República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706932-4 A2**

BRPI0706932A2

(22) Data de Depósito: 19/01/2007
(43) Data da Publicação: 19/04/2011
(RPI 2102)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/19
A61K 31/337

(54) Título: **COMPOSIÇÃO SÓLIDA DE TAXANO LIOFILIZADA, PROCEDIMENTO PARA PREPARAR DITA COMPOSIÇÃO SÓLIDA, FORMULAÇÃO FARMAÇÊUTICA E CONJUNTO (KIT) DE DITA FORMULAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 20/01/2006 AR P06100208

(73) Titular(es): ERIOCHEM S.A

(72) Inventor(es): ANTONIO OSVALDO BOUZADA, JOSE BERNARDO ITURRASPE, JOSÉ LUCIO NUÑEZ, NORA ADRIANA MOYANO DE ITURRASPE

(74) Procurador(es): ADVOCACIA PIETRO ARIBONI S/C

(86) Pedido Internacional: PCT AR2007070013 de 19/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/082979de 26/07/2007

(57) Resumo: Composição sólida de taxano liofihizada, procedimento para preparar dita composição sólida, formulação farmacêutica e conjunto (kit) de dita formulação. Uma composição sólida de taxano (preferencialmente docetaxel e paclitaxel) liofilizada, apta para preparar formulações farmacêuticas para mamiferos, em particular a humanos, que compreende dito taxano, tensoativo, excipiente de liofilização e acido; alem de estar essencialmente livre de solvente orgânico. Aonde dita composição sólida esta livre de polissorbato 80 e de óleo de castor polioxietilado; é estéril; é solúvel em soluções aquosas em ausência de solvente orgânico; e tem densidade aparente entre 0,05 g/ml e 0,45 glml. Um procedimento de dupla liofilização para obter dita composição sólida de taxano. Uma formulação farmacêutica de um taxano que compreende dita composição sólida de taxano liofilizada e uma composição solubilizante. Um conjunto que compreende ditas composições e uma seringa.

PI0706932-4

Composição sólida de taxano liofilizada, procedimento para preparar dita composição sólida, formulação farmacêutica e conjunto (kit) de dita formulação.

A presente invenção pertence ao campo das formulações de medicamentos farmacêuticos escassamente solúveis em água. Em particular se refere a formulações de medicamentos oncológicos, aonde ditos medicamentos pertencem ao grupo dos texanos e a procedimentos de obtenção dos mesmos. Mais particularmente a formulações aptas para processos de infusão parenteral em quimioterapia oncológica própria de docetaxel e paclitaxel.

Estado da técnica

As formulações farmacêuticas de medicamentos escassamente solúveis em meios aquosos têm sido profusamente estudadas nas ultimas décadas. Tem-se desenvolvido inúmeras estratégias para tentar injetar estes medicamentos em órgãos de mamíferos, com fins de melhorar sua farmacologia e diminuir seus efeitos colaterais.

Quando se trata de formulações aptas para a preparação de soluções de infusão parenteral durante períodos prolongados, e em especial para tratamentos de quimioterapia oncológica, se apresentam problemas técnicos tais como manter estes medicamentos em solução aquosa na infusão parenteral durante os períodos de pelo menos quatro horas, para protocolos de infusão convencional e pelo menos setenta e duas horas para bomba de infusão continua.

Também são de particular interesse para a presente invenção dos compostos da família dos taxanos, que são produtos extraídos das folhas e da casca de arvores conhecidas com o nome vulgar de Tejo (*Taxus baccata e outras* espécies do gênero TAXUS), como o paclitaxel assim como produtos semi-sintéticos obtidos a partir da bacatina III ou da 10-deacetilbacatina III, também extraídas do Tejo, tais como o docetaxel. Também são de interesses para a presente invenção aqueles taxanos obtidos a partir de processos biotecnológicos. Os usos médicos de taxanos são diversos e se podem mencionar, entre outros, seus efeitos anti-tumorais. Entre os cânceres que são tratados com docetaxel, se podem mencionar: câncer da mama localmente avançado ou metastatico, câncer de pulmão de células grandes, e câncer de próstata hormono-refratario, câncer de ovário e câncer de estomago.

A patente US 4814470 de Colin, Michel y colaboradores da empresa Rhone-Poulenc Sante (Courbevoie, FR), se refere a uma composição farmacêutica de taxanos, na qual se obtém derivados da 10-deacetilbacatina III em especial o docetaxel. Este documento descreve uma síntese que culmina com a cristalização e uma formulação que compreende a dissolução dos cristais obtidos em uma mistura em partes iguais de tensoativos não iônicos e álcool. Esta formulação gelifica ao ser injetada na bolsa para infusão parenteral.

Uma serie de Patentes da companhia Rhone-Poulenc Sante (Courbevoie, FR) protegem a formulação atual de docetaxel (US 5438072, US5698582, US5714512 y US5750561). Esta tecnologia resolve os problemas da precipitação e gelificação *in situ*, mediante uma formulação que apresenta duas soluções: uma de taxano em polissorbato 80 e álcool, (que pode estar presente em concentração muito baixa) e outra de água e etanol. Estes documentos descrevem um procedimento de preparação que consiste em misturar sem agitação forte, ambas as soluções para gerar uma solução de Taxotere® de 10 mg/ml (estável entre 2 e 25° C durante 4 horas) que resolve o problema da gelificação *in situ* ao diluir esta solução em uma solução aquosa de dextrosa a 5% ou solução salina normal de cloreto de sódio a 0,9% para obter a solução de infusão em uma concentração de 0,3 a 0,74 mg/ml (estável por 8 horas entre 2 e 25° C)

Esta formulação liquida de docetaxel em polissorbato 80, (em presença ou não de álcool) apresenta problemas de estabilidade no tempo, preferindo-se sua conservação em ambientes com temperatura entre 2 e 25° C. Ademais, a presença de polissorbato 80 provoca conhecidos efeitos adversos, pela incorporação na corrente sanguínea de dito tensoativo em concentrações elevadas, necessárias para manter em solução o medicamento. O mesmo ocorre com a formulação de paclitaxel disponível no mercado que requer elevadas concentrações de Cremophor9 ®. Os efeitos adversos provocados por estes tensoativos presentes nas formulações de taxanos disponíveis no mercado, em particular docetaxel e paclitaxel, requerem de um pré-tratamento com esteroides ou anti-histaminicos previamente a quimioterapia oncológica, tal como esta descrito nos seguintes trabalhos científicos: "ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 665–685"; "Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V et al. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). Semin Oncol 1993, 20: 1–15"; "Bernstein B. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions. Ann Pharmacother 2000; 34: 1332–1335"; "Novel formulations of taxanes: a review. Old wine in a new bottle? K. L. Hennenfent1 & R. Govindan Annals of Oncology 17: 735–749, 2006 doi:10.1093/annonc/mdj100 Published online 19 December 2005".

Assim mesmo, a formulação de docetaxel atualmente existente no mercado requer, para sua utilização, um procedimento que implica em vários passos e certo risco para o pessoal medico e de enfermaria envolvido na administração dos mesmos. Ditos passos, pertinentes para assegurar a correta administração desta medicação implicam: a extração do solvente de uma ampola e sua introdução no vial que contem a solução de docetaxel; agitação suave para homogeneizar a solução, um tempo para a espera para que a espuma formada desapareça, a extração da mistura e a sua

injeção na bolsa ou frasco de perfusão com solução salina ou dextrosa; a homogeneização e finalmente a verificação por possível formação de precipitados antes da administração ao paciente (ante da existência de precipitados se deve descartar a solução preparada com o decorrente prejuízo econômico)

Todo este procedimento deve ser realizado assepticamente. Os riscos de contaminação são grandes, a operação requer pessoal especializado e de tempos prolongados. Também existem riscos de contaminação do pessoal com a solução do citotoxico que é manipulada por um processo de aerosolização do mesmo.

Existe atualmente a necessidade de simplificar este processo de administração, encurtar os tempos de preparação da formulação de perfusão e diminuir os riscos que implicam.

