 Δ: muy ligeramente turbio
 x: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación

Estudio 4 de PEG: Relación de polisorbato/PEG (sin API)

5 En las Tablas 8, 9 y 10, cuando la relación del polisorbato respecto al PEG es mayor de o igual a 0,95 o 1 (es decir, la cantidad de polisorbato es mayor que o aproximadamente igual a la cantidad de PEG), las formulaciones presentan estabilidad en comparación con las formulaciones que tienen más PEG con respecto al polisorbato (no se añadió taxano en las Tablas 8 y 9).

Tabla 8

Formulación J	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Relación de polisorbato/PEG	2	1		0,95			0,8	0,33	1,33	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	100	100	100	95	95	95	8	8	80	80
PEG 300 (MG300)	40	40	20	100	50	0	10	24	0	0
PEG 400 (MG400)	10	60	80	0	50	100	0	0	60	20
Aspecto físico de la dispersión después de 0 días	○	○	○	○	○	Δ	x	x	○	○
Aspecto físico de la dispersión después de 5 días	○	○	○	x	x	x	x	x	○	○
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio x: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación										

Tabla 9

Formulación K	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Relación de polisorbato/PEG	0.33					0.67					1
PEG 300/400 (MG300/400)	0/100	25/75	50/50	75/25	100/0	0/100	25/75	50/50	75/25	100/0	75/25
Polisorbato 80 (TO-10MV)	8	8	8	8	8	16	16	16	16	16	16
PEG 300 (MG300)	0	6	12	18	24	0	6	12	18	24	12
PEG 400 (MG400)	24	18	12	6	0	24	18	12	6	0	4
Aspecto físico de la dispersión después de 0 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○

○ : claro y libre de materia en partículas
 Δ: muy ligeramente turbio
 x: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación

Tabla 10

Formulación L	(1)	(2)	(3)	(4)
Trihidrato de docetaxel	4	4	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	0	0	4	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95	95	95	95
PEG 300 (MG300)	40	85	40	85
PEG 400 (MG400)	10	0	10	0
Tampón de ácido láctico	1	1	1	1
Total	150	185	154	189
Relación de polisorbato/PEG	1,9	1,12	1,9	1,12
Aspecto físico de la dispersión después de 0 días	○	○	○	○
Aspecto físico de la dispersión después de 7 días	○	○	○	○
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación				

Estudio 5 de PEG: Relación de polisorbato/PEG

- 5 Las Tablas 11 y 12 muestran que el aceite contribuye a la estabilidad de la nanodispersión de docetaxel.

Tabla 11

Formulación M	(1)
Trihidrato de docetaxel	4
MCT (NEOBEE 1053)	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95
PEG 300 (MG300)	70
Tampón de ácido láctico	1
Total	174
Relación de polisorbato/PEG	1,36
Aspecto físico de la dispersión después de 5 días	○
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación	

Tabla 12

Formulación N	(4)	(6)
Trihidrato de docetaxel	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	0	0
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95	95
PEG 300 (MG300)	70	85
Tampón de ácido láctico	1	1
Relación de polisorbato/PEG	1,36	1,12
Aspecto físico de la dispersión después de 0 días	○	Δ
Aspecto físico de la dispersión después de 1 día	○	○
○: claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación		

Estudio 6 de PEG: Comparación de PEG y PG (poliglicol)

La Tabla 13 muestra que incluso con una relación de polisorbato/PG mayor de 1, la formulación no cumplió con el nivel de calidad deseado.

Tabla 13

Formulación O	(1)
Trihidrato de docetaxel	4 (120 mg)
MCT (NEOBEE 1053)	4 (120 mg)

(continuación)

Formulación O	(1)
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95 (2,85 g)
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 70 % = 8:2)	1 (30 mg)
Poliglicol 70	70 (2,1 g)
Relación de polisorbato/poliglicol	1,36
Aspecto físico de la dispersión después de 0 días	Δ
Aspecto físico de la dispersión después de 1 día	×
○ : claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación	

La Tabla 14 muestra que incluso cuando la relación de polisorbato/poliglicol y PEG fue superior a 1, cuando se añadió poliglicol, la calidad de la nanodispersión disminuyó.

