



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 096 091**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (1990.01)

A61K 47/44 (1990.01)

A61K 47/26 (1990.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

96 Número de solicitud europea: **92915686 .7**

96 Fecha de presentación : **03.07.1992**

97 Número de publicación de la solicitud: **0593656**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.1994**

54 Título: **Nuevas composiciones a base de derivados de la clase de los taxanos.**

30 Prioridad: **08.07.1991 FR 91 08527**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.03.1997**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea limitada BOPI: **31.03.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea limitada: **31.03.2010**

73 Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92165 Antony, FR

72 Inventor/es: **Bastart, Jean-Pierre;**
Dupechez, Thierry y
Fabre, Jean-Louis

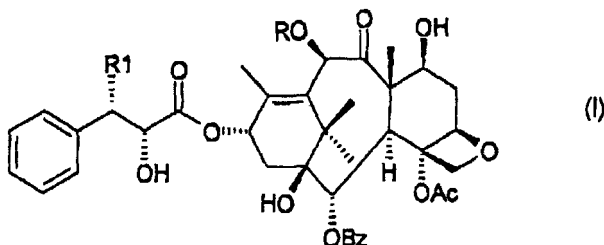
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 096 091 T7

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones a base de derivados de la clase de los 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 mas particularmente a una nueva forma inyectable que contiene productos de la familia de los taxanos tales como, principalmente, uno de los análogos del taxol o derivados de formula general siguiente:



En la formula (I), R representa un átomo de hidrógeno, el símbolo R1 representa un radical tercio butoxicarbonilamino. El compuesto es más conocido bajo la denominación de Taxotere.

Este producto presenta *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 este producto presenta una solubilidad en agua tan baja que es necesario preparar una formulación para preparación inyectable a base de agente tensioactivo y de etanol. El etanol es el mejor disolvente 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, nº 15, páginas 1247 a 1259, el 1 de agosto de 1990, se prepara una primera disolución, denominada "disolución madre", que contiene aproximadamente 6 mg/ml de taxol en una mezcla disolvente compuesta por:

- 50% en volumen de etanol
- 50% en volumen de Cremophor^(R) EL.

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

Es deseable poder inyectar dosis suficientes de principio activo, para lo cual los clínicos desearían inyectar concentraciones de principio activo comprendidas entre aproximadamente 0,3 y 1 mg/ml en el líquido de perfusión, apareciendo, mas allá de estas dosis, fenómenos de choques anafilácticos difíciles de controlar debidos esencialmente al Cremophor^(R) (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 disoluciones que contengan al mismo tiempo que el principio activo, concentraciones de cada uno de los compuestos siguientes etanol y, sobre todo, Cremophor^(R), aproximadamente de 8 g por cada 100 ml de soluto. El tratamiento requiere, frecuentemente, la administración de dosis elevadas de principio activo y, puesto que la concentración del principio activo en la disolución es relativamente baja, la inyección de gran volumen tiene por efecto provocar durante el tratamiento, además de las manifestaciones anafilácticas, manifestaciones de etilismo.

Se ha descubierto, mediante la aplicación de las formas farmacéuticas de la presente invención, que podía suprimirse el Cremophor^(R) y disminuir en gran medida las concentraciones de etanol.

Para ello se prepara una disolución 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 por un agente tensioactivo elegido entre los polisorbatos comercializados principalmente bajo la denominación Tween.

La disolución madre se prepara por disolución del principio activo en etanol y a continuación adición progresiva del agente tensioactivo. También pueden prepararse disoluciones que contengan de 10 a 100 mg/ml de principio activo en una mezcla que contenga aproximadamente 50% de agente tensioactivo.

El objeto de la presente invención es el siguiente: el Cremophor^(R) descrito en la publicación del Journal of National Cancer Institute ha sido substituido por un polisorbato. En efecto, cuando se utiliza un soluto inyectable que contenga etanol y, como agente tensioactivo, el polisorbato 80 en lugar del Cremophor^(R), a nivel clínico, se ha observado que las reacciones anafilácticas habían disminuido en gran medida con relación a la utilización del mismo soluto preparado con el Cremophor^(R). Además de esta ventaja considerable, se ha observado, de forma completamente sorprendente, que en los frascos de disolución madre, la concentración en principio activo puede alcanzar 15 mg/ml. El líquido de perfusión, tras dilución de estos frascos, contiene una cantidad de etanol, así como una cantidad de tensioactivo, reducida a un poco más de la mitad.

