



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 506**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04801143 .1**
96 Fecha de presentación : **10.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1694660**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de principios activos farmacéuticos (API) anhidros e hidratados; composiciones farmacéuticas estables preparadas a partir de los mismos y usos de dichas composiciones.**

30 Prioridad: **12.12.2003 BR 0305824**
08.12.2004 BR 0405797

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.09.2009

73 Titular/es: **Quiral Quimica Do Brasil**
Rua José Lourenço, 245 - Bairro Sao Pedro
36036-230 Juiz de Fora, BR
Biorganica Ltda.

72 Inventor/es: **Santini, Marco Antônio;**
Machado, Antônio Salustiano;
Maranduba, Aurélio;
Guimaraes, Eneida;
Santiago Junior, Marcio;
Da Silva, Maria Mirtes y
Grazul, Richard

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

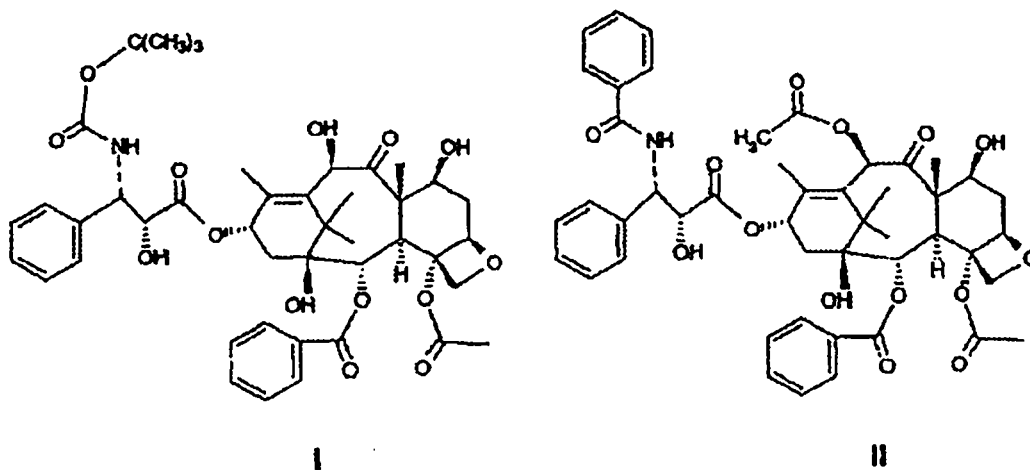
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

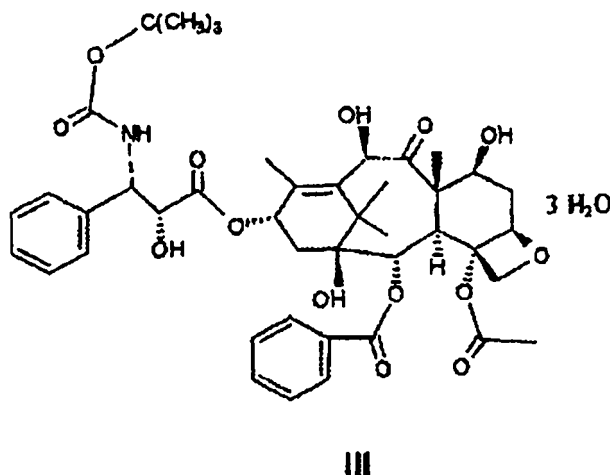
Procedimiento para la preparación de principios activos farmacéuticos (API) anhidros e hidratados; composiciones farmacéuticas estables preparadas a partir de los mismos y usos de dichas composiciones.

Alcance de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de API, más específicamente, derivados de taxano, especialmente (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (I) y (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II).



Un aspecto innovador de la presente invención se refiere a un procedimiento particularmente útil para obtener compuestos anhidros que forman hidratos termolábiles, lo que evita la eliminación de agua mediante procedimientos convencionales tales como secado a vacío a temperaturas elevadas, más específicamente derivados de taxano, especialmente el trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (III).



Todavía otro aspecto innovador de la presente invención es con respecto a un procedimiento para la preparación de disoluciones inyectables, que son estériles y estables, a partir de los API según los procedimientos descritos en el presente documento, que son útiles en el tratamiento de una enfermedad o dolencia, incluyendo, pero sin limitarse a, tumores neoplásicos y otras afecciones que responden a tratamiento con agentes que inhiben la despolimerización de la tubulina, por ejemplo, cánceres de mama, ovarios, pulmones y otros.