5

Tabla 14

Formulación P	(1)	(2)
Trihidrato de docetaxel	4 (120 mg)	4 (120 mg)
MCT (NEOBEE 1053)	4 (120 mg)	4 (120 mg)
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95 (2,85 g)	95 (2,85 g)
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 70 % = 8:2)	1 (30 mg)	1 (30 mg)
PEG 300 (MG300)	40 (1,2 g)	30 (900 mg)
Poliglicol	0	40 (1,2 g)
Relación de polisorbato/poliglicol y PEG	0,42	1,36
Aspecto físico de la dispersión después de 2 días	Ligeramente turbio	Turbio, particulados
Aspecto físico de la solución diluida (3 h)	○, Δ (2 muestras)	N/D
○ : claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación		

Ejemplo 5: Agente tamponante

Estudio 1 de ácido láctico: Ácido láctico y tampón de ácido láctico

10

El ácido láctico disminuyó el pH más que el tampón de ácido láctico (el docetaxel es estable a pH 3,0 - 4,0) (Tabla 15).

Tabla 15

Formulación Q	(1)	(2)	(3)	(4)
Docetaxel	-	4 (120 mg)	-	-
Trihidrato de docetaxel	4 (120 mg)	-	-	-
MCT (NEOBEE 1053)	4 (120 mg)	4 (120 mg)	4 (200 mg)	4 (200 mg)
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95 (2,85 g)	95 (2,85 g)	95 (4,75 g)	95 (4,75 g)
PEG 300 (MG300)	70 (2,1 g)	70 (2,1 g)	70 (3,5 g)	70 (3,5 g)
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 90 % = 8:2)	-	-	-	1 (50 mg)
Ácido láctico	0,8 (24 mg)	0,8 (24 mg)	0,8 (40 mg)	-
Aspecto físico de la dispersión	○ se observaron dos burbujas	○ se observaron dos burbujas	○	○
pH de la solución diluida	3,19	3,16	3,15	3,43
○ : claro y libre de materia en partículas Δ: muy ligeramente turbio ×: ligeramente turbio/turbio/separación de fases/precipitación				

15 Ejemplo 6: Formulación libre de agua

Estudio 1 de ácido cítrico y ácido láctico: CA, LA y tampón de LA

Las formulaciones en las Tablas 16 y 17 presentan estabilidad durante un período de seis meses. En las Tablas, las

formulaciones de ácido láctico presentaron una estabilidad potenciada en comparación con las formulaciones de tampón de ácido láctico (Tabla 16 en comparación con la Tabla 17). Las tasas de recuperación de las formulaciones de ácido cítrico que consistían en trihidrato de docetaxel (1,91 %), aceite de soja (2,46 %), polisorbato 80 (54,52 %), PEG 300 (40,22 %) y ácido cítrico anhidro (0,89 %) presentaron una estabilidad similar (véase, por ejemplo, la Tabla 18).

5

Tabla 16

	Formulación R	Formulación S (1)(2)	Formulación G (1)-(3)	Formulación T	Formulación U (2)	Formulación V
Docetaxel	-	-	-	-	-	4
Trihidrato de docetaxel	4	4	4	4	4	-
NEOBEE 1053	4	4	4	4	4	4
Polisorbato 80 (TO-10MV)	95	95	95	95	-	-
Polisorbato 80 (GS)	-	-	-	-	95	95
PEG 300 (MG300)	70	70	35+35	35+35	70	70
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 70 % = 8:2)	1	1 (100 mg)	1 (100 mg)	-	-	-
Tampón de ácido láctico (LA:LANa al 90 % = 8:2)	-	-	-	1	-	-
Tampón de ácido láctico deshidratado (LA:LANa al 90 % = 8,4:1,6)	-	-	-	-	0,8	0,8
Tasa de recuperación de docetaxel después de 6 meses	86,7-89,3 %	86,7-89,3 %	86,4-88,2 %	(1 mes) 95,8 %	94,5 %	91,1 %
Pico de degradación después de 6 meses	3,3-3,6 %	3,3-3,6 %	2,6-2,9 %	(1 mes) 1,7 %	1,9 %	3,9 %
pH de la nanodispersión de docetaxel	3,50	3,50	3,61-3,62	(1 mes) 3,53	3,55	3,54
pH de la solución diluida	3,69-3,70	3,69-3,70	3,77-3,80	-	-	-