São conhecidos os efeitos tóxicos que apresentam os tensoativos utilizados nas formulações do docetaxel e paclitaxel, como o óleo de castor polioxietilado (Emulphor® ou Cremophor®) ou o polisorbato 80 (Tween 80®). Efeitos farmacológicos e biológicos ocasionados por estes tensoativos tem sido descritos, tais como reações agudas de hipersensibilidade, neuropatias periféricas, síndrome acumulativa de retenção de fluidos, etc. Um grande numero de pacientes não podem ser tratados pelos efeitos de ditos tensoativos, tais como pacientes cm hipersensibilidade aos mesmos, pacientes com alterações na função renal, pacientes idosos, pacientes com afecções cardíacas, etc. estes tensoativos também afetam a disposição dos medicamentos solubilizados e administrados por via intravenosa.

É por isso que se tem realizado grandes esforços no âmbito cientifico para encontrar formulações que evitem ou diminuam o uso de ditos tensoativos, entre as estratégias descritas e no estado da técnica se podem mencionar o desenvolvimento de nano-particulas de albumina, poliglutamatos análogos de taxanos, pré-drogas, emulsões, lipossomas, etc.

Incorpora-se como referencia o trabalho cientifico que descreve em detalhes os últimos desenvolvimentos e provas clinicas dos mesmos: "Novel formulations of taxanes: a review. Old wine in a new bottle?" K. L. Hennenfent1 & R. Govindan2 1St Louis College of Pharmacy, Ortho Biotech Clinical Affairs, LLC, St Louis, MO; 2Alvin J Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA accepted 7 November 2005. Otros trabajos que aportan soluciones a estos problemas son: "Castro CA et al., Pharmacol Biochem Behav. 1995 Apr; 50(4):521-6; Sanzgiri UY et al., Fundam Appl Toxicol. 1997 Mar; 36(1):54-61; ten Tije AJ et al., Clin Pharmacokinet. 2003; 42(7):665-85" ; "Constantine JW et al., Experientia. 1979 Mar 15; 35(3):338-9"; "Van Zuylen L et al., Invest New Drugs. 2001 May;19(2):125-41"; "Bergh M et al., Contact Dermatitis. 1997 Jul; 37(1):9-18) ".

A organização Mundial da Saúde OMS estimou que a dose

máxima diária de polissorbato 80 é de 25 mg/kg de peso corporal (FAO OMS. Tech. Rep. Ser. Wld. Hlth. Org. 1974, Nº 539), pelo que um homem de 75 kg de peso pode receber 1,875 gr de polissorbato 80 por dia; quer dizer que para uma dosificação de 75 mg de Taxotere® por m² comumente utilizada para câncer de pulmão ou próstata, um homem de 75 kg de peso e 1,75 m de estatura, tem uma superfície corporal de 1,9m² e receberá 143 mg de docetaxel acompanhado por ao redor de 3,6 g de polissorbato 80 (40 mg de docetaxel por ml de Tween 80®) ou seja, quase o dobro da dose diária máxima de polissorbato 80 recomendada pela OMS.

Por outro lado, as formulações de alguns medicamentos injetáveis procuram apresentar vantagens frente a formulações liquidas injetáveis, em particular naqueles casos que o liofilizado apresenta maior estabilidade química e física; quer dizer, um maior período de vida útil e uma maior resistência a temperaturas próprias de climas quentes, pertencentes à zona 4 segundo o ICh (*International Committee for Harmonization*).

Particularmente, o processo de liofilizar medicamentos muito pouco solúveis em água especialmente taxanos apresenta serias dificuldades, pois as técnicas Standard de liofilização consistem em congelar soluções cujo solvente é a água e submeter a um vácuo para conseguir sublimar a mesma. Além da água, não são muitos os solventes que permitem esta operação em condições farmacotécnicas aceitáveis. Toda boa formulação para ser liofilizada não deve apresentar problemas de "puffing", ou seja, que ao congelamento não deve gerar um sólido plastificado que produza bolhas ao sublimar-se; ademais, deve poder transmitir bem o calor, e o solvente ao sublimar-se deve originar um bloco de liofilizado de adequadas características farmacotécnicas. Ademais, a estrutura material deve cumprir com a condição de conter espaços para que o gás produzido pela sublimação do solvente possa difundir através da malha do bloco. Por outro lado, o bloco deve ser suficientemente rígido para poder suportar sua própria estrutura, com a ajuda de um excipiente, se necessário.

Diversos são as tentativas no estado da técnica que pretendem resolver o problemas da toxidade dos tensoativos não iônicos, propondo formulações liofilizadas de taxanos. Por exemplo a patente WO 99/24073 de Géczy, J (Thissen Laboratoires S.A.) propõe liofilizar docetaxel e paclitaxel a partir de uma solução hidroalcoolica destes medicamentos e ciclodextrinas. Esta solução permite obter um liofilizado que contem o taxano acompanhado de uma ciclodextrina como pó liofilizado (utiliza o 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina para o docetaxel em uma proporção mássica de aproximadamente 1:100 de principio ativo ciclodextrina) Este liofilizado se pode dissolver em solução aquosa de até 1mg/ml, pronta para a perfusão. Além disto, permite eliminar o uso de tensoativos não iônicos, esta formulação incorpora na corrente sanguínea um complemento entre a ciclodextrina e ao texano para o qual se requer um

estudo toxicológico e clinico que avalie o uso deste novo complexo entre o texano e a ciclodextrina. Alem do que, implica procedimentos complexos em sua elaboração.

Outras tentativas para obter liofilizados de taxanos se apresentam no estado da técnica, tal como o pedido de patente US 20030099674 de Chen, Andrew na qual se propõe a obtenção de um liofilizado de um taxano a partir de uma emulsão óleo/água utilizando como tensoativo a lecitina e como agente anti-aderente a sacarose. Entre os surfactantes que se mencionaram na descrição, estão os sais biliares. Dissolve-se o taxano em etanol e água, e os solventes logo são eliminados por liofilização, gerando-se um lipossoma de taxano, quando é reconstituído com água.

Por outro lado, o pedido de Patente US 20030099675 de Jeong, Seo Young propõe uma formulação liquida que conta com um solvente orgânico, um emulsificante e um monogliceridio. Propõe ainda formar uma emulsão em água a partir da formulação liquida e liofilizada. Neste documento se menciona o uso de medicamentos tais como o paclitaxel.

Nestas duas ultimas reivindicações se obtém um liofilizado de taxanos com boa solubilidade em água, porem apresentam problemas semelhantes aos mencionados anteriormente, enquanto ao uso de emulsões de taxanos, que podem modificar a farmacodinâmica dos mesmos. Naturalmente tanto emulsões ou microemulsões como os lipossomas, ao serem administrados por via endovenosa induzem respostas autoimunes e são atacados pelos macrófagos, o que provoca que uma parte importante da dosificação não estará disponível para a ação desejada, ademais de requerer, geralmente, de pré-tratamentos com esteroides e anti-histaminicos.

Outros desenvolvimentos tecnológicos como o descrito no pedido de patente US 20030187062 de Zenoni Mauricio, et al. de ACS DOBFAR S.A. propõe a obtenção de micro ou nano partículas liofilizando paclitaxel e Albumina.

É abundante a bibliografia que descreve lipossomas de taxanos, tais como a patente EP1332755, aonde se obtém um liofilizado de paclitaxel utilizando um composto tal como licitina ou colesterol, em uma solução de isopropanol ou etanol, para logo obter lipossomas que são liofilizados, sempre a partir de soluções aquosas. Uma das desvantagens que apresentam estes desenvolvimentos é que modificam a farmacodinâmica dos taxanos, que possuem uma curta vida útil e requerem presença de frio para sua conservação, ademais de gerar uma resposta imune e provocar o ataque de macrófagos que diminuem consideravelmente o efeito do medicamento.

Patentes que reivindicam micelas de polímeros são abundantes na bibliografia, tais como a US 5543158 e a US 6322805 . Em particular a US 6322805 que se refere a obtenção de micelas poliméricas biodegradáveis capazes de solubilizar medicamentos hidrofóbicos, que compreendem copolímeros em bloco

anfifílicos, que tem um componente polialquilico oxido hidrofílico e um polímero hidrofóbico biodegradável selecionado do grupo que consiste em acido polilatico, poliglicolico, acido polilatico-co-glicolico, poli(epsilon-caprolactona), derivados e misturas dos mesmos. Descreve como o medicamento hidrofóbico está atrelado na micela em ausência de ligação covalente. Estas micelas formam uma solução em água atuando como agente solubilizador. Esta solução pode ser liofilizada, conservada e reconstituída com água ou solução isotônica. Esta patente não resolve o problema de aumentar a solubilidade de taxano como tal, a não ser que apresenta um complexo processo de síntese de um copolímero especifico para gerar micelas de taxanos. Apesar das contar com testes alentadores enquanto as características de estabilidade se agregam ao medicamento, componentes que modificam radicalmente tanto a biodisponibilidade como a cinética do taxano original. Esta patente não descreve um método para obter uma solução estéril mediante reconstituição.