Las disoluciones se obtienen disolviendo el principio activo I, II o III indicado anteriormente, en un vehículo biocompatible apropiado, seguido de filtración a través de una membrana que tiene una porosidad inferior a o igual a 0,45 μ m; o, disolviendo el principio activo I, II o III en un vehículo biocompatible apropiado, previamente acidificado con un ácido orgánico o inorgánico, seguido de filtración a través de una membrana que tiene una porosidad inferior a o igual a 0,45 μ m; o, disolviendo el principio activo I, II o III en un vehículo biocompatible apropiado, posteriormente

acidificado con un ácido orgánico o inorgánico seguido de filtración a través de una membrana que tiene una porosidad inferior a o igual a $0,45\ \mu\text{m}$.

Por último, la invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas estables así obtenidas y al uso de estas composiciones en el tratamiento de una enfermedad o dolencia, incluyendo, pero sin limitarse a, tumores neoplásicos y otras afecciones que responden a tratamiento con agentes que inhiben la despolimerización de la tubulina, por ejemplo, cánceres de mama, ovarios, pulmones y otros.

Técnica anterior

El principio activo (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (I), un derivado de taxano obtenido mediante semisíntesis química, que presenta propiedades antineoplásicas y antileucémicas.

La patente estadounidense número 5.504.102 concedida a Bristol-Myers Squibb describe un procedimiento para la preparación de aceite de ricino polietoxilado con baja alcalinidad y el uso de este medio para la preparación de disoluciones que contienen agentes antineoplásicos.

Adicionalmente, la patente estadounidense 5.698.582, concedida a Rhone-Poulenc Rorer S.A. describe un procedimiento para la preparación de composiciones que contienen derivados de taxano en un tensioactivo y la utilidad de estas composiciones para preparar perfusiones.

No obstante, ninguna de estas patentes describe, ni sugiere específicamente, el uso de principios activos anhidros junto con sorbitoles polietoxilados que se han acidificado previa o posteriormente para la preparación de disoluciones inyectables estériles, lo que confiere estabilidad adicional a las composiciones.

La solicitud de patente brasileña PI 9508789-3A, cuya prioridad es la patente francesa FR 94 08479 concedida a Rhone-Poulenc Rorer S.A., describe un procedimiento para la preparación del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (III), empleando la recristalización en "una mezcla de agua y un alcohol alifático que contiene entre 1 y 3 carbonos, seguido del secado del producto obtenido en condiciones de temperatura, presión y humedad predeterminadas".

La patente en cuestión mantiene también que el trihidrato (III) obtenido "presenta una estabilidad claramente superior con respecto al producto anhidro".

Sin embargo, estudios comparativos en nuestros laboratorios han demostrado que, cuando se almacena en condiciones adecuadas y controladas, el producto anhidro (I) obtenido mediante los procedimientos reivindicados en el presente documento muestra una estabilidad igual o superior a la del trihidrato y que, en estas condiciones de almacenamiento, el producto no se rehidrata en un grado significativo.

Se ha observado que la utilización del producto anhidro (I), citado anteriormente, confiere una estabilidad igual o superior a la forma de dosificación farmacéutica acabada, lo que puede ilustrarse mediante estudios de estabilidad de disoluciones de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro (I) en sorbitol polietoxilado que se ha acidificado previa o posteriormente.

La solicitud de patente brasileña PI 9508789-3 cita como ejemplo la adición de ácido ascórbico en la preparación del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, mediante recristalización, lo que implica un procedimiento laborioso y de múltiples etapas, para conferir estabilidad adicional al API.

Por tanto, la solicitud de patente PI 9508789-3, citada en el presente documento como referencia, ni describe ni anticipa de manera obvia para un experto en la técnica el procedimiento para la preparación del producto anhidro (I), tal como se reivindica en la presente invención, que puede obtenerse directamente y con menos etapas experimentales.

Además, la solicitud de patente PI 9508789-3 ni anticipa ni sugiere de manera obvia para un experto en la técnica la estabilidad adicional conferida a formulaciones farmacéuticas mediante la adición de un ácido orgánico o inorgánico tal como se reivindica en la presente invención.

Por otro lado, la patente estadounidense 5.698.582 describe un procedimiento para la preparación de disoluciones que contienen derivados de taxano en tensioactivos y la utilización de las mismas para preparar perfusiones. Este procedimiento requiere que el principio activo se disuelva primero en etanol, seguido de la adición de un tensioactivo y posterior eliminación del etanol a vacío.

Este procedimiento implica varias etapas y manipulaciones, lo que lo hace complejo, laborioso y largo y pesado. El procedimiento reivindicado en la presente invención supera estas desventajas.