Tabla 17

	Formulación W (1)-(3)	Formulación X (1)-(3)	Formulación Y (1)-(3)	Formulación Z (1)-(3)
Docetaxel	4	-	4	-
Trihidrato de docetaxel	-	4	-	4,27
NEOBEE 1053	4	4	-	-
Aceite de soja	-	-	4	4
Polisorbato 80 (GS)	95	95	95	95
PEG 300 (MG300)	70	70	70	70
Ácido láctico	0,8	0,8	0,8	0,8
Tasa de recuperación de docetaxel después de 6M	96,9-98,0 %	99,3-100,7 %	101,6-102,3 %	101,4-102,4 %
Pico de degradación después de 6 meses	1,0-1,4 %	0,8 %	0,1 %	0,1 %
pH de la nanodispersión de docetaxel	3,07-3,10	3,01-3,02	3,02-3,06	3,05-3,11
pH de la solución diluida	-	3,54-3,57	3,54-3,57	3,54-3,57

10

Tabla 18

	Tiempo	10-deacetilo	2-debenzoxilo	Crotonal dehidro	6-oxo	4-epi	4-epi-6-oxo	Impureza no especificada	pH de la solución de muestra de DCT	pH de la infusión lista	Prueba (%)
A	Inicial*			BQL	BQL	BQL		<0,1 (0,09)	3,00	3,33	102,0
	Inicial			BQL	BQL	BQL		<0,1 (0,09)	2,99	3,33	101,8
	2 semanas			BQL	BQL	BQL		BQL	3,01	ND	104,6
	1 mes			BQL	<0,1 (0,05)	BQL		BQL	3,01	3,32	104,1
	2 meses			BQL	BQL	<0,1 (0,04)		BQL	3,03	ND	103,4
B	Inicial*			BQL	BQL	BQL		0,1	2,98	3,31	102,8
	Inicial			BQL	BQL	BQL		BQL	2,98	3,31	102,3
	2 semanas			BQL	<0,1 (0,04)	BQL		BQL	3,01	ND	104,5
	1 mes			BQL	<0,1 (0,05)	BQL		BQL	3,01	3,32	104,7
	2 meses			BQL	<0,1 (0,09)	BQL		BQL	3,03	ND	103,9
*Antes de la filtración **BQL = por debajo del límite de cuantificación											

Ejemplo 1a: Formulaciones de nanodispersión de docetaxel usando ácido láctico

Docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y ácido láctico se colocaron en un vaso de precipitados. El vaso de precipitados se calentó hasta 70 - 80 °C, los ingredientes se mezclaron a través de dispersión por ultrasonidos, la solución resultante se añadió a un tubo de vial a través de un filtro de 0,2 µm, al tiempo que se aplicó nitrógeno y se selló el tubo.

A fin de determinar el tamaño de partícula, una composición no acuosa, tal como se preparó usando el procedimiento general señalado anteriormente, se colocó en un tubo de ensayo. Se añadió agua purificada y el tubo se agitó a mano durante aproximadamente 20 segundos hasta obtener una solución clara. Cuando se midió el tamaño de partícula a través de una distribución de tamaño de partícula en el protocolo de medición de dispersión de luz dinámica, se observó que el tamaño de partícula promedio estaba entre aproximadamente 8 y aproximadamente 13 nm.

Las formulaciones específicas (en mg) preparadas a través del método general desvelado anteriormente se resumen en la Tabla 1a, a continuación.

Tabla 1a

N.º	Docetaxel		Aceite			Tensioactivo	Disolvente	Ácido láctico
	Anhidro	Trihidrato	MCT (NEOBEE® n.º 1053)	MCT (Panacet®)	Aceite de soja	Polisorbato 80	PEG 300 (MG-300)	
1A		4	4			95	70	0,8
1B		4	4			95	70	0,8
1C		4	4			95	70	0,8
2A	4		4			95	70	0,8
2B	4		4			95	70	0,8
2C	4		4			95	70	0,8
3A	4		4			95	70	0,8
3B		4	4			95	70	0,8
4A		4,27*			4	95	70	0,8
4B		4,27*			4	95	70	0,8
4C		4,27*			4	95	70	0,8
5A	4				4	95	70	0,8
511	4				4	95	70	0,8
5C	4				4	95	70	0,8
6	4			4		95	70	0,8

*4,27 mg de trihidrato de docetaxel es equivalente a 4 mg de docetaxel.

Ejemplo 2a: Formulaciones de nanodispersión de docetaxel usando tampón de ácido láctico

Las formulaciones de docetaxel se prepararon de acuerdo con el procedimiento general señalado en el Ejemplo 1 usando 1 mg de tampón de ácido láctico (0,80 mg de ácido láctico y 0,20 mg de lactato de sodio al 90 %) en lugar de ácido láctico. Estas formulaciones se resumen en la Tabla 2a, a continuación.