O documento de patente US 6780324 descreve um processo no qual que uma solução de um agente hidrofóbico biologicamente ativo é formado em combinação com um agente dispersante, e um solvente orgânico ou uma mistura que pode incluir água. Esta mistura pode ser liofilizada e rehidratada para formar uma nano dispersão ou uma solução micelar. Este desenvolvimento não perde medicamento no procedimento, pode esterilizar-se mediante filtração, e se obtém uma solução transparente mediante reconstituição, porem o liofilizado não apresenta um agente para assegurar a estabilidade do taxano, tal como um acido. Ademais, a liofilização proposta não assegura que a formulação final sólida esta essencialmente livre de solventes orgânicos propostos: t-butanol, n-butanol, dioxano, piridina, pirimidina e piperidina; o que poderia ocasionar efeitos adversos se administrados a humanos. Por outra parte o procedimento proposto requer de operações tais como sonificação, agitação intensa ou aquecimento para obter a solução a liofilizar, que bem podem destruir a micela ou provocar a degradação do taxano.

Na patente US 6610317 B2 de Julie Straub et al se descreve uma matriz porosa de paclitaxel, elaborada mediante a mistura de taxano dissolvido em solvente orgânico, especificamente etanol com polissorbato 80, outros tensoativos e excipientes como manitol para logo evaporar o solvente mediante secado por pulverização. Esta formulação propõe um sólido solúvel que apresente componentes em sua formulação tais como polissorbato 80, que podem provocar efeitos secundários. Ademais, propõe o aquecimento do medicamento para a secagem, passo que gera produtos de degradação conhecidos no estado da arte. Por outro lado, a solução de paclitaxel que se pode elaborar seguindo aos ensinamentos desta patente contem uns 80% de etanol, o que impossibilita o uso de uma liofilização como procedimento para gerar a formulação sólida que se propõe.

O pedido de patente US 2004/0247624 A1 de Evan Charles Unger, et al descreve outro método para elaborar uma formulação de medicamentos pouco solúveis em água. Propõe-se a elaboração de uma composição sólida liofilizando uma solução filtrada de solvente orgânico tal como terbutol, ciclohexano, dimetil carbonato, dimetilsulfóxido e ácido acético o medicamento pouco solúvel e pelo menos um agente estabilizador não unido covalentemente ao medicamento. O único exemplo que apresenta com paclitaxel (o exemplo 3) descreve um complexo processo de sonificação e aquecimento de uma mistura de dois polímeros em elevada concentração, t-butanol e o medicamento até chegar a solubilizá-lo. Logo se propõe uma liofilização para obtenção do pó. Utilizando os solventes que se propõe nesta reivindicação como solventes de liofilização sempre diminuem as concentrações apreciáveis dos mesmos nos sólidos liofilizados mesmo que sejam aquecidos por longos períodos.. Por ultimo se descreve uma redissolução de dito pó com outra solução de tensoativo, que finalmente não consegue dissolver todo o sólido, pois declara que existem partículas visíveis. Ademais, o aquecimento do medicamento em solução a 60°C provoca a degradação do paclitaxel. Por outra parte não contem nenhum estabilizante de taxano, por que tal formulação apresenta riscos de degradar-se.

O pedido US2005/0152979 de Marc Besman et al reivindica uma composição liofilizada de um medicamento pouco solúvel em água que contem dito medicamento, um polímero e um agente melhorador da reconstituição. Apesar de reivindicar paclitaxel e docetaxel como medicamentos suscetíveis de serem utilizados pelo invento, os testes que declara são realizados com um conjugado de paclitaxel denominado CT-2103 que é um ester de paclitaxel e um acido alfa-ppli-(L)-glutâmico, o qual apresenta uma solubilidade em soluções aquosas muito superiores ao mesmo paclitaxel. Nem paclitaxel, nem docetaxel se dissolvem nas soluções aquosas de fosfato de sódio com os excipientes e tensoativos descritos no documento.

Outras tecnologias como a dos conjugados de taxanos estão descritas em documentos tais como o pedido de patente US 20030147807 de Chun Li et al que descreve uma composição solúvel em água de taxanos, porem se refere a conjugados de paclitaxel e docetaxel, unidos a polímeros solúveis tais como acido poliglutamico, poliaspartico, etc.

Outras patentes avaliadas, que não resultam relevantes para o objeto da presente patente de invenção, porem sem duvida formam parte do estado da técnica neste campo tecnológico são as seguintes: US2005/0191323, WO9814174, US6630121, US6607784, WO2005/044225, US 2006/0127420, US2006/0078619, US2004/0091541, US2003/0215496, US2001/0018072, US5922754, WO2005025499

O atual estado da tecnologia apresenta uma grande

quantidade de soluções para obter formulações de medicamentos de baixa solubilidade em água. Sem duvida não se tem conseguido, em ditas soluções, obter uma composição sólida de taxano estéril, em particular docetaxel liofilizada que se encontre livre de solventes orgânicos residuais, e que ademais apresente certa concentração de acido que assegure a estabilidade química. Tampouco se tem encontrado no estado da técnica um procedimento de dupla liofilização que permita aproveitar a grande capacidade solubilizante dos solventes orgânicos de liofilização para finalmente obter uma composição sólida de taxano liofilizada livre dos mesmos e solúvel em água e soluções aquosas em ausência de solventes orgânicos.

Para conseguir solubilizar estes medicamentos de baixa solubilidade em meios aquosos se tem proposto, no estado da técnica anterior, grande quantidade de métodos tais como a agitação intensa, o aquecimento, sonificação, evaporação de solventes, diálises, secagem por pulverização, emulsificação/evaporação, micronização, etc. As propostas do estado da técnica anterior, que implicam a liofilização como parte do procedimento, geralmente partem de misturas que contem solventes orgânicos, água, polímeros, excipientes, tensoativos, lipídios, lipoproteínas, entre outros componentes. Estas misturas em geral fazem intervir processos de emulsificação, ou diluição complexos, os que sugerem contemplar aquecimento, sociação, agitação intensa, uso de polímeros especialmente desenhados entre outros procedimentos. O estado da técnica anterior descreve, geralmente etanol e logo se lhe agregam outros componentes, tais como tensoativos, água, excipientes, etc. Não se tem encontrado bibliografia que permita inferir que paclitaxel ou docetaxel como tais, sejam solubilizados em solução aquosa em ausência de solvente orgânico agregado à mesma.

Ademais, se tem comprovado que a presença de solventes orgânicos tais como etanol melhoram a solubilidade de taxanos, porem afetam a estabilidade propiciando a precipitação antecipada do medicamento quando é formulado em solução aquosa de perfusão. Pelo o que seria conveniente desenvolver uma formulação de taxanos livre de solventes orgânicos.

A presente invenção propõe uma composição farmacêutica livre de solventes orgânicos, de polissorbato 80 e de óleo de castor polioxietilado, o que torna necessário o pré-tratamento habitual com histaminicos ou esteroides em terapias oncologicas com taxanos, e ademais permite diminuir os tempos de administração por perfusão.

Uma grande quantidade de efeitos adversos são atribuídos ao polissorbato 80, e é por isso que esta nova composição sólida de taxano liofilizada permite preparar uma formulação de perfusão que poderá ser administrada a pacientes que hoje não podem recebê-la, tais como pacientes com afecções renais, cardíacas, sensíveis ao polissorbato 80, etc. Incluso também pode ser ampliada sua utilização a

cânceres de rins, pois não contem polissorbato 80, que gera síndrome de retenção de fluidos.

As tecnologias que utilizam solventes orgânicos tais como terbutanol, ciclohexano, dimetil carbonato, dimetilsulfóxido, dioxano, ou acido acético para elaborar taxanos liofilizados não resolvem o problema da presença residual destes solventes no pó liofilizado, que não se eliminam nem pelo aquecimento por longos períodos. É sabido que alguns destes solventes orgânicos poderiam apresentar problemas de toxidade, e poderiam ser causa de rações adversas se tais composições liofilizadas forem administradas a humanos. Ditos taxanos liofilizados não cumprem com normas tais como a ICH Q3C que permite solvente residual em produtos sólidos farmacêuticos de até 0,5% de acido acético e de até 0,3% de dioxano por exemplo.