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención es ventajosa con respecto al estado de la técnica porque no es necesario recrystalizar el principio activo (III), con la reducción concomitante en el rendimiento global del procedimiento. El principio activo (I) anhidro puede obtenerse directamente, en una única etapa de producción, dando como resultado ahorros considerables y una reducción en el número de etapas.

En una segunda realización, la presente invención permite también que, mediante el uso del procedimiento descrito, pueda obtenerse (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (I), de alta pureza, en forma de polvo amorfo, lo que facilita considerablemente su solubilización en excipientes biocompatibles. Esto da como resultado la formación de disoluciones apropiadas que van a usarse directamente en la confección de formas de dosificación farmacéuticas inyectables acabadas sin la adición de etanol u otros excipientes complementarios.

En una tercera realización, aunque el estado de la técnica menciona que la adición de ácido ascórbico durante la recrystalización del principio activo (III) confiere estabilidad adicional al mismo, una innovación particular para la presente invención se basa en el hecho de que es ventajoso añadir un ácido débil durante la preparación de disoluciones farmacéuticas de (I) y (III). Esto ni se menciona ni se sugiere por el estado de la técnica.

Como tal, puede conferirse estabilidad adicional a las formas farmacéuticas acabadas mediante la adición de un ácido débil a la disolución. Los ácidos que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a: ácido ascórbico, fosfórico, acético, cítrico o tartárico.

Una cuarta realización de la presente invención se basa en el hecho de que no es necesario solubilizar primero el principio activo en etanol seguido de la posterior eliminación del etanol tal como se describe en la patente estadounidense 5.698.582.

Tal como se propone en el presente documento, los compuestos (I) y (II) pueden solubilizarse directamente en el vehículo utilizado en la formulación sin la necesidad de añadir un codisolvente.

En una quinta realización de la presente invención, es posible obtener presentaciones farmacéuticas estables, estériles, libres de pirógenos, de volumen pequeño, medio y grande, que son apropiadas para su administración tras la dilución, o para cargarse en ampollas, viales u otros recipientes adecuados.

En una sexta realización, la presente invención describe también un procedimiento para la preparación de disoluciones concentradas de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en sorbitoles polietoxilados.

El estado de la técnica utiliza como vehículo para la formulación de (II) una mezcla de aceite de ricino polietoxilado, por ejemplo, Cremophor® EL o ELP y etanol. Se conoce bien que Cremophor® es responsable de diversas reacciones adversas que requieren medicación previa con antihistamínicos, corticoesteroides y/o antagonistas de H₂).

Formulaciones comerciales conocidas utilizan también cantidades considerables de etanol, lo que es responsable en muchas ocasiones de intoxicación por etanol del paciente debido al gran volumen de producto administrado para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Como tal, la exclusión de aceite de ricino polietoxilado y etanol de las composiciones de la presente invención presenta ventajas considerables desde el punto de vista del paciente, y reduce o elimina considerablemente los efectos secundarios asociados a estos vehículos.

El procedimiento para la preparación de API anhidro según la presente invención, más específicamente, derivados de taxano, y especialmente (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (I) y (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) puede realizarse según diversos procedimientos tal como se hará evidente.

En una séptima realización de la presente invención, una muestra hidratada de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (I) se solubiliza en un disolvente químicamente inerte que forma un azeótropo con agua. Este disolvente puede ser un alcohol lineal o ramificado, un ácido orgánico, un disolvente halogenado, un disolvente aromático u otro disolvente de polaridad suficiente que puede solubilizar el producto hidratado. Preferiblemente, el disolvente empleado en la presente invención es un alcohol lineal o ramificado de cadena corta.

La disolución así obtenida se somete a destilación azeotrópica a una temperatura de entre -20 y 200°C, y a una presión de entre 1 y 800 mm Hg para eliminar el agua de hidratación. En el caso de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo hidratado, la temperatura es, preferiblemente, inferior a 40°C.

En una octava realización de la presente invención, el (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo hidratado puede solubilizarse también en una combinación de dos o más de los disolventes mencionados anteriormente.

5 Por ejemplo, estos disolventes pueden ser una combinación de un alcohol lineal o ramificado, un ácido orgánico, un disolvente halogenado, un disolvente aromático u otro disolvente de polaridad suficiente que puede solubilizar el producto hidratado y que puede formar un azeótropo binario, ternario o cuaternario con agua.

10 En el caso de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo hidratado, la proporción entre el primer y segundo disolvente está en el orden de entre 1:2 y 1:90.

15 Después, la destilación azeotrópica puede llevarse a cabo a una presión de entre <0,001 y 780 mm Hg. En el caso de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, la presión es preferentemente de entre 0,1-100 mm Hg.

20 En una novena realización de la presente invención, también se describe la preparación de disoluciones estables estériles de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro o trihidratado (I) o (III), y también, (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II), en un vehículo biocompatible.