Tabla 2a

N.º	Docetaxel		Aceite	Tensioactivo		Disolvente	
	Anhidro	Trihidrato	MCT (NEOBEE® n.º 1053)	Polisorbato 80 (calidad refinada)	Polisorbato 80 (TO-10MV)	PEG 300 (MG-300)***	PEG 400 (MG-400)****
7*	4		4	95		70	
8*		4	4	95		70	
9A#	4		4		95	70	
9B#	4		4	95		70	
9C**		4	4		95	70	
91**#		4	4	95		70	
10A†		4	4		95		70
10B†		4	4		95		70
10C†		4	4		95		70
11A†		4	4		95	70	

(continuación)

N.º	Docetaxel		Aceite	Tensioactivo		Disolvente	
	Anhidro	Trihidrato	MCT (NEOBEE® n.º 1053)	Polisorbato 80 (calidad refinada)	Polisorbato 80 (TO- 10MV)	PEG 300 (MG-300)***	PEG 400 (MG-400)****
11B†		4	4		95	70	
11C†		4	4		95	70	
12A†		4	4		95	70	
12B†		4	4		95	70	
12C†		4	4		95	70	
13†		4	4		95	70	
*Lactato de sodio al 90 % deshidratado mediante radiación infrarroja **Se aplicó tratamiento de vapor (95 °C x 30 min) ***Peso molecular promedio = 300 ****Peso molecular promedio = 400 †0,80 mg de ácido láctico y 0,20 mg de lactato de sodio al 70 % #0,80 mg de ácido láctico y 0,20 mg de lactato de sodio al 90 %							

Ejemplo 3a: Estudio de estabilidad

- 5 La tasa de recuperación de docetaxel, el porcentaje de pico de degradación (tal como se mide mediante HPLC) y el pH de la formulación se midieron en un mes, tres meses y seis meses a 40 °C. El pH se midió mediante el mezclado de 3 ml de agua y 750 ml de muestra de nanodispersión de docetaxel. Los resultados de este estudio de estabilidad se muestran en la Tabla 3, a continuación. Cada formulación que tiene ácido láctico en lugar de tampón de ácido láctico o tampón de ácido láctico de lactato de sodio deshidratado presentó un aumento significativo en la estabilidad.

10

Tabla 3a

N.º	0 meses			1 mes			3 meses			6 meses		
	Docetaxel (mg)	% de pico de degradación	pH	% de tasa de recuperación (frente a 0 meses)	% de pico de degradación	pH	% de tasa de recuperación (frente a 0 meses)	% de pico de degradación	pH	% de tasa de recuperación (frente a 0 meses)	% de pico de degradación	pH
6	3,722	Ninguno	3,12	98,3	Ninguno	3,10						
1A	3,570	Ninguno	3,06	100,8	Ninguno	3,04	98,0	0,20	3,03	99,3	0,8	3,01
1B	3,550	Ninguno	3,09	102,1	Ninguno	3,03	98,1	0,30	3,05	100,7	0,8	3,01 (3,57*)
1C	3,570	Ninguno	3,08	101,6	Ninguno	3,03	97,9	0,30	3,04	100,5	0,8	3,02 (3,54*)
7	3,750	Ninguno	3,27	97,3	1,1	3,41	94,7	2,40	3,47	91,1	3,9	3,54
8	3,542	0,20	3,32	96,5	1,9	3,45	92,7	2,20	3,49	94,5	1,9	3,55
2A	3,800	Ninguno	3,04	97,4	Ninguno	3,04	97,3	0,40	3,03 (3,55*)	96,9	1,4	3,07
2B	3,784	Ninguno	3,05	99,4	Ninguno	3,03 (3,59*)	97,6	0,30	3,06 (3,56*)	97,0	1,0	3,10
2C	3,810	Ninguno	3,04	98,1	Ninguno	3,03 (3,57*)	98,1	0,40	3,02 (3,55*)	98,0	1,1	3,07
3A	3,805	Ninguno	3,04	97,5	Ninguno	3,05	96,8	Ninguno	3,07			
3B	3,635	Ninguno	3,08	97,4	Ninguno	3,05	96,8	Ninguno	3,07			
9A	3,840	Ninguno	3,44	95,3	2,1	3,57	90,2	2,50	3,60			
9B	3,640	Ninguno	3,38	96,5	1,9	3,43	91,8	1,90	3,46			
9C	3,670	Ninguno	3,44	95,5	1,6	3,56	88,4	3,40	3,57			
9D	3,650	Ninguno	3,38	96,2	1,4	3,41	87,6	4,70	3,44			
10A	3,766	0,20		96,3	2,4	3,54	90,2	2,90	3,53	88,7	2,1	3,60 (3,77*)
10B	3,722	0,20		96,7	2,1	3,57	90,9	2,80	3,57	87,4	2,2	3,63 (3,78*)
10C	3,750	0,20		96,4	2,5	3,56	91,3	2,80	3,56	88,2	2,2	3,62 (3,76*)
11A	3,740	0,20		96,9	2,0	3,52	91,2	3,40	3,55	86,4	2,9	3,61 (3,77*)
11B	3,654	0,20		97,9	1,9	3,55	91,6	3,10	3,55	88,0	2,7	3,61 (3,78*)
11C	3,732	0,20		97,0	2,2	3,55	90,7	3,30	3,55	88,2	2,6	3,62 (3,80*)
12A	3,615	0,10	3,64*	95,4	2,8	3,39	95,6	4,00	3,39	87,5	3,5	3,50 (3,70)