Por outro lado, os liofilizadores utilizados em plantas farmacêuticas estão preparados para liofilizar soluções aquosas, pelo o que, no geral, são de aço inoxidável, permitindo que seja realizada a esterilização com vapor como o que exigido pelas normas vigentes. Estes liofilizadores não estão preparados para trabalhar com solventes orgânicos como os mencionados no parágrafo anterior. Estes solventes orgânicos são tóxicos, corrosivos, inflamáveis ou explosivos. Por exemplo, o acido acético é uma agente corrosivo e solvente como o dioxano, o terbutanol e o dimetilsulfóxido, por sua toxidade e inflamabilidade requerem de infra-estrutura adicional de produção para evitar acidentes. Ditas infra-estruturas, em liofilizadores farmacêuticos de produto final, é muito custosa e de complexa implementação.

Em troca, os liofilizadores de produção de ingredientes ativos farmacêuticos a granel requerem de sanitizadores menos exigentes que a esterilização por vapor. Ademais, a liofilização a granel requer liofilizadores menores que os equipamentos utilizados para liofilizar produtos farmacêuticos finais em escala. Em conseqüência, a liofilização de produtos farmacêuticos, liofilizados a partir de soluções que contem ditos solventes orgânicos, apresenta um problema operativo de complexa e custosa solução. A presente invenção resolve este problema: propõe a liofilização a granel, em um liofilizador de produção de ingredientes ativos farmacêuticos, de uma solução de taxano com solvente orgânico de liofilização, resultando um ativo farmacêutico de solubilidade melhorada, o qual se solubiliza em solução aquosa livre de solvente orgânico e se liofiliza em escala, em um liofilizador farmacêutico para produto final. Desta maneira se aproveitam as vantagens de ditos solventes orgânicos de liofilização e ao mesmo tempo se obtém um produto final farmacêutico livre de ditos solventes, fazendo uso de um liofilizador farmacêutico padrão sem modificações, pois processa soluções aquosas.

Breve descrição da invenção

É um objeto da presente patente de invenção uma

composição sólida de taxano liofilizada, apta para preparar formulações farmacêuticas para mamíferos, em particular humanos, e compreende ditos taxano, tensoativo, excipiente de liofilização e acido; e ademais é essencialmente livre de solvente orgânico. Donde dita composição sólida é livre de polissorbato 80 e de óleo de castor polioxietilado; é estéril; é solúvel em soluções aquosas em ausência de solvente orgânico; e tem uma densidade aparente entre 0,05 g/ml e 0,45 g/ml; preferentemente uma densidade aparente de entre 0,10 g/ml e 0,35 g/ml.

É outro objeto da presente invenção prover um procedimento para elaborar dita composição sólida de taxano liofilizada, que compreende os seguintes passos:

a)devolver um taxano em um solvente orgânico de liofilização

b) liofilizar

c) dissolver o taxano liofilizado do passo anterior em uma solução aquosa

d) liofilizar a solução aquosa de taxano obtida do passo c)

Onde dito solvente orgânico de liofilização é selecionado do grupo compreendido por dioxano, acido acético, dimetilsulfóxido e suas misturas, preferentemente de dioxano ou acido acético. E ademais dito taxano do passo a) se dissolve só em dito composto lipidico ou protéico. Para outra parte dita solução aquosa do passo c) compreende água, acido e pelo menos um tensoativo, e mais um excipiente de liofilização, que somente outorga estrutura à base ou bloco da liofilização.

Por outra parte dito procedimento compreende mais um passo aonde se esteriliza por filtração mediante membrana esterilizante, sendo esta filtração executada sobre a solução obtida do passo a), sobre a solução obtida no passo c) ou sobre ambas.

Dito procedimento permite a elaboração de dita composição sólida que contem menos de 0,5% de solvente orgânico, preferentemente dita composição sólida é essencialmente livre de solvente orgânico.E ademais dita composição sólida é solúvel em solução aquosa em ausência de solvente orgânico, e tem uma densidade aparente de entre 0,05 g/ml e 0,45 g/ml, mas preferencialmente entre 0,10 g/ml e 0,35 g/ml.

Outro objeto da presente invenção é prover uma formulação farmacêutica de taxano, apta para ser esterilizada em soluções injetáveis para mamíferos, preferencialmente para humanos, que compreende dita composição sólida e uma composição solubilizante de dita composição sólida que é uma solução aquosa em ausência de solvente orgânico, preferencialmente uma solução aquosa de tensoativo, preferencialmente ao Solutol®HS15.

Outro objeto da presente invenção é fornecer um conjunto de elementos (kit) que compreende: um primeiro recipiente que contem dita composição

sólida de taxano liofilizada, um segundo recipiente que contem uma composição solubilizante de dita composição sólida de taxano; e uma seringa.

Uma forma preferida da presente invenção resulta quando dita é preenchida e compreende o primeiro recipiente e dito segundo recipiente.

Outro objeto da presente invenção é um conjunto de elementos (kit) para a preparação da formulação injetável da presente invenção de um taxano apta para preparar soluções de infusão parenteral para mamíferos, preferivelmente humanos, que compreende dita composição sólida de dito taxano liofilizado; uma composição solubilizante de dita composição sólida de dito taxano,; uma seringa que permite mesclar dita composição solubilizante com dita composição sólida de dito taxano e obter uma solução transparente e estável de taxano.

Onde dito tensoativo é selecionado de um conjunto compreendido por macrogol hidroxiestarato, poloxamero, polivinilpirrolidona ou suas mesclas, sendo preferencialmente Solutol® HS15; dito acido é selecionado do conjunto compreendido por acido cítrico, lático, tartarico, ascórbico, clorídrico e suas mesclas, preferencialmente acido cítrico; dito excipiente de liofilização é selecionado do grupo compreendido por manitol, Lutrol® F68, sorbitol, lactose, glucose, povidona, xilitol, Kollidon® 17PF e 12PF (K17PF y K12PF); e dito taxano é selecionado do grupo compreendido por derivados da bacatina III, a10-deacetilbacatina III, seus conjugados, seus sais, seus hidratos e solvatos, preferentemente é docetaxel, seus sais, seus hidratos ou solvatos, ou paclitaxel, seus sais, seus hidratos ou solvados.

Descrição detalhada da invenção

Na presente invenção se entende como taxano compostos extraídos das folhas e cascas de uma árvore conhecida vulgarmente como Teixo (Taxus baccata e outras espécies do gênero Taxus), como paclitaxel, bem como produtos semi-sintéticos obtidos a partir do bacatina III ou do 10-deacetilbacatina III,também extraídos do Teixo como o docetaxel. Análogos sintéticos e semi-sinteticos, conjugados, seus derivados, seus sais,solvatos e hidratos de docetaxel e paclitaxel também estão compreendidos na definição de taxano. Também estão compreendidos aqueles taxanos obtidos a partir de processos biotecnologicos. Os usos médicos dos taxanos são diversos e se podem mencionar, entre outros, seus efeitos anti-tumorais. Entre os cânceres que são tratados com docetaxel, por exemplo, são os seguintes: o cancro da mama localmente avançado ou metastático câncer de pulmão de células não pequenas, cancro da próstata hormônio-refratário cancro do ovário e do estômago.

No presente documento se entende por solvente orgânico de liofilização um solvente orgânico que tem um ponto de fusão relativamente elevado, superior a -10 ° C para permitir a sua solidificação e posterior liofilização, mas inferior a 25 ° C para permitir que seu trabalho como um líquido à temperatura ambiente. Entre

outros, ácido acético, dioxano, e dimetilsulfóxido incluem um kit que pode ser utilizado para realizar esta invenção. Estes solventes permitir a fácil e rápida dissolução do mal solúvel em água drogas, especialmente taxanes, sem pressa e sem aquecimento durante longos períodos de tempo; nomeadamente permitir dissolver docetaxel e paclitaxel. São igualmente considerados solventes orgânicos de liofilização as misturas destes solventes.