25 Los vehículos apropiados incluyen, pero no se limitan a, sorbitoles polietoxilados y, preferentemente, polisorbato 80. Las disoluciones se preparan mediante la adición lenta de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro o trihidratado (I) o (III), o, (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) al vehículo con agitación, preferiblemente, en una atmósfera inerte, a una concentración de entre 1 y 100 mg de principio activo en una base anhidra por ml de polisorbato 80.

30 Como punto ilustrativo, se presentan figuras esquemáticas de la presente invención en las que:

La figura 1 se refiere a una representación esquemática del procedimiento de filtración, tal como se constituye en el "esquema 1";

35 La figura 2 se refiere a una representación esquemática del procedimiento de disolución y filtración tal como se constituye en el "esquema 2".

40 Con respecto a los elementos representados en la figura 1, el número (1) representa una membrana de esterilización empleada en la filtración con una porosidad de 0,22 μ m. El recipiente a presión está representado con el número (2) y el recipiente para el filtrado esterilizado está representado con el número (3). N₂ representa la entrada de presión para un gas inerte tal como nitrógeno. La combinación de estos elementos constituye el "esquema 1".

45 Con respecto a la figura 2, se representan los siguientes elementos: reactor (4), control (5) de temperatura, control (6) para la agitación, membrana (7) de esterilización-filtración y el recipiente para el filtrado (8) esterilizado. N₂ representa la entrada de presión para un gas inerte tal como nitrógeno. La combinación de estos elementos constituye el "esquema 2".

50 Según el esquema 1, la figura 1, tras la solubilización completa del principio activo, se transfiere la disolución a un recipiente (2) de presión, se filtra a través de la membrana de esterilización con una porosidad inferior a 0,45 μ m, preferiblemente 0,22 μ m y se carga en recipiente(s) (3) estéril(es) libre(s) de pirógenos en un entorno estéril. Los productos así obtenidos son estables durante al menos 18 meses cuando se almacenan entre 2-8°C.

55 La preparación de disoluciones estables estériles de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro o trihidratado (I) o (III), y también, (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II), en un vehículo biocompatible, puede llevarse a cabo también de una manera alternativa.

60 Los vehículos apropiados incluyen, pero no se limitan a, sorbitoles polietoxilados y, preferiblemente, polisorbato 80.

65 La disolución se prepara directamente en un reactor (4) de acero inoxidable, tal como se muestra en la figura 2, añadiendo lentamente el principio activo (I), (II) o (III) al vehículo con agitación interna, preferiblemente bajo una atmósfera inerte, a una concentración de entre 1 y 100 mg de principio activo (en una base anhidra)/ml de polisorbato 80.

Según el esquema 2, tras la solubilización completa del principio activo, se filtra la disolución directamente a través de la membrana (7) de esterilización con una porosidad inferior a 0,45 μ m, preferiblemente 0,22 μ m y se recoge en

ES 2 325 506 T3

un recipiente (8) estéril en un entorno estéril. La disolución así obtenida puede cargarse en viales, ampollas u otro recipiente adecuado estériles, libres de pirógenos. Los productos así obtenidos son estables durante al menos 18 meses cuando se almacenan entre 2-8°C.

En una décima realización de la presente invención, los vehículos mencionados anteriormente pueden acidificarse previa o posteriormente. Es ventajoso acidificar el polisorbato 80 antes de la adición al principio activo de un ácido orgánico, inorgánico o una mezcla de ácidos, químicamente compatible con el vehículo y el principio activo (I, II o III), incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos fosfórico, acético, cítrico, tartárico o ascórbico.

También es ventajoso acidificar la disolución del principio activo en polisorbato 80 tras la disolución completa del principio activo (I), (II) o (III) con un ácido orgánico, inorgánico o una mezcla de ácidos, químicamente compatible con el vehículo y el principio activo (I, II o III), incluyendo, pero sin limitarse a, ácido fosfórico, acético, cítrico, tartárico o ascórbico.

Las disoluciones así obtenidas son más estables que las disoluciones que no están acidificadas. Para el fin de la presente invención, los ácidos preferibles que van a emplearse son acético o ascórbico. El pH puede ajustarse entre 3,0-6,5, preferiblemente, entre 3,5 y 4,5. Las disoluciones preparadas de esta manera son estables durante al menos 24 meses cuando se almacenan entre 2 y 3°C (tablas 1 y 2).

