



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 145 115**

51 Int. Cl.:
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA REVISADA

T4

96 Número de solicitud europea: **94900881 .7**
96 Fecha de presentación : **26.11.1993**
97 Número de publicación de la solicitud: **0671912**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.1995**

54 Título: **Composiciones inyectables a base de derivados de taxanos.**

30 Prioridad: **02.12.1992 FR 92.14501**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.07.2000**

45 Fecha de la publicación de la mención de la traducción revisada BOPI: **17.06.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción revisada de patente europea: **17.06.2010**

73 Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72 Inventor/es: **Bobee, Jean-Marc;**
De Lanty, Patrick;
Guerin, Gilles y
Veillard, Michel

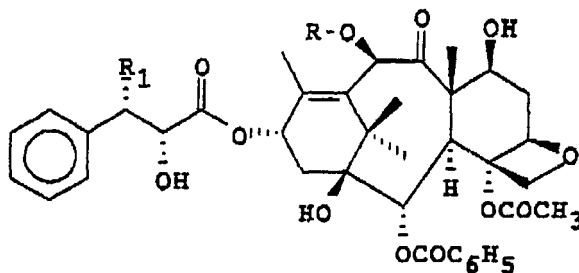
74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 145 115 T4

DESCRIPCIÓN

Composiciones inyectables a base de derivados de taxanos.

La presente invención se refiere a una nueva forma farmacéutica a base de un agente terapéutico que tiene una actividad antitumoral y antileucémica. La invención se refiere más particularmente a una nueva forma inyectable que contiene taxoides tales como el taxol, el taxotere o derivados de fórmula general siguiente:



En la fórmula (I) R representa un átomo de hidrógeno o un radical acetilo, el símbolo R₁ representa un radical terciobutoxicarbonilamino o benzoilamino. Se prefieren, entre el conjunto de estos derivados, los dos derivados en los cuales R representa un grupo acetilo y R₁ un grupo benzoilamino o aquel en el cual R representa un átomo de hidrógeno y R₁ un radical terciobutoxicarbonilamino.

El primero de estos dos compuestos es mas conocido bajo la denominación de taxol, el segundo es conocido bajo la denominación de taxotere.

Estos productos presentan, *in vivo*, una actividad importante sobre los tumores malignos lo que ha permitido su estudio en el tratamiento de las enfermedades resistentes a todas las demás terapias anticancerosas.

Infelizmente estos productos presentan una solubilidad en agua tan pequeña que es necesario preparar una formulación para preparación inyectable a base de agente tensioactivo y de etanol. El etanol es el mejor disolvente farmacéutico que permite solubilizar las moléculas que responden a la fórmula (I).

A título de ejemplo, según la publicación de Rowinsky, Lorraine, Cazenave y Donehower, aparecida en el Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, n° 15, páginas 1247 así como 1259, el primero de Agosto de 1990, se prepara una primera solución, denominada "solución madre", que contiene aproximadamente 6 mg/ml de taxol en una mezcla disolvente compuesta por:

- 50% en volumen de etanol
- 50% en volumen de Crémophor EL®.

En el momento de la inyección, esta solución se mezcla con un líquido de perfusión que contiene cloruro de sodio o dextrosa. Para obtener una mezcla estable, desde un punto de vista físico, desde un punto de vista químico, los autores de este artículo indican que es preciso limitar la concentración en principio activo en el soluto de perfusión a concentraciones de aproximadamente 0,03 a 0,6 mg/ml, (véase la publicación anterior página 1251 columna 1, tercer párrafo).

Ahora bien es deseable poder inyectar dosis suficientes de principio activo, para lo cual los médicos desearían inyectar concentraciones en principio activo comprendidas entre aproximadamente 0,3 y 1 mg/ml en el líquido de perfusión, mas allá de estas dosis aparecen fenómenos de choques anafilácticos difíciles de controlar debidos esencialmente al Crémophor® (véase la publicación de Rowinsky página 1250 segunda columna último párrafo).