"Essencialmente isentas de solventes orgânicos", significa isentos de solventes orgânicos para melhorar a solubilização, tais como o etanol e livre de solvente orgânico de liofilização. Cabe notar que a frase essencialmente isento de solventes orgânicos refere-se a estes ditos solventes orgânicos de liofilização não são detectáveis por cromatografia em fase gasosa com detector de massa que é capaz de registrar a presença desses solventes a partir de uma concentração de 0003%.

O terbutanol é mencionado no estado da técnica como um solvente que pode ser utilizado para solubilizar Taxanos. É verdade que mistura com solventes orgânicos de liofilização isso é possível, mas os testes laboratoriais indicaram que esse solvente não atinge plenamente as concentrações de taxano, especialmente docetaxel e paclitaxel, necessárias para esta presente invenção. São preferidos para esta invenção ácido acético e dioxano.

Os tensoativos que são suscetíveis de serem utilizados neste invento estão compreendidos na seguinte lista: polietileno-glicol, polivinilpirrolidone, poloxamer, hidroxi-propil-cellulose, hidroxi-etil-celulosa, polimetacrilato, polilisina, álcool polivinílico, poliácido acrílico, polióxido de etileno, ácido hialurônico, e sulfato de dextrano seus derivados, estearato calcico, monoestearato glicerol, álcool cetoestearílico cera emulsionante de cetomacrogol, sorbitano ésteres, éteres polioxietileno alquil, éteres macrogol, derivados de petróleo rícino polioxietileno, polissorbatos, polissorbato 80, ésteres de ácidos graxos polioxietilensorbitano, estearatos polioxietileno, dodecilsulfate carboximetilcelulose de sódio cálcio, sódio carboximetilcelulose, metilcelulose, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, não cristalino de celulose, Triton.

A realização desta invenção preferida inclui como tensoativos macrogol hidroxiestearato, poloxamer, polivinilpirrolidona, povidona, ou misturas. Em particular, prefere-se o Lutrol ® F68, Solutol ® HS 15 (Polietileno glicol-15-hidroxiestearato), Kollidon ® 17PF ou 12PF (K17PF ou K12PF), produzidos pela empresa BASF ou misturas.

O Solutol ® HS 15 é um macrogol hidroxiestearato. É também conhecido com os seguintes títulos: Polietilen glicol-15-hidroxiestearato, polietilen glicol 660 12-hidroxiestearato, macrogol-15-hidroxiestearato, N. º CAS: 70142-34-6. É utilizado em injetáveis solubilizar ativos hidrofóbicos e evitar a sedimentação e recristalização. A sua baixa toxicidade e extraordinário poder solubilizante permitir a sua utilização em concentrações elevadas. Ele tem mostrado uma muito baixa liberação de

histamina após a administração à mamíferos, em comparação com polissorbatos ("Aplicações de Solutol ® HS 15-um potente solubilisado com uma baixa toxicidade" F. Ruchatz). Alguns estudos sugerem que este pode apresentar solubilização como um efeito colateral desejado reversão da resistência múltipla apresentando algumas células cancerosas quanto anticancerígenos drogas. (KH Frömming et al., Acta Pharm. Technol. 36 (4), 1990, 214-220; Coon JS et al., Cancer Res. 51 (3), 1991, 897-902; JS Coon, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 33, 1992, 484; D. Hoover et al., Fundam. Appl. Toxicol. 14 (1990), 589 pp.).

A densidade aparente do liofilizado se define como a razão entre a massa de Taco ou bloco de liofilização em gramas e o seu volume em mililitros.

A presente invenção fornece uma sólida composição do taxano liofilizada, adequado para preparar formulações farmacêuticas para mamíferos, incluindo seres humanos, que apresenta estabilidade química, permitindo a sua conservação à temperatura ambiente, em climas tropicais e subtropicais, o que facilita a operação de preparação da perfusão infusão, que é isento de ausência de óleo de castor polioxietilado e polissorbato 80; permite o tratamento de câncer ; uso em doentes com hipersensibilidade a estes tensoativos, doentes com insuficiência renal, síndrome de retenção como o sal, os doentes idosos, os doentes com anomalias cardíacas, e assim por diante.

Além disso, dita composição dos sólidos taxano liofilizada, é solúvel em soluções aquosas, em especial na água, é essencialmente isento de solventes orgânicos e tem estabilidade química apresentada pela presença de ácido, na sua formulação.

O procedimento da presente invenção, que se pode elaborar um dita sólida composição de taxano liofilizada, consiste em dissolver um taxano em um solvente orgânico de liofilização e submeter dita dissolução a uma primeira liofilização. A base ou o bloco formado, que contém uma concentração de solvente orgânico de liofilização de até 8%, em peso, então é reconstituído com solução aquosa e submetido a uma segunda liofilização.

Em suma, este processo de elaboração de uma dita sólida composição do taxano liofilizado, inclui os seguintes passos:

a) dissolver um taxano em um solvente orgânico de liofilização

b) liofilizar,

c) dissolver o taxano liofilizado da etapa anterior em uma solução aquosa,

d) liofilizar a solução aquosa de taxano obtidos na etapa c).

A presente invenção representa um método inovador de dupla liofilização de uma solução de taxano em um solvente orgânico de liofilização, aonde dita solução se obtém sem a necessidade de meios externos, quer mecânicos ou

térmicos para conseguir uma rápida e completa dissolução. Dita solução é submetida a uma primeira liofilização a granel da qual se obtém um bloco sólido ou Taco (bolo) contendo apenas dito liofilizado taxanos e restos de solvente orgânico da liofilização, este é o taxano liofilizado sólido intermediário. Isto é conseguido através de um processo muito simples, obter uma grande área de atividade farmacêutica específica e melhora notavelmente a sua solubilidade. Este taxano liofilizado em presença de ácido e um excipiente de liofilização e sofre uma segunda liofilização em um liofilizador farmacêutico de produto final a granel. Obtém-se desta maneira, a composição sólida de taxano liofilizada da invenção. Esta segunda liofilização não exige nenhuma infra-estrutura especial para lidar com essa solução aquosa, porque é isento de solventes orgânicos.

Ditos solventes orgânicos de liofilização gerar uma solução estável fisicamente, e a estabilidade química destes taxanes não é afetada. Comprova-se que o bloco de liofilização, que se obtém a partir de uma solução que contém apenas um solvente orgânico de liofilização das características mencionadas, na falta de água, de tensoativos, e de qualquer outro excipiente, é extremamente solúvel em soluções aquosas de tensoativos.

A solubilização de dito taxano liofilizado intermediária, em solução aquosa de tensoativo é possível pelas características particulares específicas do mesmo: grande área de superfície de densidade inferior a 0,1, de preferência entre 0004 e 0,05 g/ml, e ausência de nenhum outro componente. Os taxanos tais como paclitaxel ou docetaxel como APIs disponíveis no mercado não são solúveis em soluções aquosas, na ausência de solventes orgânicos agregados.

O procedimento da invenção permite diminuir os solventes orgânicos da liofilização residuais no produto final, porque a segunda liofilização na qual o solvente é água. Esperam-se teores de resíduos de solventes na segunda liofilização de menos de 0,5% referidos ao montante de docetaxel, de preferência menos de 0,1%, preferencialmente a uma sólida composição do taxano liofilizada essencialmente isento de solventes orgânicos.

O taxano liofilizado intermediário se dissolve em soluções aquosas de polímeros ou de mistura de polímeros tais como o Lutrol ® F68, Solutol ® HS15, Povidona K12PF ou K17PF. O agregado adicional de etanol pode facilitar a dissolução embora geralmente diminua geralmente a estabilidade física, pelo o que se prefere não utilizá-lo.

Ditas soluções aquosas de taxano preparadas com Solutol ® HS15, em diferentes concentrações, têm a desvantagem de não poderem ser liofilizadas diretamente, pois este polímero é apresentado como um sólido de baixo poder de liquefação (30-40 ° C), nos estágios finais da liofilização perde a sua estrutura e termina em um compacto liofilizado em forma que não pode ser completamente seco ou

ser facilmente misturado para obter a pré-mescla. O inconveniente pode ser resolvido, adicionando um sólido excipiente de liofilização com maior ponto de fusão como manitol, Lutrol ® F68, sorbitol, lactose, glicose, povidona, xilitol, Kollidon ® 17PF e 12PF (K17PF e K12PF) ou de outra, de modo que se produza uma solução que, ao ser liofilizada mantém a estrutura esponjosa e permite fácil dissolução da composição sólida do taxano liofilizada da invenção, incluindo utilizando apenas água para solubilizar a composição do sólido taxano liofilizado para a preparação da mistura para ser injetada na solução de perfusão.