TABLA 1

Estudio comparativo de estabilidad de disoluciones de las formas anhidra y de trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en polisorbato 80 con y sin la adición de ácido

Tiempo (meses)	A% de docetaxel (trihidrato)	A% de docetaxel (anhidro)	A% de docetaxel (anhidro) con ácido acético	A% de docetaxel (anhidro) con ácido ascórbico
0	100,10	99,87	100,04	99,98
3	100,07	99,72	99,89	99,72
6	99,23	99,02	99,03	99,34
12	97,41	97,21	98,98	98,79
18	96,23	96,09	98,13	98,02
24	94,14	90,09	97,67	97,48

Nota 1: Todas las disoluciones se prepararon a una concentración de 40 mg/ml, en una base anhidra, seguido de filtración a través de una membrana de esterilización.

Nota 2: Las disoluciones acidificadas se prepararon a partir de polisorbato 80 cuyo pH se había ajustado previamente a entre 3,5 y 4,5 mediante la adición de los ácidos respectivos.

Nota 3: Las muestras se almacenaron entre 2 y 8°C.

Nota 4: El ensayo de docetaxel se realizó mediante HPLC.

TABLA 2

Estudio comparativo de estabilidad de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en Cremophor EL y polisorbato 80 con y sin adición de ácido ascórbico

Tiempo (meses)	A% de paclitaxel (Cremophor EL)	A% de paclitaxel anhidro (polisorbato 80)	A% de paclitaxel anhidro (polisorbato 80 sin ácido ascórbico)
0	100,08	100,55	100,30
3	99,46	100,10	100,20
6	99,04	99,81	99,99
12	96,46	97,02	97,90
18	92,10	93,05	97,01
24	85,16	89,84	94,97

Nota 1: Todas las disoluciones se prepararon a una concentración de 6 mg/ml en una base anhidra, seguido de filtración a través de una membrana de esterilización.

Nota 2: Las disoluciones acidificadas se prepararon a partir de polisorbato 80 cuyo pH se había ajustado previamente a entre 3,5 y 4,5 mediante la adición de los ácidos respectivos.

Nota 3: Las muestras se almacenaron entre 2 y 8°C.

Nota 4: El ensayo de paclitaxel se realizó mediante HPLC

En una undécima y última realización de la presente invención, las disoluciones obtenidas mediante los procedimientos descritos hasta ahora son útiles en el tratamiento de una enfermedad o dolencia, incluyendo, pero sin limitarse a, tumores neoplásicos y otras afecciones que responden a tratamiento con agentes que inhiben la despolimerización de la tubulina, por ejemplo, cánceres de mama, ovarios, pulmones y otros.

Ejemplo 1

Procedimiento para la eliminación del agua de hidratación mediante destilación azeotrópica a vacío

Se solubilizó una muestra de 1,00 g [1,16 mmoles] de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo hidratado (6,27% de agua) en 50 ml de etanol de calidad para reactivo. Se destiló a vacío la disolución que se obtuvo para eliminar el etanol. Se secó el polvo amorfo obtenido entre 30 y 60°C hasta peso constante, proporcionando 0,93 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro que contenía el 0,10% de agua mediante valoración KF.

ES 2 325 506 T3

Ejemplo 2

Procedimiento para la eliminación del agua de hidratación mediante destilación azeotrópica binaria a vacío

- 5 Se solubilizó una muestra de 1,00 g [1,16 mmoles] de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo hidratado (6,27% de agua) en 20 ml de etanol. A esto le siguió la adición de 180 ml de tolueno. Se destiló a vacío la disolución así obtenida (20 mm Hg/40°C) para eliminar, en primer lugar, el etanol. Entonces se destiló a 1 mm Hg/28°C el azeótropo formado entre tolueno y agua. Finalmente, se eliminó el resto del tolueno y se secó el polvo amorfo obtenido a una
10 temperatura de aproximadamente 50°C hasta peso constante, proporcionando 0,92 g de éster de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro que contenía el 0,12% de agua mediante valoración KF.

15 Ejemplo 3

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de éster de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro en polisorbato 80 (con agitación con aire comprimido)

- 20 En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 4,00 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 18 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

30 Ejemplo 4

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro en polisorbato 80 (usando un reactor de acero inoxidable)

- 35 En un reactor de acero inoxidable equipado con un sistema de agitación interno, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 4,00 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se filtró la disolución resultante a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m acoplada al reactor, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 18 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

45 Ejemplo 5

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro en polisorbato 80 acidificado previamente (con agitación con aire comprimido)

- 50 En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80 que se había acidificado previamente con ácido ascórbico hasta un pH de 3,9. A esto le siguió la adición lenta de 4,00 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro. Se mantuvo la agitación
55 hasta la solubilización completa del principio activo. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