Siempre, según esta publicación, para obtener tales concentraciones (entre 0,3 y 1 mg/ml) es necesario inyectar soluciones que contengan al mismo tiempo que el principio activo, concentraciones de cada uno de los compuestos siguientes, etanol y sobre todo Crémophor®, de aproximadamente 8 g por cada 100 ml de solución de perfusión. El tratamiento requiere frecuentemente la administración de dosis elevadas de producto activo y la concentración del producto activo en la solución es relativamente baja por lo que la inyección de gran volumen tiene por efecto provocar durante el tratamiento además de manifestaciones, manifestaciones de etilismo.

Se ha descubierto, según la solicitud francesa depositada bajo el número 91.08527, que la realización de formas farmacéuticas completamente nuevas permitía bien disminuir en gran medida las concentraciones en etanol, bien incluso suprimir totalmente el Crémophor® y el etanol en los solutos de perfusión.

Para ello, según un primer procedimiento de realización de esta solicitud de patente, se prepararía una solución madre que contiene el principio activo en una mezcla de disolventes compuesta por etanol, que es el mejor disolvente biocompatible de los principios activos de la clase de los taxanos, y un agente tensioactivo elegido entre los polisorbatos comercializados principalmente bajo las denominaciones Tween® y Montanox®, o los éster-éteres de óxido de etileno y de glicéridos de ácidos grasos (aceite de ricino hidrogenado o no) comercializados por ejemplo bajo la denominación de Crémophor® o de Emulphor®.

La solución madre se preparaba por disolución del principio activo en etanol y a continuación adición progresiva del agente tensioactivo. De este modo podían prepararse soluciones con un contenido de 10 hasta 100 mg/ml de principio activo en una mezcla que contiene aproximadamente 50% de agente tensioactivo. El etano contenido en esta solución se elimina a continuación al menos parcialmente por evaporación bajo vacío o por cualquier otro medio apropiado.

Según un segundo procedimiento de preparación de la solución madre, se disolvería directamente el principio activo en el agente tensioactivo. Según una manera mejor de realizar la invención, se prepararía una solución de tensioactivo que contiene principalmente de un 1 hasta un 2% de etanol y se ajustaría en continuo el principio activo en esa solución agitándola por medio, por ejemplo, de un agitador helicoidal o de una turbina dilacerante. La presencia de una pequeña cantidad de etanol aporta varias ventajas, el medio presenta una viscosidad menos elevada, la humectación del polvo queda mejorada así como la filtración final de la solución.

La solución madre con un bajo contenido en etanol, contiene preferentemente menos de un 5% de etanol, esta contiene, de una manera mas preferente, menos de un 2% de etanol. Esta solución es estable y puede contener así hasta 200 mg/ml y, preferentemente, hasta 80 mg/ml de principio activo, en el agente tensioactivo.

La solución madre de taxol presentaría según esta invención una concentración comprendida entre 6 y 20 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo. La solución madre de taxotere presentaría preferentemente una concentración comprendida entre 20 y 80 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo.

Estas soluciones en tensioactivo, que contienen eventualmente pequeñas cantidades de etanol, podrían disolverse en el soluto de perfusión por medio de una agitación extremadamente violenta por ejemplo por medio de un aparato tipo Vortex. Este tipo de instalación no existe en todos los hospitales por lo que es necesario facilitar la puesta en solución de la composición anterior y este es el objeto de la presente invención.

Otra solución para disolver la solución madre en el soluto de perfusión consiste en calentar hasta las proximidades de 40°C el conjunto. Pero en este caso, el compuesto de fórmula (I) se degrada parcialmente.

La presente invención consiste por lo tanto en realizar una composición intermedia con doble compartimento, destinada a la preparación de una solución para perfusión que contiene:

- por una parte, una solución de un derivado de la clase de los taxanos en un agente tensioactivo, y
- por otra parte, un aditivo de dilución que permite evitar la formación de una fase gelificada o de romper la fase gelificada formada durante la mezcla de esta solución con una solución acuosa estando definida la composición exacta en las reivindicaciones.

Estos aditivos se eligen entre el conjunto de los aditivos que son capaces de romper o de evitar la formación de la fase gelificada que se forma entre el emulsionante que contiene el derivado de la clase de los taxanos y el agua.