A densidade aparente dos liofilizados tem sido cuidadosamente avaliadas e trazem um grande numero de experiências têm sido obtidos valores de densidade aparente nos quais os efeitos técnicos da invenção são possíveis, tais como a fácil reconstituição da composição dos sólidos em um taxano liofilizado em solução aquosa livre de solvente orgânico . Tem-se comprovado que a solubilidade do composição sólida da invenção melhora como a densidade aparente da mesma diminui. Ou seja, quanto menor a densidade do bloco de liofilização mais rapidamente se dissolve. Além disso, se a densidade do granel sólido taxano liofilizada composição desta invenção é de muito baixa concentração de tensoativos não consegue manter em solução para dito taxano, precipitando rapidamente.

Estes valores de densidade aparente, são, para o taxano liofilizado intermediário, menores de 0,1 g/ml, de preferência entre 0004 g/ml e 0,05 g/ml, mais de preferência entre 0006 g/ml e 0,02 g/ml . No que diz respeito à composição do sólido taxano de liofilizados desta invenção os valores de densidade aparente são as que dizem respeito ao intervalo entre 0,10 g/ml e 0,45 g/ml, de preferência entre 0,15 g/ml e 0, 35 g/ml.

Quando se dissolve dito taxano liofilizado intermediário, de preferência preparadas com docetaxel, em dita solução aquosa de tensoativo o pH da solução resultante contendo Solutol ® está dentro do intervalo de 6,06 a 7,70. Observa-se um elevado grau de degradação química dos taxanos quando o pH se mantém em valores superiores a 6, inclusive docetaxel, que degrada principalmente 7-epi-docetaxel, em uma percentagem que pode atingir 60% nas condições descritas.

Para resolver este problema técnico, ácido é adicionado à solução aquosa de surfactante e, em seguida, se dissolve no mesmo, taxano liofilizado intermediário. Adicionando ácido proporciona-se estabilidade para a composição química dos sólidos taxano liofilizada da invenção.

A adição de ácido tem demonstrado aumentar significativamente a estabilidade do taxano para obter dita composição sólida de taxano liofilizada, com uma pureza superior a 99%, no caso de docetaxel. Entre o grande número de ácidos que podem ser utilizados para implementar esta invenção pode ser

indicados: málico, ácido tartárico, ácido clorídrico, cítrico, etc., Qualquer técnico no matéria pode determinar o uso de qualquer outro ácido utilizado para produtos farmacêuticos . De preferência ácido cítrico é usado em um montante superior a 20 mg de ácido cítrico por grama de Solutol ® HS15.

O procedimento da presente invenção inclui também um passo em que se esteriliza por filtração através de membrana esterilizante, sendo esta filtração executada sobre a solução de solvente orgânico de liofilização, obtida na etapa a), a solução aquosa obtida na etapa c) ou ambos.

Dita filtração esterilizante é realizada com filtros de 0,2 ou 0,22 mícrons. Esta filtragem é feita antes da liofilização, produzindo desta operação um pó estéril como composição sólida da invenção. A composição solubilizante também se esteriliza através de filtração. Desta forma, evita-se a esterilização dos sólidos, envolvendo processos complexos, oneroso e arriscados para a droga.

A presente invenção fornece também uma fórmula farmacêutica que inclui dita composição sólida de taxano liofilizada e uma composição solubilizante, que são misturados antes da utilização dando uma solução transparente.

A presente invenção, em uma forma preferida de execução, inclui uma combinação de um primeiro recipiente, que contém a composição sólida de taxano liofilizado da invenção, um segundo recipiente contendo a composição solubilizante de invenção e de uma seringa.

Em outra forma preferida de realização dita seringa é preenchida e contendo esses recipientes e independentes entre si, com meios de se comunicar com estes contentores antes da administração, e, opcionalmente, com um filtro.

Em uma versão preferida da invenção que é preenchida a seringa estéril e inclui tais compartimentos. Assim, a preparação da formulação de perfusão é simplificado, uma vez que se ponha em contato ambos os compartimentos, e o bom movimento é alcançado através da dissolução da composição dos sólidos taxano liofilizada na composição solubilizante e, finalmente, é injetado no saco ou frasco de perfusão contendo soro fisiológico ou dextrose. Além dessa seringa pre-esteril permitir reduzir significativamente a execução em vezes, eliminando uma grande percentagem de risco de contaminação do produto, tais como de enfermeiros e doente, ela existe hoje como o produto comum de mercado.

A solução farmacêutica de infusão que é formulado com a composição dos sólidos taxano liofilizados desta invenção contém menos de 1 mg/ml taxano em soro fisiológico ou dextrose normal e também contém surfactante, de preferência Solutol ® essencialmente isento de solventes orgânicos.

Além disso, esta solução de perfusão farmacêutica para a

infusão de taxanes em mamíferos, incluindo seres humanos, para o tratamento do câncer, exige menores tempos para o processo de perfusão (inferior a 30 minutos) e que não necessita de pré-tratamento com anti-histaminicos ou corticosteróides, porque é livre de polissorbato 80, óleo, polioxietilado, e de emulsões e de lipossomas.

Tanto a diminuição do tempo de preparação operacional da perfusão da solução como a diminuição em tempos de perfusão durante a administração da formulação da invenção, prevê os seguintes benefícios: maior atenção aos pacientes no hospital, melhoria do atendimento dos serviços dia de oncologia clínica do atual sistema de saúde (públicos e privados); reduzir os custos de exploração, em bases farmacoeconomia, através da melhor utilização de recursos de saúde e priorizar a segurança do pessoal de saúde envolvidos no tratamento deste (é reduzido para quase 0 risco de contacto com a solução de diluição inicial pele e mucosas do operador).

Vale a pena notar que outras drogas que são susceptíveis de serem utilizadas como um ativo farmacêutico em vez do taxano descrito, para implementar esta invenção são: albuterol, adapaleno, doxazosina mesilate, Mometasone furoate, ursodiol, anfotericina, maleato enalapril, felodipine, nefazodone HCl, valrubicina, albendazol, estrógenos conjugados, acetato de medroxiprogesterona, nicardipine cloridrato de tartarato zolpidem, besilato de amlodipina, etinilestradiol, omeprazol, rubitecán, besilato de amlodipina/benazepril cloridrato, etodolac, cloridrato de paroxetina, Atovaquone, felodipine, podofilox, paricalcitol, betametasona dipropionate, fentanil, dicloridrato pramipexole, a vitamina D3 e análogos relacionados, finasterida, quetiapine fumarato, alprostadil, candesartán, cilexetil, fluconazol, ritonavir, busulfan, carbamazepina, flumazenil, risperidona, carbidopa/Levodopa, ganciclovir, saquinavir, amprenavir, carboplatina, gliburida, cloridrato de sertralina, rofecoxib, carvedilol, halobetasol propionato, citrato de sildenafil, celecoxib, clortalidona, imiquimod, sinvastatina, citalopram, ciprofloxacina, cloridrato de irinotecano, sparfloxacin, efavirenz, monohidratado de cisaprida, lansoprazol, cloridrato de tansulosina, mofafinil, azitromicina, claritromicina, letrozole, cloridrato de terbinafina, maleato rosiglitasona, cloridrato de lomefloxacina diclofenaco sódico, cloridrato de tirofiban, telmisartan, diazapam, loratadina, toremifene citrato, talidomida, antídotos Dinoprostone, mefloquine cloridrato, trandolapril, docetaxel, cloridrato de mitoxantrona, tretinoína, etodoac, triancinolona acetato de estradiol, ursodiol, mesilato nelfinavir, indinavir, beclometasona dipropionate, oxaprozina, flutamida, famotidina, nifedipina, prednisona, cefuroxima, lorazepam, digoxina, lovastatina, griseofulvina, naproxeno, ibuprofeno, isotretinoína, citrato de tamoxifeno, Calcioantagonista, alprazolam e amiodarona, anfotericina B, ciclosporina, etoposide, topotecan, Melfalano, idarubicina, doxorrubicina, vinorelbine, vincristina e vimblastina.

Neste documento se faz referência a concentrações de

peso em peso (p/p) quando não faz referencia explicita a outro tipo de grandezas.