60

65

Ejemplo 6

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro en polisorbato 80 acidificado previamente (usando un reactor de acero inoxidable)

En un reactor de acero inoxidable equipado con un sistema de agitación interno, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80 que se había acidificado previamente con ácido ascórbico hasta un pH de 3,9. A esto le siguió la adición lenta de 4,00 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se filtró la disolución resultante a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m acoplada al reactor, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 7

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro en polisorbato 80 acidificado posteriormente (con agitación con aire comprimido)

En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 4,00 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Entonces se acidificó la disolución resultante con ácido ascórbico hasta un pH de 4,0. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 8

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en polisorbato 80 acidificado previamente (con agitación con aire comprimido)

En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80 que se había acidificado previamente con ácido ascórbico hasta un pH de 4,0. A esto le siguió la adición lenta de 4,27 g del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 9

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en polisorbato 80 acidificado previamente (usando un reactor de acero inoxidable)

En un reactor de acero inoxidable equipado con un sistema de agitación interno, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80 que se había acidificado previamente con ácido ascórbico hasta un pH de 3,9. A esto le siguió la adición lenta de 4,27 g del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se filtró la disolución resultante a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m acoplada al reactor, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 10

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en polisorbato 80 acidificado posteriormente (con agitación con aire comprimido)

En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 4,27 g del trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Entonces se acidificó la disolución resultante con ácido ascórbico hasta un pH de 4,0. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 11

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en polisorbato 80 (con agitación con aire comprimido)

En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 0,6 g de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro (II). Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 18 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 12

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en polisorbato 80 (usando un reactor de acero inoxidable)

En un reactor de acero inoxidable equipado con un sistema de agitación interno, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 0,6 g de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo anhidro. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se filtró la disolución resultante a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m acoplada al reactor, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 18 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 13

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en polisorbato 80 acidificado previamente (con agitación con aire comprimido)

En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80 que se había acidificado previamente con ácido ascórbico hasta un pH de entre 3,5 y 4,5. A esto le siguió la adición lenta de 0,60 g de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se transfirió la disolución resultante a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 14

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en polisorbato 80 acidificado previamente (usando un reactor de acero inoxidable)

En un reactor de acero inoxidable equipado con un sistema de agitación interno, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80 que se había acidificado previamente con ácido ascórbico hasta un pH de entre 3,5 y 4,5. A esto le siguió la adición lenta de 0,60 g de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se filtró la disolución resultante a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m acoplada al reactor, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Ejemplo 15

Procedimiento para la preparación de una disolución estable y estéril de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (II) en polisorbato 80 acidificado posteriormente (con agitación con aire comprimido)

En un vaso de precipitados equipado con un agitador de aire comprimido helicoidal, bajo una atmósfera de N₂, se añadieron 100 ml de polisorbato 80. A esto le siguió la adición lenta de 0,60 g de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Se mantuvo la agitación hasta la solubilización completa del principio activo. Se acidificó la disolución resultante con ácido ascórbico hasta un pH de entre 3,5 y 4,5 y entonces se transfirió a un recipiente a presión y se filtró a través de una membrana de esterilización de 0,22 μ m, en un entorno estéril a presión, y entonces se cargó en viales usando procedimientos habituales. Se demostró que la disolución así obtenida era estable durante 24 meses cuando se almacenaba a temperaturas de entre 2 y 8°C.

Estudio comparativo de estabilidad entre las formas anhidra y de trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7-10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo

Tiempo (meses)	A% de docetaxel (tri-hidratado) ¹	A% de impurezas (desconocido)	H ₂ O de ensayo ²	A% de docetaxel (anhidro) ³	A% de impurezas (desconocido)	H ₂ O de ensayo
0	99,51	0,49	6,32	99,28	0,72	0,10
3	99,23	0,77	6,35	99,21	0,79	0,11
6	99,30	0,70	6,21	99,26	0,73	0,12
12	98,91	1,09	6,42	98,93	1,07	0,09
18	98,72	1,28	6,31	98,65	1,35	0,12
24	98,21	1,79	6,29	98,29	1,71	0,13

Datos experimentales obtenidos en los laboratorios de Quiral Quimica do Brasil S/A

¹ Preparado en los laboratorios de Quiral Quimica do Brasil S/A.

² Agua determinada mediante valoración Karl Fischer.

³ Preparado según el ejemplo 2

ES 2 325 506 T3

Se realizó el análisis mediante HPLC usando una columna C-18 250 x 5 mm Spherisorb® de Waters, fase móvil MeOH:H₂O 85:15, flujo de 1,5 ml/min. Impurezas relacionadas notificadas como A% descontando el pico debido al volumen muerto. Se almacenaron las muestras en viales de vidrio ámbar bajo N₂ en un desecador sobre P₂O₅ mantenido entre -5 y 0°C.