Entre los aditivos que permiten romper o evitar la formación de esta fase gelificada, se pueden citar los derivados que tienen un peso molecular igual o menor que aproximadamente 200. Entre estos compuestos son aun mas preferidos aquellos que sean portadores de al menos una función hidroxilo o de una función amina tales como los ácidos aminados.

Pueden citarse, a título de ejemplos de tales compuestos:

- el etanol,
- la glucosa
- el glicerol
- el propilenoglicol
- la glicina

- el sorbitol
- el manitol
- el alcohol bencílico
- los polietilenoglicoles.

También pueden utilizarse sales minerales tales como el cloruro de sodio.

La cantidad de aditivo utilizada varía en función de la naturaleza del aditivo, siendo preferentemente mayor que un 6% en peso con relación a la masa de agente tensioactivo y de una manera mas preferente todavía mayor que un 15% en peso para los polioles tales como el glicerol, la glucosa o el sorbitol.

Las soluciones de taxoides en el agente tensioactivo con la solución acuosa del aditivo de dilución se presentan preferentemente en ampollas, en viales o en un dispositivo de doble compartimento que permita el mezclado extemporáneo de las dos soluciones el momento de la inyección en la bolsa de perfusión.

Las perfusiones de taxotere o de taxol se inyectan a continuación al ser humano con un caudal predeterminado en función de la cantidad de principio activo que se quiera inyectar. Con estas soluciones no se observan los fenómenos de choques anafilácticos que se observaban con las soluciones del arte anterior.

De este modo estas últimas perfusiones han permitido disminuir, con relación al arte anterior, las cantidades de agente tensioactivo inyectadas al ser humano aproximadamente en un 80%.

La invención se describirá de una manera mas completa por medio de los ejemplos siguientes que no deben ser considerados como limitativos de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de la solución de taxoides según la solicitud de patente 91.08527.

Se disuelven 32 g de taxotere en 340 ml de etanol absoluto y a continuación se agregan 830 g de polisorbato 80. Se evapora el etanol en el evaporador rotativo a 30°C bajo una presión de 15 mm de mercurio (2.000 Pa) durante 2 horas.

La solución obtenida es estable, conteniendo 40 mg/ml de taxotere. Se mezcla 1 ml de esta solución con 3 ml de una solución acuosa que contiene un 70% en masa de agua y un 30% de glicerol. Tras agitación manual, la disolución es total. En el caso en que la mezcla agua/glicerol sea reemplazada por agua sola, se observa, tras agitación, la formación de un gel heterogéneo. Se obtiene el mismo resultado, es decir una solución fluida, cuando se agregan solamente 2 ml de la solución acuosa de glicerol.

Ejemplo 2

Se repite el ejemplo 1 reemplazándose la solución de glicerol por una solución acuosa de glucosa que contiene 35% en peso de glucosa. Tras agitación manual, la solución es fluida.

Ejemplos 3 a 4

Se reproduce el ejemplo 1 reemplazándose el polisorbato por diferentes tensioactivos, estando indicados los resultados en la tabla siguiente:

ENSAYO	TENSIOACTIVO	Mezcla de dilución	Observación
3	Crémophor EL [®]	Agua-glicerol (64/36)	fluido
4	Crémophor RH 40 [®]	Agua-glicerol (64/36)	fluido
C1	Crémophor EL [®]	Agua	solidificado
C2	Crémophor RH 40 [®]	Agua	solidificado

ES 2 145 115 T4

Ejemplos 5 a 15

Se operan las mismas condiciones que en el ejemplo 1, pero mezclándose 1 g de polisorbato 80 con 1 g de la mezcla de dilución indicada en la tabla siguiente; se observa la naturaleza de la fase líquida obtenida.