(continuación)

N.º	0 meses			1 mes			3 meses			6 meses		
	Docetaxel (mg)	% de pico de degradación	pH	% de tasa de recuperación (frente a 0 meses)	% de pico de degradación	pH	% de tasa de recuperación (frente a 0 meses)	% de pico de degradación	pH	% de tasa de recuperación (frente a 0 meses)	% de pico de degradación	pH
12B	3,627	0,20	3,62*	95,6	2,8	3,38	96,4	4,00	3,37	89,3	3,3	3,50 (3,69*)
12C	3,078	15,00	3,61*	95,6	18,4	3,38	96,5	20,30	3,37	87,2	20,3	3,50 (3,69*)
13	3,660	0,10		94,7	2,6	3,41	93,8	4,00	3,42	86,7	3,6	3,50 (3,70*)
4A	3,676	Ninguno	3,03	100,4	Ninguno	3,03	101,0	0,1	3,07 (3,54*)			
4B	3,618	0,10	3,02	101,4	Ninguno	3,02	101,4	0,1	3,05 (3,56*)			
4C	3,632	0,10	3,01	100,4	Ninguno	3,01	102,4	0,1	3,11 (3,57*)			
5A	3,746	Ninguno	3,04	101,9	Ninguno	3,04	102,2	0,1	3,06 (3,57*)			
5B	3,770	Ninguno	3,04	101,7	Ninguno	3,02	102,3	0,1	3,05 (3,54*)			
5C	3,732	Ninguno	3,02	102,3	Ninguno	3,01	101,6	0,1	3,02 (3,54*)			
*pH de la solución diluida de docetaxel.												

Ejemplo 4a: Formulaciones de nanodispersión de docetaxel usando ácido cítrico

5 Docetaxel, un aceite, un tensioactivo no iónico, un disolvente no acuoso y ácido cítrico se colocaron en un vaso de precipitados. El vaso de precipitados se calentó hasta 40 - 60 °C, los ingredientes se mezclaron mediante remoción, la solución resultante se añadió a un tubo de vial a través de un filtro de 0,2 µm, al tiempo que se aplicó nitrógeno y se selló el tubo. Los componentes de la formulación fueron los siguientes:

Componente	mg	% (peso)
Trihidrato de docetaxel	21,34	1,91 %
Aceite de soja	27,50	2,46 %
Polisorbato 80	610,00	54,52 %
Polietilen glicol 300	450,00	40,22 %
Ácido cítrico anhidro	10,00	0,89 %

10 La formulación se sometió a un estudio de estabilidad de la misma manera que en el Ejemplo 3, pero la tasa de recuperación de docetaxel, el porcentaje de pico de degradación (tal como se mide mediante HPLC) y el pH de la formulación se midieron después de dos semanas, un mes y dos meses a 40 °C. Los resultados de este estudio de estabilidad se muestran en la Tabla 4a, a continuación.