5

Los ejemplos facilitados en la presente solicitud de patente son sólo para fines ilustrativos y no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención. Para los expertos en la técnica resultarán evidentes variaciones de los procedimientos descritos hasta ahora que producen resultados similares.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de disoluciones inyectables estériles concentradas que contienen, como principio activo farmacéutico (API), un derivado de taxano seleccionado del grupo que consiste en docetaxel o paclitaxel, **caracterizado** por las siguientes etapas:

A. Obtener la forma anhidra de los compuestos (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I) o (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), en la que el contenido en agua es inferior al 1,0% p/p, mediante las subetapas:

(i) Solubilización de las formas hidratadas respectivas en un disolvente o en una mezcla de disolventes químicamente inerte que forma un azeótropo con agua y de polaridad suficiente para efectuar la solubilización completa de los principios activos, seleccionados entre sorbitoles polietoxilados, alcoholes lineales o ramificados, ácidos orgánicos, éteres alifáticos o cíclicos, disolventes halogenados, disolventes aromáticos, en un intervalo de concentración de entre 1-100 mg de los principios activos con respecto a 1 ml del disolvente o de la mezcla de disolventes;

(ii) Eliminación del agua de hidratación contenida en la mezcla (i) mediante destilación azeotrópica a una temperatura de entre -20 y 200°C y a una presión de entre <0,001 y 780 mm Hg, hasta que el contenido en agua es inferior al 1,0% p/p;

B. adición de un ácido y/o un antioxidante no nucleófilo a un excipiente o vehículo biocompatible en una cantidad suficiente para ajustar el pH en el intervalo de 3,0 a 6,5;

C. adición del sólido amorfo, obtenido mediante las etapas descritas en Ai-Aii, a la disolución resultante de la etapa (B), lentamente con agitación y en una temperatura de entre 20 y 40°C, hasta su solubilización completa y formación de una disolución transparente, en la que la concentración del principio activo en el excipiente o vehículo está en el intervalo de desde 1 hasta 100 mg/ml;

D. filtración de la disolución concentrada obtenida en (C) mediante el pase a través de una membrana de esterilización que tiene una porosidad inferior a o igual a 0,45 μ m.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el uso de un disolvente anhidro o una mezcla de disolventes en las etapas Ai-Aii.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el disolvente anhidro empleado en las etapas Ai-Aii es un alcohol, un éter alifático o cíclico, un ácido orgánico, un disolvente halogenado o un disolvente aromático, destinado a efectuar la solubilización del derivado de taxano hidratado.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el disolvente empleado es un alcohol biocompatible de cadena lineal o ramificada.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el alcohol empleado es etanol.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa (A), el compuesto (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I) o (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), está hidratado con del 1,1 al 20,0% p/p de agua, los disolventes empleados en las etapas Ai-Aii son etanol absoluto y tolueno anhidro en una proporción relativa de 1:9, a una temperatura de entre 10 y 70°C y a una presión de entre 10 y 100 mm Hg.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I) o (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), está hidratado con del 1,1 al 4,9% p/p de agua.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el principio activo obtenido en la etapa A es (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I), en su forma anhidra, en la que el contenido en agua es inferior al 1,0% p/p.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el principio activo empleado como material de partida en la etapa Ai es (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo 3 H₂O o docetaxel trihidratado (III), en el que la cantidad de agua de hidratación es del 5,0 al 6,8% p/p.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el principio activo obtenido en las etapas Ai-Aii es (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), en su forma anhidra, cuando el material de partida empleado en la etapa Ai corresponde a derivados de paclitaxel hidratados.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por añadir lentamente el principio activo (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel anhidro (I) o (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel anhidro (II), obtenido según las etapas Ai-Aii, en el que el objetivo es su uso según las condiciones descritas en las etapas (B) y (C), hasta su solubilización completa, con agitación y en una atmósfera inerte, seguido de filtración a través de una membrana de esterilización con una porosidad inferior o igual a 0,45 μ m, tal como se describe en la etapa (D).

12. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por añadir lentamente el principio activo (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I) o (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), en sus formas anhidras o hidratadas, directamente, a la disolución resultante de la etapa (B), siguiendo las otras etapas contenidas en la etapa (C), sin el uso de las etapas Ai-Aii, así como la etapa de filtración a través de una membrana de esterilización con una porosidad inferior o igual a 0,45 μ m, tal como se describe en la etapa (D), con agitación y en una atmósfera inerte.