Las perfusiones preparadas a partir de estas disoluciones madres precedentes y que contienen una concentración de principio activo, por ejemplo, de 1 mg/ml, lo que es preferente, contienen menos de 50 ml/l de polisorbato y de etanol, lo que representa una disminución de aproximadamente un 40% con relación a las perfusiones de la técnica anterior.

Estas perfusiones son estables desde un punto de vista físico, es decir que no se observa la aparición de ningún fenómeno de precipitación aproximadamente antes de 8 horas.

Las perfusiones de Taxotere se inyectan seguidamente a los seres humanos con un caudal predeterminado en función de la cantidad de principio activo que se desea inyectar. No se observan con estas disoluciones fenómenos de choques anafilácticos como los que se observaban con las disoluciones de la técnica anterior.

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

Ejemplos según la invención

Ejemplo 1

Se disuelven 0,450 g de Taxotere en 15 ml de etanol. Se completa con el polisorbato 80 hasta 30 ml para obtener una disolución que contenga 15 mg/ml de Taxotere. La estabilidad fisicoquímica de esta disolución es satisfactoria.

Esta disolución contiene, tras ser mezclada con una disolución de glucosa al 5% con el fin de obtener una concentración final de 1 mg/ml, aproximadamente 33 ml/l de polisorbato 80 y 33 ml/l de etanol.

La perfusión es estable durante más de 21 horas. Se entiende por estabilidad física el hecho de que no se presenten fenómenos de precipitación durante este periodo.

Ejemplo 2

Se reproduce el mismo ejemplo con una concentración inicial de 10 mg/ml de Taxotere, los resultados se han indicado en la tabla 1.

Ejemplos comparativos según la técnica anterior

Se disuelven 0,180 g de taxol en 15 ml de etanol. Se completa con Cremophor^(R) para obtener 30 ml de una disolución que contiene 6 mg/ml de taxol.

Esta disolución se diluye con el mismo soluto de perfusión que precedentemente, a razón de 1 mg/ml, el soluto de perfusión contiene 87,7 ml/l de Cremophor^(R) y 87,7 ml/l de etanol.

La disolución de perfusión es estable durante más de 21 horas.

Ejemplo 3

Se disuelven 65 g de Taxotere en 2083 ml de etanol. Se ajusta a 4147 ml por adición de 2083 ml de polisorbato 80. Se homogeneiza por agitación mecánica. Se filtra sobre un filtro de dimensión de poro de 0,2 µm. Se obtiene una disolución con aproximadamente 15 mg/ml de Taxotere.

Esta disolución es estable al menos durante 96 horas, tras dilución hasta un contenido en Taxotere de 1 mg/ml en una bolsa de perfusión, que contiene dextrosa al 5%.

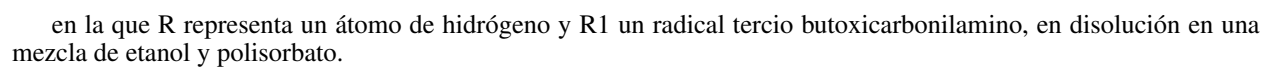
ES 2 096 091 T7

TABLA 1

(Según el primer objeto de la invención)

Producto	Disolvente	Disolución madre concentración	Principio activo en la perfusión	Tensioactivo en la perfusión	Etanol en la perfusión	Estabilidad
Taxol	EtOH/Cre m	6 mg/ml	1 mg/ml	87,7 ml/l	87,7 ml/l	> 21H
Taxol	EtOH/Poli	6 mg/ml	1 mg/ml	83,3 ml/l	83,3 ml/l	> 21H
Taxotere	EtOH/Poli	15 mg/ml	1 mg/ml	33,3 ml/l	33,3 ml/l	> 21H
Taxotere	EtOH/Poli	10 mg/ml	1 mg/ml	50 ml/l	50 ml/l	> 21H

1. Composiciones a base de productos de la clase de los taxanos de formula (I)



2. Composiciones según la reivindicación 1, **caracterizadas** por que contienen entre 6 y 15 mg/ml de compuesto de fórmula (I) en disolución en una mezcla de etanol y polisorbato.

3. Perfusiones **caracterizadas** por que contienen aproximadamente 1 mg/ml de compuesto de formula (I), menos de 35 ml/l de polisorbato y menos de 35 ml/l de etanol.