Para uma melhor compreensão dos aspectos técnicos e funcionais desta invenção, e sem implicar uma restrição do âmbito de aplicação do presente pedido, é indicado a seguir um conjunto de exemplos que envolve aplicação de algumas das alternativas ao atual invenção uma série de exemplos que permitem comparativos valorizando as diferenças que surgem na frente da arte anterior.

EXEMPLOS

Materiais: Nos experimentos foram utilizados frascos de vidro tipo I, 20 milímetros da boca, órgão diâmetro de 22 mm de altura de 27 mm, Nuova OMPI, com uma capacidade nominal de 7 ml. Rolhas apirógenos liofilização a 20 mm são butil brometo, Helvoet Pharma.

Os solventes usados tinham PA de qualidade. Ácido acético marca Merck, Arte 1,000632511; Dioxane marca tédio, art DR-0480; Etanol marca Merck, Arte 1,009832511. A qualidade da água é utilizada água destilada para injeção (WFI), de acordo com as especificações da USP e do PE. Solutol ® HS15 marca registrada da BASF, Art. No. 51633963; Lutrol ® F68 (poloxamer 188) marca BASF, Art. No. 51633115; Lutrol ® E400, marca BASF, Art. No. 51632267; Kollidon ® marca BASF, Arte No.: 51598188.

As experiências de liofilização foram realizadas num liofilizador Advantage VIRTIS uma unidade comandado, HPLC determinações foram feitas, em um computador HPLC Beckman Gold Sistema módulo com solvente modelo 118, detetor diodos resolução Modelo 116 e Wilson modelo auto 234, ò Waters HPLC em um computador modelo 1525 bomba binária, ao abrigo de um detector diodo modelo 2996, um forno de circulação forçada Alltech (coluna termostato Jetstream Plus 2) e amostrador automático Waters 717 Plus. O teor de solventes foram analisados utilizando um sistema de cromatografia de gás Agilent Technologies 6890N GC sistema injector com Agilent Technologies 7683 Série B, com um amostrador Perkin Elmer Head Space Turbo Matrix 40, e um detector seletivo de massa Agilent Technologies 5973 Rede Massa seletivo detector.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

Em um recipiente de 500 ml foram colocados 6624 gramas de docetaxel (API disponível no mercado) e dissolvido em 275 ml de dioxano. Uma vez dissolvida iniciou-se um ciclo de liofilização com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -3 ° C para 1500 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 30 ° C para 1700 min 30 ° C. O taxano liofilizada intermediária obtidos em um montante de 6903 g é apresentado como um sólido de aspecto uniforme que tem uma densidade de 0025 g/ml e tem um teor residual de dioxano 8,6%, conforme medido por

cromatografia em fase gasosa e em massa detector. A pureza da presente docetaxel taxano liofilizado intermédia, tal como medido por HPLC, foi determinada em um 99,69% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm de 5 mícrons, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e gaseificada

Exemplo 2

Em um recipiente 250 ml colocado 2319 gramas de docetaxel anidro (API disponível no mercado), título 98,2%, produto anidro e são dissolvidos em 160 ml de ácido acético. Uma vez dissolvido é esterilizado usando 0,22 mícron filtro liofilizada e após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 1500 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 25 ° C durante 1470 e 380 min min 30 ° C. O taxano liofilizado estéril intermédios obtidos em um montante de 2,18 g apresenta-se como um sólido de aspecto uniforme, que tem uma densidade de 0014 g/ml e tem um teor de ácido acético residual de 0,8% medido por cromatografia em fase gasosa e detector de massa. A pureza do docetaxel liofilizado, medida foi determinada por HPLC num 99,35% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5 microns, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e gaseificada

Exemplo 3:

Em um recipiente de 100 ml são colocados 0874 gramas de docetaxel anidro (API disponível no mercado), título 98,3%, com base anidra e dissolvido com 64 ml de ácido acético. Uma vez liofilização foi dissolvida após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 2400 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 30 ° C para 1490 min. O taxano liofilizada intermediária obtidos em 41 amostras em frascos de 20 mg de docetaxel cada um apresenta-se como um sólido de aspecto uniforme. A pureza do docetaxel lioflizado, medida foi determinada por HPLC num 99,24% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5 microns, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas. 8 destes frascos dissolvem facilmente em um volume de 2 ml de uma solução aquosa, constituído por Solutol ® HS15: povidona (K17PF): água (25:5:70). Uma vez pretaponan ser dissolvido e liofilização realizadas na sequência de um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -3 ° C para 1500 min, 1500 ° C durante 5 minutos e secagem final de 25 ° C para 2910 min. Ela recebe uma sólida composição do taxano liofilizada, na ausência de ácido com uma pureza de 73,76% do

docetaxel medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5-micron, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas.

Exemplo 4

Em um recipiente de 100 ml são colocados 446 mg liofilizados intermédio taxano (docetaxel), obtido no Exemplo 1 e dissolvem facilmente em um volume final de 40 ml de uma mistura de Solutol ® HS15: Manitol: ácido cítrico: água (25:5:0525:69475). Uma vez dissolvido é esterilizado por filtração com esterilização 0,22 micron filtro e dosada 2 ml desta solução nos frascos de 7 ml. Ficamos com 18 doses de 20 mg de docetaxel cada, que são realizadas pretaponan liofilizada e após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 1500 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 25 ° C para 2120 min. Ela recebe sólidos taxano liofilizada composição da invenção, estéril, como um bloco ou Taco uniformemente com uma densidade de 0,32 g/ml. A pureza do docetaxel obtidos por este processo de liofilização é 99,54%, medida em percentagem da área detectada por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 milímetros x 15 cm 5-micron, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas. E que contenha dioxano indetetável residual, medido por cromatografia de massa e de detetor.

Exemplo 5:

Em um recipiente de 100 ml são colocados 446 mg liofilizados intermédio taxano (docetaxel), obtido no Exemplo 1 e dissolvem facilmente em um volume final de 40 ml de uma mistura de Solutol ® HS15: Manitol: ácido cítrico: água (25:5:0,65:69,35). Uma vez dissolvido é esterilizado por filtração (0,2 micron membrana) dosada 2 ml desta solução nos frascos de 7 ml. Ficamos com 18 doses de 20 mg de docetaxel cada, que são realizadas pretaponan liofilizada e após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 1500 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 25 ° C para 2120 min. Ela recebe sólida composição da invenção taxano liofilizado estéril, como um bloco ou Taco uniformemente com uma densidade de 0,32 g/ml. A pureza do docetaxel obtidos por este processo de liofilização é 99,70% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5 microns, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas. E que contenha dioxano indetectável residual, medido por cromatografia de massa e de detector. O liofilizado é dissolvido em 4 ml de água para injetáveis, resultando uma solução pH = 2,8.

Exemplo 6:

Em um recipiente 250 ml colocado 1117 mg liofilizados intermédio taxano (docetaxel), obtido no Exemplo 1 e dissolvem facilmente em um volume final de 150 ml de uma mistura de Solutol ® HS15: Manitol: ácido cítrico água (16, 7:3,3:0,43:79,57). Uma vez dissolvido é esterilizado por 0,22 mícron filtro, e dosada 3 ml desta solução nos frascos de 7 ml. Ficamos com 48 doses de 20 mg de docetaxel cada, que são realizadas pretaponan liofilizada e após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 1500 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 25 ° C para 5100 min. A composição liofilizado estéril sólido obtido é apresentado como um bloco ou Taco uniformemente, com uma densidade de 0,21 g/ml. A pureza do docetaxel obtidos por este processo de liofilização é 99,64% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5 microns, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas. Com um teor de umidade de 0,07% e contendo dioxano residual indetectável e medidos por cromatografia massa detector.

Exemplo 7:

Em um recipiente de 100 ml são colocados 447 mg liofilizados intermédio taxano (docetaxel), obtida no exemplo 2 e dissolvem facilmente em um volume final de 40 ml de uma mistura de Solutol ® HS15: Manitol: ácido cítrico: água (25:5:0525:69475). Uma vez dissolvido é esterilizado por filtração e dosada 2 ml desta solução nos frascos de 7 ml. Ficamos com 18 doses de 20 mg de docetaxel a cada ser levada pretaponan liofilizada e após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 1500 min, 10 ° C por minuto e 1500 secagem final de 25 ° C para 2120 min. A composição estéril som é apresentado como um bloco ou Taco uniformemente, com uma densidade de 0,32 g/ml. A pureza do docetaxel obtidos por este processo de liofilização é 99,46% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5 microns, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas.