13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque la concentración final obtenida en la disolución concentrada que contiene (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I) o (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), es de desde 1 hasta 100 mg del principio activo, en una base anhidra, para cada ml del excipiente o vehículo empleado.

14. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el vehículo empleado es polisorbato 80 y el intervalo de concentración de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, docetaxel (I), en una base anhidra, es de desde 20 hasta 60 mg/ml, y la membrana de esterilización empleada en la filtración descrita en la etapa (D) tiene una porosidad de 0,22 μ m.

15. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el vehículo empleado es polisorbato 80 y el intervalo de concentración de (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel (II), en una base anhidra, es de desde 10 hasta 100 mg/ml, y la membrana de esterilización empleada en la filtración descrita en la etapa (D) tiene una porosidad de 0,22 μ m.

16. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por usar en la etapa B sorbitoles polietoxilados como excipientes o vehículos, previamente acidificados con ácidos no nucleófilos hasta un intervalo de pH de entre 3,0 y 6,5, o durante o tras la solubilización total del principio activo en el excipiente o vehículo, prevista en la etapa C.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque el sorbitol polietoxilado empleado es polisorbato 80.

18. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el ácido y/o antioxidante no nucleófilo añadido al principio activo es farmacéuticamente compatible y el excipiente o vehículo usado tiene propiedades antioxidantes, y puede ajustar el pH de la formulación farmacéutica en el intervalo de 3,0 a 6,5.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque el ácido y/o antioxidante no nucleófilo empleado puede ajustar el pH de la formulación farmacéutica en el intervalo de 3,0 a 4,5.

20. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque el ácido y/o antioxidante no nucleófilo es un ácido orgánico o inorgánico, seleccionado entre ácidos ascórbico, fosfórico, acético, cítrico y tartárico.

21. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque se emplea una combinación de uno o más ácidos y/o antioxidantes no nucleófilos.

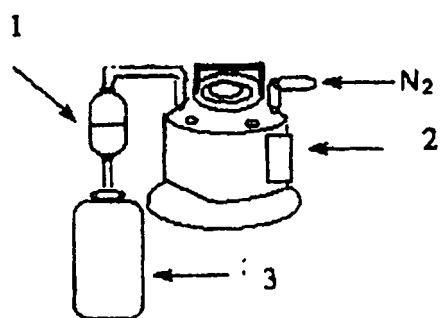
22. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el excipiente o vehículo empleado es polisorbato 80 y el ácido y/o antioxidante no nucleófilo se selecciona de ácidos acético, cítrico o ascórbico, o una combinación de los mismos, añadidos en una cantidad suficiente para que, al final, el pH de la disolución concentrada inyectable resultante esté en el intervalo de 3,0 a 4,5.

23. Composición farmacéutica, estéril, que contiene derivado de taxano anhidro, preparada según los procedimientos descritos en las reivindicaciones 1 a 22, **caracterizada** por consistir en (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo,

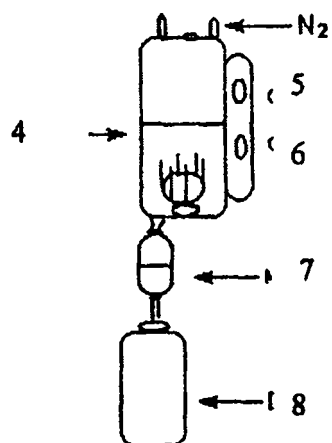
ES 2 325 506 T3

docetaxel (I), anhidro, con un contenido en agua menor (<) del 1,0% p/p, 40 mg; polisorbato 80, 1 ml; y ácido acético, o ácido ascórbico o ácido cítrico, en una cantidad suficiente para obtener un pH en el intervalo de 3,0 a 4,5 (respectivamente, 0,00445 g-0,00306 g; 0,00445 g-0,00309 g y 0,00307 g-0,00250 g); y se carga en recipientes estériles y libres de pirógenos, para su uso individual o múltiple.

24. Composición farmacéutica, estéril, que contiene derivado de taxano anhidro, preparada según los procedimientos descritos en las reivindicaciones 1 a 22, **caracterizada** por consistir en (2R,3S)-3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -trihidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, paclitaxel anhidro (II), con un contenido en agua menor (<) del 1,0% p/p, 6,0 mg, calculado en una base anhidra; polisorbato 80, 1 ml; y ácido acético, o ácido ascórbico o ácido cítrico, en una cantidad suficiente para obtener un pH en el intervalo de 3,0 a 4,5 (respectivamente, 0,00445 g-0,00306 g; 0,00445 g-0,00309 g y 0,00307 g-0,00250 g); y se carga en recipientes estériles y libres de pirógenos, para su uso individual o múltiple.



La Figura 1



La Figura 2