ENSAYO	MEZCLA DE DILUCIÓN (% en masa)	PROPORCIONES Aditivo(s) – Tween 80 (% en masa)	ASPECTO DE LA MEZCLA
5	Agua : 62 Glicerol : 38	Glicerol : 27,5 Tween 80® : 72,5	fluido
6	Agua : 62 Sorbitol : 38	Sorbitol : 27,5 Tween 80® : 72,5	fluido
7	Agua : 62 PEG 200 : 38	PEG 2000 : 27,5 Tween 80® : 72,5	fluido
8	Agua : 62 Glucosa : 38	Glucosa : 27,5 Tween 80® : 72,5	fluido
9	Agua : 62 Propilenoglicol : 38	Propilenoglicol : 27,5 Tween 80® : 72,5	fluido
10	Agua : 78 NaCl : 22	NaCl : 15,4 Tween 80® : 84,6	fluido
11	Agua : 62 Glicerol : 19 Glucosa : 19	Glicerol : 13,8 Glucosa : 13,8 Tween 80® : 72,4	fluido
12	Agua : 62 Glicerol : 15,2 Glucosa : 15,2 NaCl : 7,6	Glicerol : 11,0 Glucosa : 11,0 NaCl : 5,5 Tween 80® : 72,5	fluido

ES 2 145 115 T4

Ejemplos 13 a 14

Se agregan x g de aditivo a una solución de 6 g de polisorbato 80 y 4 ml de agua, se observa la fluidez del medio.

Los resultados se han indicado en la tabla 7.

Ensayo	Aditivo	Resultado
13	Alcohol bencílico 0,5 g	fluido
14	Glicina 0,4 g	fluido
15	Glicol 1,90 g	fluido
16	Etanol 0,60 g	fluido
17	Glicerol 0,53 g Etanol 0,53 g	fluido

REIVINDICACIONES

1. Composiciones inyectables, de doble compartimento, destinadas a la preparación de una solución para perfusión que contiene derivados de la clase de los taxanos, compuestas

- por una parte, por una solución con menos de un 5% de etanol que contiene el derivado de la clase de los taxanos, en un agente tensioactivo elegido entre los polisorbatos o los ésteres-éteres de óxidos de etileno y de glicéridos de ácidos grasos, y

- por otra parte, un aditivo de dilución, elegido entre los compuestos orgánicos que presentan un peso molecular menor que 200 o elegido entre sales minerales, que permiten evitar la formación de una fase gelificada o de romper la fase gelificada formada durante el mezclado de esta posición con una solución acuosa,

estando presente el citado aditivo en una proporción mayor que el 6% en peso con relación al peso de agente tensioactivo,

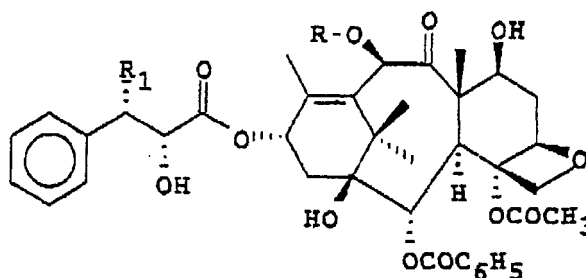
siendo las citadas composiciones, composiciones intermedias para la preparación de soluciones por perfusión.

2. Composiciones según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque el aditivo se elige entre los derivados orgánicos portadores de un grupo hidroxilo o de una función amina.

3. Composiciones según la reivindicación 2, **caracterizadas** porque el aditivo se elige entre la glucosa, el glicerol, el sorbitol, el manitol, la glicina, el polietilenoglicol, el propilenoglicol, el alcohol bencílico y el etanol.

4. Composiciones según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque el aditivo es el cloruro de sodio.

5. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizadas** porque el derivado de la clase de los taxanos se elige entre los derivados de fórmula (I)



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical acetilo, el símbolo R₁ representa un radical terciobutoxicarbonilamino o benzoilamino.

6. Composiciones según la reivindicación 5, **caracterizadas** porque en el compuesto de fórmula (I), R representa un grupo acetilo y R₁ representa un radical benzoilamino.

7. Composiciones según la reivindicación 5, **caracterizadas** porque en el compuesto de fórmula (I) R representa hidrógeno y R₁ un radical terciobutoxicarbonilamino.

8. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizadas** porque la relación ponderal entre el aditivo y el agente tensioactivo es mayor que un 6% y, preferentemente, mayor que el 15%.

9. Composición inyectable según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque la mezcla se prepara extemporáneamente en el momento del empleo, a partir de ampollas, de viales o de un dispositivo con doble compartimento que contiene, por una parte, la solución de derivado de la clase de los taxanos en el agente tensioactivo así como, por otra parte, la solución acuosa del aditivo de dilución.