Exemplo 8:

Em um recipiente de 100 ml são colocados 446 mg liofilizados intermédio taxano (docetaxel), obtida no exemplo 2 e dissolvem facilmente em um volume final de 40 ml de uma mistura de Solutol ® HS15: Manitol: ácido cítrico: água (25:5:0,65:69,35). Uma vez dissolvido é esterilizado com 0,2 microns filtro e dosada 2 ml desta solução nos frascos de 7 ml. Ficamos com 18 doses de 20 mg de docetaxel cada, que são realizadas pretaponan liofilizada e após um ciclo de secas congelem-palco com congelamento -60 ° C durante 240 minutos, e liofilização de -5 ° C para 1500 min, 10 ° C durante 1500 minutos e secagem final de 25 ° C para 2120 min. A sólida composição da

invenção é estéril e é apresentado como um bloco ou Taco uniformemente, com uma densidade de 0,32 g/ml. A pureza do docetaxel obtidos por este processo de liofilização é 99,65% medido como uma porcentagem do espaço detectado por UV a 232 nanômetros, em HPLC utilizando coluna de aço inoxidável Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 15 cm, 5 microns, e uma fase móvel de acetonitrilo: metanol: água (26:32:42, v: v: v) filtrados e carbonatadas.

Reivindicações

1. Composição sólida do taxano liofilizada, adequado para preparar formulações farmacêuticas para mamíferos, em particular humanos, **caracterizada** pelo fato de que compreende dito taxano, tensoativo, excipiente de liofilização e ácido acético, e é essencialmente isento de solventes orgânicos.

2. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que tem uma densidade de entre 0,05 g/ml e 0,45 g/ml.

3. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que tem uma densidade de entre 0,10 g/ml e 0,35 g/ml.

4. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que é estéril e solúvel em soluções aquosas, na ausência de solvente orgânico.

5. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que dito tensoativo é selecionado de um conjunto compreendido por hidroxiestearato macrogol, poloxamer, polivinilpirrolidone ou misturas.

6. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que é livre de polissorbato 80 e óleo polioxietilado.

7. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que dito surfactante é Solutol ® HS 15.

8. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o ácido é selecionado de um conjunto compreendido por acido cítrico, ácido lático, tartárico, ácido ascórbico, clorídrico e suas misturas.

9. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que dito excipiente de liofilização é selecionado de um grupo composto por manitol, Lutrol ® F68, sorbitol, lactose, glicose, povidona, xilitol, Kollidon ® 17PF ou 12PF (K17PF ou K12PF).

10. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que dito taxano é selecionado do grupo compreendido por derivados de bacatina III, o 10-deacetilbacatina III, os seus conjugados, seus sais, hidrata e sua solvatos.

11. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que dito taxano é docetaxel, seus sais, os seus hidratos,solvatos.

12. Composição da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que dito taxano é paclitaxel, seus sais, os seus hidratos solvatos.

13. Processo para preparar a composição da reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

a) dissolver um taxano em um solvente orgânico de liofilização

b) liofilizar,

c) dissolver o taxano liofilizado intermédio da etapa anterior em uma solução aquosa, e

d) liofilizar a solução aquosa de taxano obtidos na etapa c).

14. Processo da reivindicação 13, **caracterizado,** pelo fato de que dito solvente orgânico de liofilização é selecionado do grupo composto por dioxano, ácido acético, dimetilsulfóxido e suas misturas.

15. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dito taxano da etapa a) se dissolve em dito solvente orgânico de liofilização, na ausência de excipientes, polímeros, tensoativos, compostos lipídicos ou protéicos.

16. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita solução aquosa de passo c) inclui água, ácido e, pelo menos, um tensoativo.

17. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita solução aquosa de passo c) incluiu um excipiente de liofilização.

18. Processo da reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que dito excipiente de liofilização só dá estrutura à base ou bloco de liofilização.

19. Processo da reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que dito excipiente de liofilização é selecionado do grupo composto por manitol, Lutrol ® F68, sorbitol, lactose, glicose, povidona, xilitol, Kollidon ® 17PF ou 12PF (K17PF ou K12PF).

20. Processo da reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o ácido é entendida pelo conjunto selecionado de ácido cítrico, lático, tartárico, ácido ascórbico, clorídrico e suas misturas.

21. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que se esteriliza por filtração através de membrana esterilizante.

22. Processo da reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que dita filtração se realiza na solução obtida na etapa a).

23. Processo da reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que dita filtração se realiza na solução obtida na etapa c)

24. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita composição sólida contém menos de 0,5% do solvente orgânico.

25. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita composição sólida contém menos de 0,1% do solvente orgânico.

26. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita composição é essencialmente isenta de solventes orgânicos sólidos de liofilização.

27. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita composição sólida é solúvel em solução aquosa, na ausência de solventes orgânicos, e tem uma densidade de entre 0,05 g/ml e 0,45 g/ml.

28. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dita composição solúvel em solução aquosa, na ausência de solventes orgânicos, e tem uma densidade de entre 0,10 g/ml e 0,35 g/ml.

29. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dito taxano é selecionado do grupo composto por derivados de bacatina III, o 10-deacetilbacatina III, os seus conjugados, seus sais, hidrata e sua solvatos.

30. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dito taxano é docetaxel, seus sais, ou os seus hidratos solvatos

31. Processo da reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que dito taxano é paclitaxel, seus sais, ou os seus hidratos solvatos.

32. Formulação farmacêutica de um taxano adequado para ser utilizada em soluções injetáveis para os mamíferos, de preferência para o ser humano, **caracterizada** pelo fato de que compreende a composição sólida segundo uma qualquer das reivindicações de 1 a 12 e uma composição solubilizante de dita composição sólida.

33. Formulação da reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que dito taxano é selecionado do grupo compreendido por derivados da bacatina III, o 10-deacetilbacatina III, os seus conjugados, seus sais, hidrata e sua solvatos.

34. Formulação da reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que dito taxano é docetaxel, seus sais, ou os seus hidratos solvatos.

35. Formulação da reivindicação 33, **caracterizada** pelo fato de que dito taxano é paclitaxel, seus sais, ou os seus hidratos solvatos.

36. Formulação da reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que dita composição solubilizante é uma solução aquosa, na ausência de solvente orgânico.

37. Formulação da reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que dita solução solubilizante, é uma solução aquosa de tensoativo.

38. Formulação da reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que dita solução solubilizante é uma solução aquosa de Solutol ® HS15

39. Conjunto de elementos (kit) **caracterizado** pelo fato de que compreende : um primeiro recipiente contendo uma composição sólida de taxano liofilizado conforme reivindicado no reivindicação 1 a 12, um segundo recipiente contendo uma composição solubilizante de dita composição sólida de Taxano, e uma seringa .

40. Conjunto da reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que porque dita seringa é premarcada e compreende dito primeiro recipiente e dito segundo recipiente.

41. Conjunto de elementos (kit) para a preparação de uma formulação injetável de um taxano apto para preparar soluções de infusão parenteral para mamíferos, preferencialmente humanos, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma composição sólida de dito taxano liofilizado como na reivindicação 1 a 12 ; uma composição solubilizante de dita composição sólida de texano ; uma seringa que permite misturar dita composição solubilizante com dita composição sólida de taxano

e obter uma solução transparente e estável de Taxanos.

Resumo

Composição sólida de taxano liofilizada, procedimento para preparar dita composição sólida, formulação farmacêutica e conjunto (kit) de dita formulação.

Uma composição sólida de taxano (preferencialmente docetaxel e paclitaxel) liofilizada, apta para preparar formulações farmacêuticas para mamíferos, em particular a humanos, que compreende dito taxano, tensoativo, excipiente de liofilização e acido; alem de estar essencialmente livre de solvente orgânico. Aonde dita composição sólida esta livre de polissorbato 80 e de óleo de castor polioxietilado; é estéril; é solúvel em soluções aquosas em ausência de solvente orgânico; e tem densidade aparente entre 0,05 g/ml e 0,45 g/ml. Um procedimento de dupla liofilização para obter dita composição sólida de taxano. Uma formulação farmacêutica de um taxano que compreende dita composição sólida de taxano liofilizada e uma composição solubilizante. Um conjunto que compreende ditas composições e uma seringa.