Tabla 4a

	Tiempo	10-deacetilo	2-debenzoxilo	Crotonal dehidro	6-oxo	4-epi	4-epi-6-oxo	Impureza especificada	no especificada	pH de la solución de muestra de DCT	pH de la infusión lista	Prueba (%)
A	Inicial*			BQL	BQL	BQL	BQL	<0,1 (0,09)		3,00	3,33	102,0
	Inicial			BQL	BQL	BQL	BQL	<0,1 (0,09)		2,99	3,33	101,8
	2 semanas			BQL	BQL	BQL	BQL		BQL	3,01	ND	104,6
	1 mes			BQL	<0,1 (0,05)	BQL	BQL		BQL	3,01	3,32	104,1
	2 meses			BQL	BQL	<0,1 (0,04)	BQL		BQL	3,03	ND	103,4
B	Inicial*			BQL	BQL	BQL	BQL		0,1	2,98	3,31	102,8
	Inicial			BQL	BQL	BQL	BQL		BQL	2,98	3,31	102,3
	2 semanas			BQL	<0,1 (0,04)	BQL	BQL		BQL	3,01	ND	104,5
	1 mes			BQL	<0,1 (0,05)	BQL	BQL		BQL	3,01	3,32	104,7
	2 meses			BQL	<0,1 (0,09)	BQL	BQL		BQL	3,03	ND	103,10
*Antes de la filtración **BQL = por debajo del límite de cuantificación												

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel no acuosa y libre de etanol que comprende:

5 docetaxel en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso;
 un aceite en una cantidad que varía del 1 al 20 % en peso;
 un tensioactivo no iónico en una cantidad que varía del 40 al 75 % en peso;
 un disolvente no acuoso en una cantidad que varía del 20 al 60 % en peso; y
 10 un componente de ácido orgánico en una cantidad que varía del 0,3 al 3 % en peso;
 en donde el componente de ácido orgánico es soluble en el disolvente no acuoso y la cantidad en peso de
 tensioactivo no iónico es igual a o mayor que la cantidad en peso de disolvente no acuoso y en donde el ácido
 orgánico contiene menos del 5 % de su base conjugada o una sal de la misma.

15 2. La formulación de nanodispersión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el docetaxel está presente en
 aproximadamente el 2 % en peso.

3. La formulación de nanodispersión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el docetaxel es docetaxel anhidro
 o trihidrato de docetaxel.

20 4. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el aceite se
 selecciona del grupo que consiste en aceites sintéticos, aceites vegetales, tocoferoles y combinaciones de los mismos,
 preferentemente en donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en aceite de soja, aceite de oliva, aceite de
 sésamo, aceite de maíz, un triglicérido de cadena media, un tocoferol o derivado del mismo y combinaciones de los
 mismos.

25 5. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el aceite se
 selecciona del aceite de soja presente en una cantidad que varía del 1 al 5 % en peso y un triglicérido de cadena
 media presente en una cantidad que varía del 1 al 5 % en peso.

30 6. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el
 tensioactivo no iónico está presente en una cantidad que varía del 50 al 60 % en peso.

35 7. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el
 tensioactivo no iónico es polisorbato 80.

8. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el disolvente
 no acuoso está presente en una cantidad que varía del 35 al 45 % en peso.

40 9. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el disolvente
 no acuoso es polietilén glicol, preferentemente en donde el polietilén glicol tiene un punto de fusión de menos de 0 °C.

10. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el
 componente de ácido orgánico está presente en una cantidad que varía del 0,5 al 1 % en peso.

45 11. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el
 componente de ácido orgánico es un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido láctico
 y ácido acético, preferentemente en donde el ácido orgánico es ácido cítrico o ácido láctico.

50 12. La formulación de nanodispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la
 cantidad en peso de aceite es igual a o menor de 2,5 veces la cantidad de docetaxel, preferentemente en donde la
 relación en peso del docetaxel respecto al aceite es de 1:0,5 a 1:2,5.

13. La formulación de nanodispersión de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

55 docetaxel en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso;
 aceite de soja en una cantidad que varía del 1 al 5 % en peso;
 polisorbato 80 en una cantidad que varía del 50 al 60 % en peso;
 polietilén glicol en una cantidad que varía del 35 al 45 % en peso; y
 60 ácido cítrico o ácido láctico en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso.

14. La formulación de nanodispersión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el polietilén glicol tiene un peso
 molecular promedio de 1.000 o menos.

15. La formulación de nanodispersión de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

65 docetaxel en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso;

un triglicérido de cadena media en una cantidad que varía del 1 al 5 % en peso;
polisorbato 80 en una cantidad que varía del 50 al 60 % en peso;
polietilen glicol en una cantidad que varía del 35 al 45 % en peso; y
ácido cítrico o ácido láctico en una cantidad que varía del 0,3 al 1 % en peso.

5

16. Una formulación de nanodispersión líquida de docetaxel libre de etanol que comprende:

- (a) una formulación de nanodispersión de docetaxel libre de etanol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
- (b) un medio acuoso;

10

para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular.